

Α.Τ.Ε.Ι. ΠΑΤΡΑΣ
ΣΧΟΛΗ Σ.Ε.Υ.Π.
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΘΕΜΑ:

**“Η ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΣΥΜΒΟΛΗ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ”**

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ:
ΚΩΣΤΑΡΑ ΣΟΥΖΑΝΑ

ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ:
Δρ. ΠΑΠΑΔΗΜΗΤΡΙΟΥ ΜΑΡΙΑ

ΠΑΤΡΑ 2007

*''Αγάπη είναι να αιμοδοτείς
χωρίς ποτέ να μάθεις
ποιος πήρε από το αίμα σου
δύναμη για να ζήσει''*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Οι θαλασσαιμίες εμφανίζονται σχεδόν σ' όλο τον κόσμο και αποτελούν τεράστιο κοινωνικό πρόβλημα, ιδιαίτερα για τη χώρα μας, όπου περίπου 8% του πληθυσμού φέρει το στίγμα της Μεσογειακής αναιμίας. Σύμφωνα με στατιστικά δεδομένα, υπάρχουν περιοχές της Ελλάδας όπου ένα στα τρία άτομα φέρει το στίγμα κάποιας κληρονομικής αναιμίας. Συνεπώς, ο αντίκτυπος από τις κληρονομικές αυτές αναιμίες είναι μεγάλος για τη χώρα μας, αφού για αρκετά άτομα η δημιουργία οικογένειας αποτελεί πρόβλημα, ενώ για άλλους υπάρχει η πικρία από τη γέννηση ενός ή περισσότερων παιδιών που πάσχουν. Τα αθώα αυτά θύματα ανέκαθεν συγκινούσαν τους ερευνητές, όπως και τον καθέναν από εμάς ως άτομο στην κοινωνία. Σήμερα, με τις επιτυχείς μελέτες γιατρών διαφόρων ειδικοτήτων και άλλων ερευνητών στις αιμοσφαιρινοπάθειες και θαλασσαιμίες (νέε μέθοδοι μοριακής βιολογίας), είμαστε σε θέση να προλαβαίνουμε την απόκτηση ενός πάσχοντος παιδιού.

Καταρχήν, με την ηλεκτροφόρηση της Hb εντοπίζονται οι φορείς. Στη συνέχεια, σε περίπτωση γάμου δύο φορέων, οπότε η πιθανότητα γέννησης πάσχοντος είναι 25% για κάθε εγκυμοσύνη, με τη διενέργεια αμνιοπαρακέντησης μπορεί να διαγνωστεί και να αποφευχθεί η γέννηση απογόνου με ομόζυγη θαλασσαιμία – αιμοσφαιρινοπάθεια. Τέλος, με τη γονιδιακή θεραπεία, με την οποία ασχολείται συστηματικά η ομάδα του Έλληνα καθηγητή Ι. Σταματογιαννόπουλου στις Η.Π.Α. ίσως να βρισκόμαστε πολύ κοντά στη ριζική θεραπεία της νόσου και την αντικατάσταση της μεταμόσχευσης του μυελού των οστών με την παραπάνω θεραπεία. Επίσης, στα ήδη πάσχοντα άτομα, μπορούμε να προσφέρουμε πολλά, με την παράταση του χρόνου επιβίωσης, τη βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους και τις προσπάθειες ένταξής τους ως φυσιολογικά άτομα στο κοινωνικό σύνολο. Η ανακάλυψη μηχανισμών αποσιδήρωσης, η χρησιμοποίηση νέων ισχυρότερων αντιβιοτικών και ο συστηματικότερος έλεγχος του αίματος των μεταγγίσεων έχουν πετύχει σημαντική επιμήκυνση του χρόνου ζωής.

Οι έρευνες στο τεράστιο αυτό θέμα θα συνεχίζονται μέχρι την οριστική εξάλειψη των κληρονομικών αναιμιών. Τέλος, σημαντική είναι και η πρόοδος που σημειώθηκε τα τελευταία χρόνια στην πρόληψη με τα προγράμματα ευγονικής, τα οποία αποβλέπουν στην εξάλειψη του κοινωνικού αυτού προβλήματος με τη σωστή διαφώτιση, την αναγνώριση των ετεροζυγωτών και τον υποχρεωτικό προγεννητικό έλεγχο.¹

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο όρος θαλασσαιμία περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα κληρονομικών διαταραχών. Το κύριο χαρακτηριστικό τους είναι η μειωμένη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, που οφείλεται σε ελαττωματική παραγωγή των αιμοσφαιρινικών αλυσίδων α και β , με αποτέλεσμα την ανεπαρκή αιμοποίηση, την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα και κατ' επέκταση, την αναιμία. Ανάλογα με την αλυσίδα που αφορά το γενετικό πρόβλημα, τα θαλασσαιμικά σύνδρομα διακρίνονται σε α -θαλασσαιμίες και β -θαλασσαιμίες. Οι α -θαλασσαιμίες σε ομόζυγο μορφή δεν είναι συμβατές με τη ζωή, ενώ οι α -ετερόζυγες μορφές δεν προκαλούν ιδιαίτερα κλινικά προβλήματα. Οι β -θαλασσαιμίες είναι περισσότερο συχνές και με μεγαλύτερη κλινική βαρύτητα. Οι α -θαλασσαιμίες είναι περισσότερο συχνές στη νοτιο-ανατολική Ασία και στην Κίνα, ενώ οι β -θαλασσαιμίες απαντώνται συχνότερα στους λαούς που κατοικούν γύρω από τη Μεσόγειο θάλασσα.

Οι συχνότεροι τύποι β -θαλασσαιμιών είναι:

- η β -ετερόζυγος θαλασσαιμία
- η ενδιάμεση β - θαλασσαιμία
- η ομόζυγος β - θαλασσαιμία ή μείζονα θαλασσαιμία ή αναιμία του Cooley ή Μεσογειακή αναιμία. Πρόκειται για μια σοβαρή κατάσταση που προκαλεί ανεπαρκή αιμοποίηση και αιμόλυση (καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων). Αφορά το 25% των παιδιών που προέρχονται από δύο γονείς –φορείς της β -ετερόζυγου θαλασσαιμίας, που έχουν δηλαδή το λεγόμενο «στίγμα» της Μεσογειακής αναιμίας, όρος που δεν είναι πια αποδεκτός, καθώς παραπέμπει σε κοινωνική απομόνωση. Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς της β -θαλασσαιμίας υπάρχει πιθανότητα 25% σε κάθε κύηση να αποκτήσουν παιδί που θα είναι φορέας της β -ετερόζυγου θαλασσαιμίας και 25% πιθανότητα να αποκτήσουν ένα υγιές παιδί.

Στην Ελλάδα έχουν καταγραφεί περίπου 4.000 άτομα που πάσχουν από μείζονα Μεσογειακή αναιμία, ενώ το 6-8% του ελληνικού πληθυσμού είναι φορέας της β -ετερόζυγου θαλασσαιμίας.

Η θεραπευτική αντιμετώπιση βασίζεται σε συχνές μεταγγίσεις αίματος και στην αποσιδήρωση με φάρμακα όπως η δεσφεριοξαμίνη, που χορηγείται ενδοφλεβίως ή υποδοριώς και τότε πρόκειται για μια δοκιμασία που διαρκεί περίπου 12 ώρες, είναι καθημερινή και εφ' όρου ζωής. Τα παιδιά τα οποία δεν υποβάλλονται σε μεταγγίσεις και αποσιδήρωση, αποθνήσκουν κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής τους, εξαιτίας της τοξικότητας του σιδήρου

που επηρεάζει ζωτικά όργανα όπως η καρδιά, το ήπαρ και οι ενδοκρινείς αδένες. Τα τελευταία χρόνια χρησιμοποιούνται για την αποσιδήρωση καινούρια φάρμακα, που έχουν το πλεονέκτημα ότι χορηγούνται από το στόμα, όπως η δεφεριπρόνη και τα αποτελέσματά τους μελετώνται. Η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στην αντιμετώπιση σοβαρών περιπτώσεων Μεσογειακής αναιμίας.²

Σκοπός αυτής της εργασίας είναι η αφύπνιση και η ευαισθητοποίηση του κοινωνικού συνόλου σχετικά με το πρόβλημα της Μεσογειακής αναιμίας. Η πρόληψη είναι η λέξη κλειδί. Η πρόληψη είναι η πιο θετική και σίγουρη ενέργεια για να περιορίσουμε τη γέννηση ατόμων με Μεσογειακή αναιμία, με απώτερο σκοπό να την εξαλείψουμε. Προς μια τέτοια κατεύθυνση είναι αναγκαία η συνεργασία κάθε ανθρώπου. Κι αυτό είναι φυσικό, καθώς το να γνωρίζεις τι πιθανότητες έχεις να αποκτήσεις με τον /την σύντροφό σου παιδί με Μεσογειακή αναιμία, άπτεται πρωταρχικά στη δική σου ευαισθητοποίηση και πρωτοβουλία.³

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Σελ.

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	4
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο	
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ –	
ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	
1.1. ΤΟ ΑΙΜΑ	14
1.1.1. Οι λειτουργίες του αίματος.....	14
1.1.2. Φυσικοχημικές ιδιότητες του αίματος.....	15
1.1.3. Ολικός όγκος αίματος (ΟΟΑι)	16
1.1.4. Σύνθεση του αίματος – Αιματοκρίτης (HCT).....	17
1.1.5. Σύσταση του αίματος.....	18
1.2. ΤΟ ΠΛΑΣΜΑ.....	19
1.2.1. Μυελός των οστών.....	19
1.3. ΤΑ ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ.....	21
1.4. ΤΑ ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ.....	23
1.5. ΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ.....	24
1.5.1. Σύστημα πήξης.....	25
1.5.2. Αιμόσταση.....	27
1.6. ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ.....	29
1.6.1. Περίοδοι Αιμοποίησης.....	29
1.6.2. Προέλευση των κυττάρων του αίματος.....	29
1.6.3. Παράγοντες που ρυθμίζουν την αιμοποίηση.....	30
1.7. ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ.....	33
1.7.1. Αλληλουχία γεγονότων ερυθροποίησης και κύτταρα ερυθράς σειράς.....	33
1.7.2. Ρύθμιση ερυθροποίησης.....	33
1.7.3. Παράγοντες φυσιολογικής ερυθροποιίας.....	35
1.9. ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ.....	37

1.9. ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ.....	40
1.9.1. Δομή της αιμοσφαιρίνης.....	41
1.9.2. Λειτουργίες της αιμοσφαιρίνης.....	41
1.10. Ο ΣΙΔΗΡΟΣ.....	44
1.10.1. Υπερφόρτωση με Fe.....	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΑΝΑΙΜΙΕΣ

2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ.....	52
2.2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ.....	54
2.2.1. Αιτιολογική ταξινόμηση των αναιμιών.....	54
2.2.2. Μορφολογική ταξινόμηση των αναιμιών.....	56
2.2.3. Ταξινόμηση των αναιμιών ανάλογα με το μηχανισμό.....	57
2.3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	62
2.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ.....	64
2.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	66
2.6. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	69
2.7. ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ.....	74

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

3.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ.....	81
3.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ.....	83
3.3. ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ Ή ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ.....	85
3.3.1. Γενετική.....	85
3.3.2. Ταξινόμηση των αναιμιών.....	88
3.3.3. Εργαστηριακή διερεύνηση των θαλασσαιμιών.....	89
3.4. α- ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ.....	90
3.4.1. Αιτιολογία – φύση μοριακής βλάβης.....	91
3.4.2. Σύνδρομο εμβρυϊκού ύδρωπος με Hb Bart's (- / -).....	92
3.4.3. Αιμοσφαιρινοπάθεια Η.....	93
3.4.4. Ετερόζυγος α – θαλασσαιμία (-α / -α) ή (--/ α α).....	94
3.4.5. Σιωπηλός Φορέας (-α/ αα)	95

3.4.6. Διάγνωση.....	96
3.4.7. Θεραπεία.....	96
3.5. β- ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ.....	97
3.5.1. Ταξινόμηση των β – θαλασσαιμιών.....	98
3.5.2. Παθοφυσιολογία των β- θαλασσαιμιών.....	100
3.5.3. Μοριακή βάση της β – Μεσογειακής Αναιμίας.....	101
3.6. ΟΜΟΖΥΓΟΣ Ή ΜΕΙΖΩΝ β – ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ Ή ΑΝΑΙΜΙΑ COOLEY (β ⁰ – ομόζυγη).....	105
3.6.1. Κλινική εικόνα.....	106
3.6.2. Εξέλιξη.....	110
3.6.3. Θεραπεία.....	110
3.7. ΕΤΕΡΟΖΥΓΗ β – ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΑ Ή ΕΛΑΣΣΩΝ ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΑ (ΣΤΙΓΜΑ β ⁰ – β ⁺ ΕΤΕΡΟΖΥΓΗ).....	113
3.7.1. Ελάχιστη Μεσογειακή αναιμία (σιωπηλός γόνος β-θαλασσαιμία)...	115
3.7.2. Διάγνωση ετερόζυγης β – θαλασσαιμίας (στίγμα).....	115
3.8. ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ β – ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΑ.....	117
3.8.1. Η καρδιά στην ενδιάμεση Μεσογειακή Αναιμία.....	118
3.9. ΆΛΛΟΙ ΤΥΠΟΙ ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΩΝ.....	121
3.9.1. Μεικτή ετεροζυγωτία δρεπανοκυτταρικού και β-θαλασσαναιμικού γονυλλίου (Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία).....	1021
3.9.2. δ – β θαλασσαναιμία.....	121
3.9.3. γδβ, γ & δ θαλασσαιμίες.....	121
3.10. ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΕΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ.....	123
3.10.1. Τύπου Lepore.....	123
3.10.2. Τύπου Constant Spring.....	124
3.10.3.Κληρονομική παραμονή HbF.....	124

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

4.1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ.....	127
4.2. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ.....	129
4.3. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ.....	132
4.4. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ.....	133

4.5. Η ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	137
4.6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΆΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	141
4.7. ΙΣΤΟΡΙΚΟ 1 ^ο	143
4.8. ΙΣΤΟΡΙΚΟ 2 ^ο	147

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

5.1. ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ.....	152
5.2. ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	157
5.2.1. Χρόνος έναρξης των μεταγγίσεων.....	158
5.2.2. Είδος και ποσότητα αίματος.....	160
5.2.3. Χορήγηση του αίματος.....	162
5.2.4. Νεοκύτταρα.....	162
5.2.5. Κυτταροαφαίρεση.....	162
5.2.6. Επιπλοκές των μεταγγίσεων.....	163
5.2.7. Λευκαφαίρεση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.....	170
5.3. ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ.....	173
5.3.1. Δεσφερριοξαμίνη.....	174
5.3.2. Δεσμευτικά φάρμακα χορηγούμενα από του στόματος. Δεφεριπρόνη.....	176
5.3.3. Επίπτωση της θεραπείας με δεσφερριοξαμίνη στην επιβίωση και ποιότητα ζωής των θαλασσαιμικών ατόμων.....	178
5.3.4. Εκτίμηση της σιδήρωσης του μυοκαρδίου – ο ρόλος της αποσιδήρωσης.....	182
5.4. ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ.....	184
5.5. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ.....	186
5.5.1. Ώριμα T – λεμφοκύτταρα.....	189
5.5.2. Αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα.....	192
5.5.3. Λεμφοειδικά αρχέγονα κύτταρα.....	192
5.6. ΕΠΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ.....	195
5.6.1. Καρδιολογικές επιπλοκές.....	195
5.6.2. Ενδοκρινικές επιπλοκές.....	195

5.6.3. Άλλα προβλήματα.....	198
5.7. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ.....	200
5.7.1. Αύξηση της παραγωγής της HbF.....	200
5.7.2. Μεταγγίσεις δικτυοερυθροκυττάρων (νεαρά κύτταρα)	201
5.7.3. Πιθανή δράση των αντιοξειδωτικών.....	201
5.7.4. Γονιδιακή θεραπεία.....	202

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΨΥΧΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

6.1. ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	205
6.1.1. Προβλήματα του ασθενή.....	206
6.1.2. Προβλήματα της οικογένειας των ασθενών.....	207
6.1.3. Προβλήματα του κοινωνικού συνόλου και της πολιτείας.....	209
6.2. ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	210
6.2.1. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ψυχολογική υποστήριξη του πάσχοντα.....	211
6.3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	212
6.3.1. Ατομική συμβουλευτική ή ψυχοθεραπευτική εργασία.....	213
6.3.2. Ομαδικές συμβουλευτικές ή ψυχοθεραπευτικές συζητήσεις.....	214
6.3.3. Προγράμματα επαγγελματικής εκπαίδευσης και κοινωνικής ενσωμάτωσης.....	214
6.4. Η ΑΝΤΙΛΗΨΗ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΣΜΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΠΑΣΧΟΝΤΑ ΑΠΟ Μ.Α. ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ.....	216
6.5. Η ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΠΑΣΧΟΝΤΑ ΑΠΟ Μ.Α. ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΧΩΡΕΣ.....	218
6.6. ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΠΑΡΟΧΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ Μ.Α.....	219

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

7.1. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	221
7.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΘΕΤΙΚΑ ΤΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ Μ.Α.....	224

7.2.1. Εθνικό πρόγραμμα πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας και αιμοσφαιρινοπαθειών 1974-2004.....	224
7.2.2. Προληπτικά προγράμματα για τη Μεσογειακή Αναιμία στην Ελλάδα.....	227
7.3. ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΚΑΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΦΟΡΕΩΝ.....	231
7.3.1. Που μπορεί κάποιος να εξεταστεί και ποιες είναι αυτές οι εξετάσεις.....	231
7.3.2. Τι γίνεται όταν βρεθεί ένα ζευγάρι που και οι δύο είναι φορείς της β- Μ.Α.;.....	233
7.4. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΈΛΕΓΧΟΣ.....	235
7.4.1. Ενδείξεις εφαρμογής του προγεννητικού ελέγχου.....	237
7.4.2. Μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου.....	237
7.4.3. Εργαστηριακές αναλύσεις.....	240
7.4.4. Η επίδραση της προγεννητικής διάγνωσης στην πρόληψη κληρονομικών νοσημάτων.....	244
7.5. ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	246
7.5.1. Διαταραχές του αναπαραγωγικού άξονα στη Μεσογειακή Αναιμία.....	246
7.5.2. Προσέγγιση της γονιμότητας σε Μ.Α.....	249
7.5.3. Μεσογειακή Αναιμία και κύηση.....	252

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ

8.1. ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ – ΟΡΙΣΜΟΣ.....	256
8.2. ΤΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	259
8.3. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ Ο ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΑΙΜΟΔΟΤΗΣ.....	261
8.4. ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ.....	262
8.4.1. Δεν πρέπει να δίνουν αίμα.....	263
8.4.2. Εργαστηριακός έλεγχος του αίματος.....	264
8.4.3. Προγραμματισμένη εφαρμογή του Μοριακού ελέγχου.....	265
8.4.4. Νεότερα δεδομένα για την ασφάλεια του αίματος.....	267
8.5. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ.....	269
8.5.1. Στοιχεία θετικού επηρεασμού των αιμοδοτών.....	276
8.5.2. Λόγοι αρνητικού επηρεασμού των αιμοδοτών.....	278

8.5.3. Οι αναποφάσιστοι.....	280
8.6. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ.....	282
8.7. ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ.....	284
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	285
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	286
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ.....	291
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ	

Κεφάλαιο 1^ο

- *Το αίμα*
- *Το πλάσμα*
- *Τα ερυθρά αιμοσφαίρια*
- *Τα λευκά αιμοσφαίρια*
- *Τα αιμοπετάλια*
- *Αιμοποίηση*
- *Ερυθροποίηση των ερυθρών*
- *Κινητική των ερυθρών*
- *Αιμοσφαιρίνη*
- *Σίδηρος*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ – ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1.1.ΤΟ ΑΙΜΑ

Το αίμα είναι υγρός ιστός, περιέχεται και κυκλοφορεί συνέχεια μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα. Κατά τη ροή του διαμέσου των τριχοειδών αγγείων του συστήματος αυτού αποδίνει στους ιστούς χρήσιμες ουσίες και παραλαμβάνει απ' αυτούς άλλες ουσίες τις οποίες μεταφέρει σε άλλα μέρη του σώματος για να χρησιμοποιηθούν απ' αυτό ή να απεκκριθούν. Επομένως, το αίμα χρησιμεύει για την επικοινωνία των διαφόρων ιστών του οργανισμού και για τη διαρκή ανανέωση των συστατικών του εξωκυττάριου υγρού και έμμεσα του ενδοκυττάριου υγρού τους.⁴

Ο όγκος του αίματος πρέπει να ευρίσκεται σε άριστη σχέση με τη χωρητικότητα του κυκλοφορικού συστήματος, δηλ. όσα αγγεία είναι ανοιχτά πρέπει να είναι και πλήρη αίματος. Διαταραχές στη σχέση όγκος αίματος / χωρητικότητα κυκλοφορικού εκδηλώνονται με παθολογική επιβάρυνση της καρδιάς και συχνά με ανεπαρκή τροφοδότηση των ιστών.⁵

1.1.1. Οι λειτουργίες του αίματος

Το αίμα επιτελεί τις ακόλουθες λειτουργίες:

- Με τα ερυθρά αιμοσφαίρια, που περιέχουν την αιμοσφαιρίνη, επιτυγχάνεται η μεταφορά των αναπνευστικών αερίων, δηλαδή η μεταφορά του οξυγόνου από τους πνεύμονες προς τα κύτταρα των ιστών και του διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς προς τους πνεύμονες, απ' όπου αποβάλλεται με την αναπνευστική λειτουργία.
- Με τα λευκά αιμοσφαίρια (που διαθέτουν φαγοκυτταρικές ιδιότητες και παράγουν τα αντισώματα) συμβάλλει ενεργά στην άμυνα του οργανισμού εναντίον διαφόρων παθογόνων μικροοργανισμών και άλλων τοξικών ουσιών (αμυντική λειτουργία).
- Με τα αιμοπετάλια και με ουσίες του πλάσματος (ινωδογόνο) συμμετέχει στην πήξη του αίματος (λειτουργία της πήξης).
- Με το πλάσμα, που αποτελεί το μεταφορικό μέσο του σώματος, μεταφέρει θρεπτικές ουσίες και προϊόντα της πέψης, που απορροφώνται από το γαστρεντερικό σωλήνα

(θεραπευτική λειτουργία), και παραλαμβάνει τα προϊόντα από τη διάσπασή τους και τα μεταφέρει για αποβολή από τα απεκκριτικά όργανα (συμβολή στην *απεκκριτική* λειτουργία).

- Μεταφέρει ορμόνες, βιταμίνες, ένζυμα, από τα όργανα παραγωγής προς τα κύτταρα προορισμού τους (*μεταφορική* λειτουργία).
- Συμβάλλει στη διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας, μεταφέροντας νερό και όξινα προϊόντα του κυτταρικού μεταβολισμού στα απεκκριτικά όργανα, διατηρώντας έτσι το pH του αίματος σταθερό.
- Τέλος, εξασφαλίζει την ισότιμη κατανομή της θερμότητας σε όλα τα όργανα και διατηρεί σταθερή τη θερμοκρασία του οργανισμού στους $36,7^{\circ}\text{C}$ (*θερμορρυθμιστική* λειτουργία).¹

1.1.2. Φυσικοχημικές ιδιότητες του αίματος

Το αίμα είναι αδιαφανές, ελαφρώς αλμυρό και σχετικώς παχύρρευστο υγρό. Κύριες φυσικοχημικές ιδιότητές του είναι το χρώμα, το ιξώδες, η πυκνότητα και η αντίδρασή του.

α) Χρώμα

Το χρώμα του αίματος είναι ερυθρό, οφείλεται στην αιμοσφαιρίνη (Hb) των ερυθρών αιμοσφαιρίων και εξαρτάται από την απόλυτη ποσότητα της οξυγονωμένης (Hb – O₂) και της αναχθείσας αιμοσφαιρίνης (Hb) που περιέχει.

Η Hb – O₂ προσδίδει στο αίμα ζωντανό κόκκινο χρώμα. Αυτό συμβαίνει στο αρτηριακό αίμα, όπου το ποσοστό της Hb – O₂ είναι σχεδόν 100%. Το φλεβικό αίμα, αντιθέτως, που περιέχει περίπου 65% Hb – O₂ (ή 35% Hb αναχθείσα), έχει χρώμα βαθύ κόκκινο (κυανέρυθρο).

β) Ιξώδες ή γλοιότητα

Τα μόρια των διαφόρων υγρών παρουσιάζουν μια συνοχή μεταξύ τους και αντιστέκονται στη δύναμη που τείνει να προκαλέσει ολίσθηση της μιας στιβάδας του υγρού επάνω στην άλλη (ροή). Η αντίσταση αυτή στη δύναμη ροής ενός υγρού, και επομένως και του αίματος, ονομάζεται ιξώδες ή γλοιότητα.

Η γλοιότητα του αίματος εξαρτάται από:

- τον αριθμό των έμμορφων συστατικών του (τιμή αιματοκρίτη), δηλαδή ουσιαστικώς από τον όγκο των ερυθροκυττάρων,
- τη γλοιότητα του πλάσματος, η οποία εξαρτάται από την απόλυτη ποσότητα των λευκωμάτων του και κυρίως από τις σφαιρίνες που είναι μεγάλα, επιμήκη και ασύμμετρα μόρια.

Το ιζώδες του αίματος στους 18° C είναι 4,75 και του πλάσματος 2,0 σε σχέση με εκείνο του ύδατος που κατά συνθήκη λαμβάνεται ίσο με 1 (σχετικό ιζώδες).

γ) Πυκνότητα του αίματος (ειδικό βάρος)

Αυτή είναι 1,059 g/cm³ (στους 25° C) και υφίσταται διακυμάνσεις που εξαρτώνται από το μοριακό βάρος των συστατικών του και από τη μεταξύ τους σχέση (μέσες τιμές πυκνότητας αίματος 1,055 – 1,060 g/cm³, ερυθροκυττάρων 1,097 – 1,100 g/cm³ και πλάσματος 1,025 – 1,030 g/cm³).

Η πυκνότητα του αίματος αυξάνεται τη νύκτα και μετά από φυσική άσκηση, ενώ τείνει να ελαττωθεί μετά από γεύμα και το απόγευμα. Μεταβολές της πυκνότητας εμφανίζονται και σε παθολογικές καταστάσεις: ελάττωση παρατηρείται σε αναιμίες, αύξηση σε απώλεια υγρών, εγκαύματα, πλασμοκυττάρωση κ.λ.π.

δ) Αντίδραση του αίματος (pH)

Αυτή είναι ελαφρώς αλκαλική, με τιμή pH ελάχιστα κυμαινόμενη μεταξύ 7,33 και 7,45 (στους 38° C) χάρη στη δράση ισχυρών ρυθμιστικών μηχανισμών.

1.1.3. Ολικός όγκος αίματος (ΟΟ Αι)

Ο ολικός όγκος αίματος φυσιολογικώς κυμαίνεται σε στενά σχετικούς πλαίσια. Στον άνθρωπο αποτελεί το 7 – 8% του βάρους του σώματος (στις γυναίκες περίπου 1% ολιγότερο). Έτσι, αν ένα άτομο έχει βάρος σώματος π.χ. 70 kg, θα έχει 4,9 – 5,6 L αίμα. Η σχέση αυτή μπορεί να εκφραστεί και διαφορετικώς: σε κάθε kg βάρους σώματος αναλογούν 70 – 80 cm³ αίμα.

Ο φυσιολογικός αυτός όγκος του ολικού αίματος μπορεί, κάτω από φυσιολογικές ή παθολογικές συνθήκες, να αυξάνεται ή να μειώνεται: η αύξηση χαρακτηρίζεται ως *πολυαιμία* και η μείωση ως *ολιγαιμία*.

Οι διακυμάνσεις του ΟΟΑι είναι ανεξάρτητες από την αύξηση ή τη μείωση του αριθμού των κυττάρων του, του αιματοκρίτη, μπορεί, όμως, αυτές να παρουσιάζονται και συνδυασμένες (π.χ. πολυαιμία ή ολιγαιμία με φυσιολογικές τιμές αιματοκρίτη, ολιγοκυτταρική πολυαιμία ή ολιγοκυτταρική ολιγαιμία, πολυκυτταρική πολυαιμία ή πολυκυτταρική ολιγαιμία).

Φυσιολογική αύξηση του ΟΟΑι παρατηρείται:

- στις εγκύους, μέχρι 10% του βάρους του σώματος, η οποία επανέρχεται σε φυσιολογικές τιμές μετά τον τοκετό και επίσης στα νεογνά και στα παιδιά, μέχρι 10 ετών, στα οποία η αύξηση είναι της τάξης του 8,7 και 7,5% αντιστοίχως.

- στους διαβιούντες σε μεγάλα υψόμετρα παρατηρείται αύξηση και των ερυθροκυττάρων και του όγκου του αίματος (πολυκυτταρική πολυαιμία) · το ίδιο συμβαίνει και σε παθολογικές καταστάσεις με χαμηλή πίεση O₂ στο αρτηριακό αίμα (π.χ. χρόνιες πνευμονοπάθειες και καρδιοπάθειες),
- σε άτομα με σαφή ανάπτυξη της μυϊκής μάζας (π.χ. αθλητές) ο ΟΟΑι αυξάνει 9,5 – 10,5% του βάρους του σώματος, ενώ στους παχύσαρκους εμφανίζεται ο ΟΟΑι μειωμένος σε σχέση με το βάρος, γιατί ο λιπώδης ιστός, σε αντίθεση με το μυϊκό, είναι πτωχός σε αγγεία,
- ο ΟΟΑι υπόκειται και σε πρόσκαιρες μεταβολές (π.χ. ελαττώνεται την ώρα της πέψης, αυξάνεται μετά τη λήψη ικανών ποσοτήτων υγρών) και ρυθμίζεται με διακίνηση υγρού από τα αγγεία προς τους ιστούς και αντιθέτως ή με την αυξομείωση της ποσότητας των αποβαλλόμενων ούρων.

Ελάττωση του ΟΟΑι παρατηρείται μετά από έντονη εφίδρωση, διάρροιες και αιμορραγίες.

Ο προσδιορισμός του ΟΟΑι γίνεται:

- άμεσα, με αφαίρεση όλου του αίματος (πειραματική μέθοδος μόνο στα ζώα), ή
- έμμεσα από τον όγκο του πλάσματος και από την τιμή του αιματοκρίτη.

Η μέτρηση του όγκου του πλάσματος γίνεται με την ένεση ορισμένης ποσότητας κατάλληλης χρωστικής ουσίας (κυανού του Evans) και τον προσδιορισμό της αραίωσής της στο πλάσμα. Άλλες μέθοδοι είναι η χρησιμοποίηση λευκωματινής επισημασμένης με ραδιενεργό ιώδιο ή η χρήση ερυθροκυττάρων επισημασμένων με ⁵¹Cr, ⁵⁹Fe και ³²P.

1.1.4. Σύνθεση του αίματος – Αιματοκρίτης (HCT)

Όπως ήδη ανεφέρθη, το αίμα αποτελείται από τα έμμορφα συστατικά και το πλάσμα. Στο καθένα από αυτά αναλογεί ένα μέρος του συνολικού όγκου αίματος.

Η σχέση που εκφράζει τον όγκο που καταλαμβάνουν τα έμμορφα συστατικά προς τον ολικό όγκο του αίματος που τα περιέχει, ονομάζεται *αιματοκρίτης* (PVC: Packed cell volume) , HCT. Η τιμή του εκφράζεται ως εκατοστιαία αναλογία (%) ή με το νέο σύστημα μονάδων Si σε λίτρο / λίτρο (L/L). Οι φυσιολογικές τιμές του αιματοκρίτη κυμαίνονται αισθητά και είναι:

- άνδρες: 40% - 54% ή 0,40 – 0,54 L/L,
- γυναίκες: 37% - 45% ή 0,37 – 0,45 L/L,
- παιδιά (ενός έτους): 35% - 44% ή 0,35 – 0,44 L/L,
- νεογέννητα: 44% - 62% ή 0,44 – 0,62 L/L και
- μέση αναφερόμενη τιμή στους ενήλικες 45%.

Τιμή HCT 45% σημαίνει ότι το 45% του όγκου του αίματος αντιπροσωπεύουν τα έμμορφα συστατικά του και το 55% το πλάσμα. Επειδή περισσότερο από το 99% των έμμορφων συστατικών είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια (0,3% λευκοκύτταρα και 0,5% θρομβοκύτταρα), στην πράξη η έννοια του HCT ταυτίζεται ουσιαστικώς με τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Ελάττωση της τιμής του HCT παρατηρείται, όταν μειωθεί ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων (π.χ. αναιμία), ενώ η αύξηση της τιμής του HCT παρατηρείται (α) αν αυξηθεί ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων και (β) αν μειωθεί ο όγκος του πλάσματος (π.χ. μεγάλες απώλειες υγρών από εγκαύματα, διάρροιες κ.λ.π.)⁵

1.1.5. Σύσταση του αίματος

Το αίμα αποτελείται από το πλάσμα και από τα έμμορφα συστατικά (κύτταρα). Τα κύτταρα είναι τριών ειδών: τα ερυθροκύτταρα (ερυθρά αιμοσφαίρια), τα λευκοκύτταρα (λευκά αιμοσφαίρια) και τα αιμοπετάλια (θρομβοκύτταρα)⁴

1.2. ΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

Πλάσμα αίματος. Το υγρό μέρος του αίματος που απομένει μετά την αφαίρεση των έμμορφων στοιχείων του, ονομάζεται πλάσμα αίματος. Περιέχει ιόντα, πρωτεΐνες και άλλες ουσίες. Αν επιτραπεί στο πλάσμα να πήξει, το υγρό που παραμένει ονομάζεται ορός. Ο ορός έχει βασικά την ίδια σύσταση με το πλάσμα, εκτός του ινωδογόνου και διάφορων άλλων από τους παράγοντες πήξης, που έχουν αφαιρεθεί.

Οι πρωτεΐνες του πλάσματος αποτελούνται κύρια από λευκωματίνη και σφαιρίνες. Οι σφαιρίνες αποτελούνται από τα κλάσματα άλφα, βήτα και γάμμα, που διαχωρίζονται με ηλεκτροφόρηση. Κάθε ένα από αυτά τα κλάσματα αποτελείται από συγκεκριμένες πρωτεΐνες. Οι γάμμα σφαιρίνες, που αποτελούνται κυρίως από αντισώματα, ονομάζονται *ανοσοσφαιρίνες*.

Αυτές οι πρωτεΐνες παράγονται από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Σημανικές πρωτεΐνες στα κλάσματα άλφα και βήτα είναι οι σφαιρίνες μεταφοράς και οι πηκτικοί παράγοντες, που παράγονται στο ήπαρ. Οι σφαιρίνες μεταφοράς μεταφέρουν διάφορες ουσίες, μέσα στην κυκλοφορία, στη συνδεδεμένη τους μορφή. Για παράδειγμα, η συνδεδεμένη με θυροξίνη σφαιρίνη μεταφέρει θυροξίνη και η τρανσφερίνη μεταφέρει σίδηρο. Οι πηκτικοί παράγοντες, συμπεριλαμβανομένου του ινωδογόνου, παραμένουν σε ανενεργό μορφή στο πλάσμα αίματος, μέχρις ότου ενεργοποιηθούν από την αντίδραση πήξης.

Η λευκωματίνη είναι ιδιαίτερα σημαντική για τη διατήρηση του όγκου του υγρού μέσα στο αγγειακό σύστημα. Τα τοιχώματα των τριχοειδών είναι αδιαπέραστα στις λευκωματίνες έτσι, η παρουσία τους στο πλάσμα δημιουργεί κολλοειδοσμοτική πίεση, που συγκρατεί υγρό μέσα στον ενδαγγειακό χώρο. Η λευκωματίνη, που παράγεται στο ήπαρ, έχει την ικανότητα να ενώνεται με έναν αριθμό ουσιών που υπάρχουν στο πλάσμα. Έτσι, λειτουργεί ως πρωτεΐνη μεταφοράς για μέταλλα, λιπαρά οξέα, χολερυθρίνη και φάρμακα.⁶

1.2.1. Μυελός των οστών

Ο μυελός των οστών διακρίνεται σε ερυθρό – ωχρο (κίτρινο) ή λιπόδη και πηκτοειδή. Στο νεογνό, όλα τα οστά έχουν ερυθρό μυελό σε δράση (*δραστικός μυελός*). Στην παιδική ηλικία, μετά τα πέμπτο έτος, ο ερυθρός μυελός αρχίζει να υποστρέφεται και να αντικαθίσταται από το λιπόδη μυελό των οστών. Στην ηλικία των 20 ετών, όλα τα επιμήκη οστά, καθώς και τα οστά του καρπού και του ταρσού, καταλαμβάνονται από λιπόδη μυελό των οστών (*αδρανής μυελός*), ο οποίος διατηρεί την ικανότητα για μετατροπή σε δραστικό μυελό των οστών σε περίπτωση ανάγκης, όπως π.χ. σε υπερβολική καταστροφή ερυθροκυττάρων. Στον ενήλικα, ο ερυθρός μυελός των οστών απαντά στη σπογγώδη ουσία των σπονδύλων, των πλατέων οστών

του κρανίου, του στέρνου, των πλευρών, των κλειδιών, των ωμοπλάτων, των ανωνύμων οστών και στις επιφύσεις των μακρών οστών, δηλαδή των μηριαίων και των βραχιονίων οστών.

Στη γερωντική ηλικία, ο ερυθρός μυελός των οστών κατά το μεγαλύτερο μέρος του σταδιακά μεταπίπτει στον πηκτοειδή μυελό των οστών, που είναι και αυτός αδρανής.

Από άποψη ιστολογικής υφής, ο μυελός των οστών αποτελείται κυρίως από μυελικό ιστό (μυελοειδή ιστό) και χαρακτηρίζεται από τη μεγάλη αγγειοβρίθεια και κυτταροβρίθειά του. Είναι μαλακής σύστασης και πληροί τις μυελοκυψέλες των οστών. Η σύστασή του στα διάφορα οστά και στις διάφορες ηλικίες ποικίλλει. Εμφανίζει ιδιαίτερη ιστολογική κατασκευή προσομοιάζων με τρισδιάστατο πλέγμα από αγγεία, ίνες και κύτταρα, το οποίο ονομάζεται μυελικό υπόστρωμα. Τα στοιχεία του ερειστικού υποστρώματος του μυελού των οστών συγκρατούνται μεταξύ τους με μια άμορφη πρωτεϊνικής φύσης ουσία και σχηματίζουν ιδιόμορφους χώρους, ως φωλιές, τις αιμοποιητικές βρογχίδες, εντός των οποίων ευρίσκονται τα αιμοποιητικά κύτταρα, δηλαδή οι προγονικές κυτταρικές προβαθμίδες. Αυτές αποτελούν τα μητρικά κύτταρα των αιμοποιητικών κυτταρικών σειρών. Η υφή αυτή εξυπηρετεί τη μαζική παραγωγή όλων των έμμορφων στοιχείων του αίματος, που μεταφέρονται διαρκώς με τους φλεβώδεις κόλπους (φλεβικά κολπώδη τριχοειδή αγγεία) στην κυκλοφορία του αίματος, ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού¹

1.3. ΤΑ ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια αποτελούν την πλειονότητα των κυτταρικών στοιχείων του αίματος. Σε κάθε κυβικό χιλιοστόμετρο αίματος υπάρχουν 4,5 – 5 εκατομμύρια ερυθρά αιμοσφαίρια. Τα φυσιολογικά ερυθροκύτταρα είναι απύρνηνα και έχουν δισκοειδές σχήμα. Παράγονται στους αγγειακούς κόλπους του ερυθρού μυελού των οστών από εμπύρνηνα κύτταρα, τα οποία προέρχονται από το ενδοθήλιο των κόλπων. Για την ωρίμανσή τους διέρχονται από διάφορα στάδια, κατά τα οποία ο πυρήνας εξαφανίζεται και το πρωτόπλασμα εμπλουτίζεται με αιμοσφαιρίνη. Η αιμοσφαιρίνη είναι το λειτουργικό συστατικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αποτελεί το 95% του βάρους του στερεού περιεχομένου του ερυθρού αιμοσφαιρίου. Πρόκειται για μια σύνθετη πρωτεΐνη (χρωμοπρωτεΐνη), που το μόριό της αποτελείται από σφαιρίνη και αίμη. Η σφαιρίνη αποτελείται από 2 ζεύγη (α και β) πολυπεπτιδικών αλυσίδων. Η αίμη είναι ένωση που αποτελείται από δακτύλιο πορφυρίνης, στο κέντρο του οποίου υπάρχει ένα άτομο σιδήρου. Η αίμη προσδίδει στην αιμοσφαιρίνη το ερυθρό χρώμα. Το ποσό της αιμοσφαιρίνης στο αίμα είναι 16 g για τους άνδρες και 14,5 g για τις γυναίκες ανά 100 ml αίματος. Η αιμοσφαιρίνη βοηθά στη μεταφορά των αναπνευστικών αερίων, του O₂ και του CO₂, από τους πνεύμονες στους ιστούς και αντίθετα. Το O₂ μεταφέρεται κυρίως από την αιμοσφαιρίνη, η οποία στο αρτηριακό αίμα βρίσκεται με τη μορφή της οξυαιμοσφαιρίνης. Το CO₂ μεταφέρεται κυρίως (90%) συνδεδεμένο με μορφή ανιόντων του πλάσματος, που αποτελούν την αλκαλική του παρακαταθήκη (HCO₃), και μόνο ένα μέρος του (5%) είναι χαλαρά ενωμένο με την Hb. Ένα 5% του CO₂ κυκλοφορεί φυσικά διαλυμένο στο πλάσμα.

Η μέση διάρκεια ζωής των φυσιολογικών ερυθρών αιμοσφαιρίων υπολογίζεται σε 100 – 200 μέρες. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, η καταστροφή γίνεται κατά κύριο λόγο στο σπλήνα. Η ερυθρόσταση ή ενδαγγειακή κατακράτηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων μέσα στο σπληνικό πολφόν ή και σε άλλα όργανα (π.χ. το ήπαρ) φαίνεται ότι ασκεί πρωτεύοντα ρόλο για την καταστροφή των ερυθροκυττάρων.⁶

Πίνακας 1.1. Ονοματολογία διαφόρων μορφών ερυθροκυττάρων, ανάλογα με το μέγεθος, το σχήμα, και την εμφάνισή τους.⁷

1	Μικροκύτταρα – Μακροκύτταρα – Μεγαλοκύτταρα- Ανισοκύτταρα (Χαρακτηρισμοί αναλόγως του μεγέθους των ερυθροκυττάρων).
2	Σχιστοκύτταρα (Πολύ μικρά ερυθροκύτταρα ακανόνιστου σχήματος).
3	Ελλειπτοκύτταρα (Ωοειδή ερυθροκύτταρα).
4	Σφαιροκύτταρα (Σφαιροειδή ερυθροκύτταρα).
5	Στοχοκύτταρα (Σχήματος στόχου σκοποβολής).
6	Δρεπανοκύτταρα (Ερυθροκύτταρα σχήματος δρεπάνου).
7	Ερυθρά Αιμοσφαίρια μετά πυρηνικών υπολειμμάτων.
8	Σιδηροκύτταρα Ερυθροκύτταρα. Εμφανίζονται κυανά κοκκία, μετά από ειδική χρώση.
9	Ερυθροκύτταρα με Σωματία του Heinz.
10	Ποικιλοκυττάρωση (Ταυτόχρονη εμφάνιση ποικιλίας Ερυθροκυττάρων).

1.4. ΤΑ ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Τα λευκά αιμοσφαίρια είναι εμπύρηννα κύτταρα, μεγαλύτερα και πολύ λιγότερα σε αριθμό από τα ερυθρά αιμοσφαίρια. Υπάρχουν περίπου 5.000 – 10.000 λευκά αιμοσφαίρια σε κάθε κυβικό χιλιοστόμετρο αίματος (1 λευκό αιμοσφαίριο για κάθε 500 – 1.000 ερυθρά αιμοσφαίρια). Ανάλογα με τον τόπο παραγωγής τους και τη μορφολογία τους διακρίνονται σε:

α. Κοκκιοκύτταρα. Είναι λευκοκύτταρα που παράγονται στο μυελό των οστών και αποτελούν το 70% όλων των λευκών αιμοσφαιρίων. Ονομάζονται κοκκιοκύτταρα, λόγω του μεγάλου αριθμού κοκκίων που περιέχουν στο πρωτόπλασμά τους ή πολυμορφοπύρηννα, γιατί οι πυρήνες τους έχουν ακανόνιστο σχήμα και είναι κατατμημένοι σε δύο ή περισσότερους λοβούς.

β. Λεμφοκύτταρα. Ο τόπος παραγωγής των λεμφοκυττάρων είναι ο λεμφικός ιστός των λεμφαδένων, του γαστρεντερικού σωλήνα, του σπλήνα, των αμυγδαλών, του φάρυγγα κ.λ.π. Μικρές νησίδες λεμφικού ιστού υπάρχουν επίσης και στο μυελό των οστών. Αποτελούν το 25% των κυκλοφορούντων λευκών αιμοσφαιρίων. Είναι υπεύθυνα για την άμυνα του οργανισμού έναντι των διαφόρων παθογόνων μικροοργανισμών.

γ. Μονοκύτταρα. Είναι μεγάλα σε μέγεθος και παράγονται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (κυρίως στο σπλήνα, το ήπαρ, τους λεμφαδένες και το μυελό των οστών). Αποτελούν μια έτοιμη πηγή κινητών φαγοκυττάρων, που αθροίζονται και εκτελούν τη φαγοκυτταρική τους λειτουργία στις φλεγμαίνουσες περιοχές. Αριθμούν το 5% περίπου των λευκών αιμοσφαιρίων.

δ. Πλασματοκύτταρα. Παράγονται στους λεμφαδένες και στο μυελό των οστών. Είναι η κύρια και πιθανώς η μοναδική πηγή κυκλοφορούμενης ανοσοσφαιρίνης (αντισώματα). Αντιπροσωπεύουν το 1% των λευκοκυττάρων του αίματος.⁶

1.5. ΤΑ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Τα αιμοπετάλια είναι απύρηνα, δισκοειδή, κυτταρικά θραύσματα προερχόμενα από τα μεγακαρυοκύτταρα του μυελού των οστών. Αν και δεν έχουν δυνατότητα πρωτεϊνοσύνθεσης, η μικροσκοπική δομή τους είναι αρκετά πολύπλοκη. Εξωτερικά περιβάλλονται από κυτταρική μεμβράνη (λιπιδική διπλοστοιβάδα) που φέρει γλυκοπρωτεΐνες, οι περισσότερες από τις οποίες είναι υποδοχείς παραγόντων που σχετίζονται με την πήξη του αίματος. Ειδικό χαρακτηριστικό της αιμοπεταλιακής μεμβράνης είναι η παρουσία ενός συστήματος πόρων που είναι ανοικτοί προς τα έξω και εκκοιλώνονται προς το εσωτερικό των αιμοπεταλίων αυξάνοντας έτσι την επιφάνειά τους. Η μεμβράνη που επενδύει αυτούς τους πόρους φέρει υψηλή συγκέντρωση υποδοχέων διαφόρων παραγόντων που επιδρούν στα αιμοπετάλια. Επίσης, μέσω αυτών των πόρων γίνεται η έκκριση του περιεχομένου των κοκκίων που περιέχουν τα αιμοπετάλια.

Στο κυτταρόπλασμα διακρίνουμε μία λεπτή περιφερική ζώνη χωρίς κοκκία και την κεντρική περιοχή, όπου υπάρχουν κοκκία. Στην περιφερική ζώνη υπάρχει δίκτυο νηματίων ακτίνης και μυοσίνης καθώς και μικροσωληνίσκοι, στοιχεία που αποτελούν το σκελετό των αιμοπεταλίων και είναι υπεύθυνα για το σχήμα τους. Στην κεντρική περιοχή βρίσκονται λίγα μιτοχόνδρια, κοκκία γλυκογόνου, λυσοσώματα, α-κοκκία και δ-κοκκία ή πυκνά σωματίδια. Τα α-κοκκία περιέχουν ινωδογόνο, PDGF (Platelet Derived Growth Factor) και άλλες ειδικές των αιμοπεταλίων πρωτεΐνες (B- θρομβοσφαιρίνη, PF4, αδρεναλίνη, θρομβίνη, παράγοντα von Willebrand ή τμήμα αυτού, προσταγλανδίνες). Τα δ-κοκκία περιέχουν ασβέστιο, πυροφωσφορικό, ATP, ADP και σεροτονίνη.

Παραγωγή αιμοπεταλίων από τα μεγακαρυοκύτταρα

Τα αιμοπετάλια παράγονται στο μυελό των οστών με κατάτμηση των μεγακαρυοκυττάρων. Τα αρχέγονα κύτταρα προέλευσης των μεγακαρυοκυττάρων, λέγονται CFU – Meg και εξαρτώνται για την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό τους κυρίως από την IL-3. Στη συνέχεια διαφοροποιούνται σε μεγακαρυοβλάστες και τα κύτταρα αυτά υπό την επίδραση της θρομβοποιητίνης (γλυκοπρωτεΐνη), ωριμάζουν και γίνονται μεγακαρυοκύτταρα. Χαρακτηριστικό των μεγακαρυοκυττάρων είναι το μεγάλο τους μέγεθος (μέσος όγκος 15.000 fl) καθώς και το γεγονός ότι διπλασιάζουν συνεχώς το DNA τους χωρίς να διαιρούνται. Έτσι, μέσα σε 5 περίπου ημέρες έχουν 64n γενετικό υλικό (πολυπλοειδία). Παράλληλα, καθώς ωριμάζουν αποκτούν τις μεμβρανικές πρωτεΐνες και τα κυτταροπλασματικά κοκκία των αιμοπεταλίων.

Όταν τα μεγακαρυοκύτταρα φθάσουν στο τελικό στάδιο της διαφοροποίησής τους, πολυάριθμες εκκοιλώσεις της μεμβράνης τους διασχίζουν το κυτταρόπλασμα και το διαχωρίζουν σε πολλά μικρά τμήματα που θα αποτελέσουν τα αιμοπετάλια. Στη συνέχεια τα

αιμοπετάλια απελευθερώνονται στην κυκλοφορία κατά μικρές ομάδες που γρήγορα διαχωρίζονται. Από κάθε μεγακαρυοκύτταρο παράγονται με τον τρόπο αυτό περίπου 35.000 αιμοπετάλια.

Ο χρόνος ζωής των κυκλοφορούντων αιμοπεταλίων είναι 8 -10 ημέρες. Η καταστροφή τους γίνεται κυρίως στο σπλήνα και γι' αυτό όσοι έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή έχουν αυξημένα αιμοπετάλια.

Ο έλεγχος του αριθμού των αιμοπεταλίων που παράγονται από το μυελό είναι πολύπλοκος και ελάχιστα κατανοητός σήμερα. Αρκετά ερευνητικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι υπάρχει μηχανισμός ελέγχου του ποσού της κυκλοφορούσας θρομβοποιητίνης από τα αιμοπετάλια.

Λειτουργία των αιμοπεταλίων

Όσο διατηρείται η συνέχεια και η ακεραιότητα του ενδοθηλίου, τα αιμοπετάλια κυκλοφορούν στα αγγεία χωρίς να προσκολλώνται στα ενδοθηλιακά κύτταρα.

Στις παραγράφους που ακολουθούν αναπτύσσονται εκτενέστερα ορισμένα σημεία της φυσιολογικής αιμοπεταλιακής λειτουργίας και οι μηχανισμοί αλληλεπίδρασης των αιμοπεταλίων με τα ενδοθηλιακά κύτταρα. Σημειώνεται πως αυτοί οι μηχανισμοί δεν είναι σήμερα πλήρως κατανοητοί και αποτελούν πεδίο εντατικής έρευνας.

Διαταραχές των αιμοπεταλίων

Διακρίνουμε τις διαταραχές των αιμοπεταλίων σε δύο μεγάλες κατηγορίες:

- α) διαταραχές του αριθμού των αιμοπεταλίων (θρομβοπενία – θρομβοκυττάρωση)
- β) διαταραχές της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων (κληρονομικές – δευτεροπαθείς)⁸

1.5.1. Σύστημα πήξης

Πήξη αίματος. Πήξη αίματος είναι η διεργασία κατά την οποία τα συνθετικά του υγρού στοιχείου του αίματος μεταμορφώνονται σε ημιστερεό υλικό, που ονομάζεται πήγμα αίματος. Το πήγμα αίματος αποτελείται κύρια από κύτταρα του αίματος παγιδευμένα σε δίκτυο ινικής. Η ινική σχηματίζεται από πρωτεΐνες πλάσματος ως αποτέλεσμα μιας σύνθετης σειράς αντιδράσεων.

Πάρα πολλοί παράγοντες εμπλέκονται στην αντίδραση που σχηματίζει ινική⁶

Πίνακας 1.2. Οι παράγοντες πήξης⁸

Παράγοντας	Μοριακή μάζα	Ηλεκτροφορητική κινητικότητα	Συγκέντρωση mg/100ml	μ/mol/l	Τόπος σχηματισμού
I Ινωδογόνο	341 000	β – σφαιρ.	200 – 450	5,9 – 13,2	Ήπαρ
II Προθρομβίνη	72 000	α ₁ – σφαιρ.	6 – 10	0,8 – 1,4	Ήπαρ (K*)
III Ιστική θρομβοπλα- στίνη					Ιστικά κύτταρα
IV Ca ²⁺	40		10 – 12	2,5 – 3 mmol/l	
V Προαξελερίνη	300 000	β – σφαιρ.			Ήπαρ;
VII Προκομβερίνη	56 000	α-αφαιρ.	= 0,1	0,018	Ήπαρ (K*)
VIII Αντ αιμοφιλική Σφαιρίνη A	= 2 χ 10	β-σφαιρ.	= 0,5 – 1	2,5 – 5 mmol/l	Σπλήνας / ΔΕΣ
IX Αντ αιμοφιλική Σφαιρίνη B	72 000	α ₁ – σφαιρ.			Ήπαρ (K*)
X Παράγοντας Stuart – Prower	72 000	α ₁ – σφαιρ.	10	1,4	Ήπαρ (K*)
XI Plasma – Thrombo- plastin	180 000	γ – σφαιρ.			ΔΕΣ;
XII Παράγοντας Hageman	80 000	β-σφαιρ.			ΔΕΣ;
XIII Παράγοντας που σταθεροποιεί το ινώδες	300 000	β-σφαιρ.	1 – 4	0,033 – 0,13	Ήπαρ

Όταν ο ιστός υφίσταται βλάβη, ενεργοποιείται η εξωγενής οδός από τη θρομβοπλαστίνη που απελευθερώνεται από τον ιστό. Ως αποτέλεσμα μιας σειράς αντιδράσεων, η προθρομβίνη μετατρέπεται σε θρομβίνη, που με τη σειρά της καταλύει τη μετατροπή του ινωδογόνου σε ινική. Το ασβέστιο (παράγοντας IV) αποτελεί απαραίτητο συμπάραγοντα για πολλές από αυτές τις αντιδράσεις.

Η πήξη μέσω της ενδογενούς οδού ενεργοποιείται όταν το κολλαγόνο που επικαλύπτει εσωτερικά τα αγγεία εκτεθεί. Τότε ενεργοποιούνται σε σειρά παράγοντες πήξης, ώσπου, όπως στην εξωγενή οδό, να σχηματιστεί τελικά ινική. Αν και μακρύτερη, αυτή η σειρά είναι συχνότερα υπεύθυνη για πήξη in vivo. Η ενδογενής οδός είναι επίσης υπεύθυνη για έναρξη της πήξης αίματος που έρχεται σε επαφή με γυαλί ή άλλες ξένες επιφάνειες. Είναι αυτός ο λόγος που προσθέτονται αντιπηκτικά στα δοκιμαστικά σωληνάρια όταν στέλνεται αίμα για εξέταση που

πρέπει να είναι άπηκτο. Τα αντιπηκτικά είναι συνήθως, κιτρικό, που δεσμεύει το ασβέστιο, ή ηπαρίνη, που εμποδίζει τη μετατροπή της προθρομβίνης σε θρομβίνη. Κιτρικό δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως αντιπηκτικό *in vivo*, γιατί η δέσμευση ασβεστίου θα προκαλέσει υπασβεστιαμία και θάνατο. Κλινικά χρησιμοποιούνται ως αντιπηκτικά η ηπαρίνη και οι κουμαρίνες που εμποδίζουν την παραγωγή διαφόρων πηκτικών παραγόντων του πλάσματος.⁶

1.5.2. Αιμόσταση

Με τον όρο αιμόσταση εννοούμε το σύνολο των μηχανισμών που σαν στόχο έχει τη διατήρηση της ροής του αίματος στα αγγεία και την αποτροπή της αιμορραγίας. Ο στόχος αυτός επιτυγχάνεται μέσω δύο διαπλεκόμενων διαδικασιών, της πήξης και της ινωδολύσης, οι οποίες βρίσκονται σε δυναμική ισορροπία μεταξύ τους ακόμα και σε φυσιολογικές για τον οργανισμό αιμορραγίες, όπως π.χ. η έμμηνος ρύση.

Τα συστήματα που συμμετέχουν στη διαδικασία της αιμόστασης είναι τα εξής:

1) ενδοθήλιο αγγείων, 2) αιμοπετάλια, 3) παράγοντες πήξης στο πλάσμα, 4) σύστημα συμπληρώματος και 6) ινωδολυτικός μηχανισμός.

Διαταραχή σε οποιοδήποτε από τα παραπάνω συστήματα μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του αιμοστατικού μηχανισμού, με συνέπεια θρόμβωση ή αυξημένη αιμορραγική διάθεση.

Γενικά, η διαδικασία της αιμόστασης μπορεί να διακριθεί σε πρωτογενή και δευτερογενή και κινητοποιείται όταν υπάρχει λύση της συνέχειας του αγγειακού ενδοθηλίου και το αίμα εκτίθεται στο υπενδοθηλιακό κολλαγόνο.

Κατά την πρωτογενή αιμόσταση σχηματίζεται το πρωτογενές αιμοστατικό βύσμα, αποτελούμενο κυρίως από αιμοπετάλια, το οποίο είναι μεγάλης σημασίας για τη διακοπή της αιμορραγίας από τα τριχοειδή, τα μικρά αρτηρίδια και φλεβίδια. Η διαδικασία σχηματισμού του πρωτογενούς αιμοστατικού βύσματος περιλαμβάνει την προσκόλληση, ενεργοποίηση και συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Στη δευτερογενή αιμόσταση περιλαμβάνονται οι αντιδράσεις του συστήματος των παραγόντων πήξης στο πλάσμα με αποτέλεσμα τη μετατροπή του διαλυτού ελαστικού ινωδογόνου σ' ένα αδιάλυτο, σταθερό ινώδες πολυμερές, την ινική. Η διαδικασία αυτή ολοκληρώνεται σε αρκετά λεπτά (σε αντίθεση με την πρωτογενή αιμόσταση που ολοκληρώνεται εντός δευτερολέπτων) και οδηγεί στην ενίσχυση του πρωτογενούς αιμοστατικού βύσματος. Η δευτερογενής αιμόσταση είναι σημαντική στα μεγαλύτερα αγγεία και παρεμποδίζει την υποτροπιάζουσα αιμορραγία ώρες ή ημέρες μετά από την κάκωση. Σημειώνεται ότι οι παραπάνω διαδικασίες είναι στενά συνδεδεμένες, παρ' όλο που για εκπαιδευτικούς λόγους

αναφέρονται χωριστά. Για παράδειγμα, τα ενεργοποιημένα αιμοπετάλια διεγείρουν και επιταχύνουν το σύστημα πήξης του πλάσματος και τα προϊόντα των αντιδράσεων του συστήματος πήξης, όπως η θρομβίνη, διεγείρουν τη συσσώρευση των αιμοπεταλίων.

Στα κεφάλαια που ακολουθούν εξετάζονται η φυσιολογία και οι συνηθέστερες διαταραχές των δύο κυριότερων συστημάτων που συμμετέχουν στη διαδικασία της αιμόστασης, των αιμοπεταλίων και των παραγόντων πήξης του πλάσματος.⁸

1.6. ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Με τον όρο αιμοποίηση εννοούμε το σύνολο των μηχανισμών που εξασφαλίζουν τη συνεχή αναγέννηση των έμμορφων στοιχείων του αίματος, δηλαδή την παραγωγή, τον πολλαπλασιασμό, τη διαφοροποίηση (την προς τα πρόσω εξέλιξη), την ωρίμανση και την είσοδο των κυττάρων του αίματος στην κυκλοφορία.

Τα όργανα στα οποία τελείται ονομάζονται *αιμοποιητικά όργανα* και είναι όλα τα *λεμφοκυτογόνα όργανα* για την παραγωγή των λεμφοκυττάρων και ο *ερυθρός μυελός των οστών* για την παραγωγή των υπολοίπων στοιχείων του αίματος.

1.6.1. Περίοδοι Αιμοποίησης

Η αιμοποίηση διακρίνεται σε δύο περιόδους: την *εμβρυϊκή αιμοποίηση* και τη *μετεμβρυϊκή αιμοποίηση*.

α. Εμβρυϊκή αιμοποίηση

Η εμβρυϊκή αιμοποίηση εμφανίζεται πολύ νωρίς και διακρίνεται σε τρία, δύσκολα στον καθορισμό τους, στάδια ή περιόδους:

- Τη μεσοβλαστική ή προηπατική περίοδο
- Την ηπατοσπληνική περίοδο
- Τη μυελική περίοδο

Πρέπει να τονισθεί ότι, όταν το επόμενο στάδιο αρχίζει την αιμοποιητική λειτουργία του, οι διεργασίες του προηγούμενου σταδίου εξακολουθούν για κάποιο διάστημα και βαθμιαία η λειτουργία τους ελαττώνεται μέχρι την πλήρη αναστολή της.

β. Μετεμβρυϊκή αιμοποίηση (αιμοποίηση ενηλίκων)

Κατά τη μετεμβρυϊκή περίοδο, το κύριο αιμοποιητικό όργανο είναι ο ερυθρός μυελός των οστών, όπου παράγονται όλα τα έμμορφα στοιχεία του αίματος (ερυθρά αιμοσφαίρια, πολυμορφοπύρηνα, μονοκύτταρα και αιμοπετάλια), εκτός από τα λεμφοκύτταρα και τα κύτταρα που προέρχονται από αυτά, που στην πλειονότητά τους παράγονται στα λεμφοκυτογόνα ή λεμφικά όργανα.

1.6.2. Προέλευση των κυττάρων του αίματος

Το θέμα της προέλευσης των κυττάρων του αίματος απασχόλησε από παλιά τους εργαστηριακούς και κλινικούς γιατρούς (ανατόμους, φυσιολόγους, παθολόγους, αιματολόγους κ.α.). Υπήρξαν έντονες διαφωνίες σχετικά με την καταγωγή των έμμορφων στοιχείων του

αίματος, με αποτέλεσμα να διατυπωθούν πολλές θεωρίες. Από αυτές, σήμερα έχει επικρατήσει η μονοφυλετική θεωρία (Maximow, Bloom, Jordan, Dantschakoff), η οποία υποστηρίζει ότι όλα τα κύτταρα του αίματος προέρχονται από διαφοροποίηση ενός αρχικού, αρχέγονου μεσεγχυματικού κυττάρου, το οποίο είναι πολυδύναμο αδιαφοροποίητο κύτταρο του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ). Από αυτό το αδιαφοροποίητο μεσεγχυματικό κύτταρο προέρχεται αρχικά το κοινό αρχέγονο πολυδύναμο βλαστικό αιμοκύτταρο, η *αιμοκυτοβλάστη* (HCB), από την οποία με διαφοροποίηση παράγεται το αρχέγονο πολυδύναμο προγονικό αδέσμευτο αιμοποιητικό κύτταρο (stem cell) ή προγονικές αιμοποιητικές προβαθμίδες. Με περαιτέρω διαφοροποιήσεις από το stem cell παράγονται τα «δεσμευμένα» καθορισμένα προγονικά μητρικά κύτταρα κάθε σειράς, που διεγείρονται από ειδικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς και τα οποία στη συνέχεια δίνουν μόνο τα αντίστοιχα γι' αυτά ώριμα κύτταρα.

Η δέσμευση και η διαφοροποίηση των προγονικών μητρικών κυττάρων είναι διαδικασίες μη αναστρέψιμες. Ένα διαφοροποιημένο κύτταρο δεν μπορεί να επιστρέψει σε προηγούμενο κυτταρικό στάδιο ή να δεσμευτεί προς άλλη σειρά.

Ακόμη και σήμερα παραμένει άγνωστος ο μηχανισμός διαφοροποίησης, καθώς και οι παράγοντες που καθορίζουν τη δέσμευση του αρχέγονου μητρικού κυττάρου προς συγκεκριμένο κύτταρο σειράς.

1.6.3. Παράγοντες που ρυθμίζουν την αιμοποίηση

Τα κύτταρα του αίματος μετά από ορισμένη χρονική διάρκεια ζωής καταστρέφονται. Τα ερυθροκύτταρα ζουν περίπου 120 ημέρες, τα κοκκώδη λευκά αιμοσφαίρια περίπου 4 ημέρες και τα αιμοπετάλια 8 – 10 ημέρες. Παρά τη συνεχή αυτή καταστροφή, ο αριθμός τους στο αίμα διατηρείται σταθερός. Ταυτόχρονα νέα αιμοσφαίρια παράγονται συνεχώς στα αιμοποιητικά όργανα.

Η είσοδος νέων έμμορφων στοιχείων στο αίμα γίνεται από το μυελό των οστών, που είναι ο τόπος παραγωγής τους, εκτός των λεμφοκυττάρων που γίνεται κυρίως από τα λεμφοκυτογόνα όργανα. Στο μυελό των οστών συναντούν τα αρχέγονα πολυδύναμα προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα (stem cells), τα οποία είναι τα μητρικά κύτταρα των κυτταρικών σειρών του αίματος. Κάθε κυτταρική σειρά έχει συγκεκριμένο αρχικό κύτταρο, από το οποίο με πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και ωρίμανση παράγονται πολλά ώριμα κύτταρα της ίδιας σειράς. Τα αιμοσφαίρια αναπαράγονται συνεχώς, έτσι ώστε η σχέση μεταξύ παραγωγής, γήρανσης και καταστροφής να έχει ως αποτέλεσμα τη διατήρηση σταθερού του αριθμού τους στο αίμα. Κάθε ποσοτική ή ποιοτική μεταβολή στα κύτταρα του αίματος είναι συνέπεια

διαταραχής μεταξύ της παραγωγής των κυττάρων, της εισόδου αυτών στην κυκλοφορία του αίματος και, τέλος, του χρόνου επιβίωσής τους.

Γι' αυτή τη σταθερότητα είναι υπεύθυνοι ρυθμιστικοί μηχανισμοί, όπως διάφοροι χημικοί και κυτταρικοί παράγοντες που ρυθμίζουν την αιμοποίηση. Τα γεγονότα που συμβαίνουν δεν είναι πλήρως εξακριβωμένα και πολλές φορές ο ένας παράγοντας αναιρεί τον άλλο. Υπάρχουν παράγοντες που διεγείρουν (αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες) και άλλοι που αναστέλλουν (ανασταλτικοί αιμοποιητικοί παράγοντες) την αιμοποίηση. Ενδιαφέρουν οι CFS (colony stimulating factors), παράγοντες που διεγείρουν τις αποικίες των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων.

Οι αυξητικοί παράγοντες είναι οι αποκλειστικά αυξητικοί και οι ιντερλευκίνες. Όλοι οι αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες ανήκουν στην οικογένεια των κυτταροκινών ή κυτοκινών (cytokines).

Παράγονται από τα στρωματικά κύτταρα του αιμοποιητικού μικροπεριβάλλοντος, αλλά και από κύτταρα περιφερικά, όπως λεμφοκύτταρα, μονοκύτταρα κ.λ.π. Οι παράγοντες που εκκρίνονται στην περιφέρεια, με την κυκλοφορία του αίματος μεταφέρονται στο μυελό των οστών, όπου ασκούν τη δράση τους.

Σήμερα, με τη βοήθεια των τεχνικών της Μοριακής Βιολογίας, οι αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες παρασκευάζονται σε καθαρή μορφή και χρησιμοποιούνται θεραπευτικά στην Ιατρική. Η βιολογική δράση τους οφείλεται στο ότι συνδέονται με ειδικούς υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης στην επιφάνεια των αρχέγονων κυττάρων. Οι υποδοχείς είναι γλυκοπρωτεΐνες που μεταφέρουν το μήνυμα της διέγερσης ενδοκυττάρια. Οι αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες από φυσικοχημική άποψη είναι γλυκοπρωτεΐνες, όπως και οι ιντερφερόνες, που εντάσσονται και αυτές στην οικογένεια των κυτταροκινών και περιλαμβάνονται στους ανασταλτικούς παράγοντες.¹

Πίνακας 1.3: Αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες (αποκλειστικά) (hemopoietic growth factors, HGF)¹

Όνομασία	Δράση
<ul style="list-style-type: none"> • SCF (stem cell factor) 	Παράγει τον πολλαπλασιασμό των stem cells και των μαστοκυττάρων
<ul style="list-style-type: none"> • Ιντερλευκίνη -3 ή Multi-CFS 	Δρα σε πολλά επίπεδα στη διαφοροποίηση των stem cells
<ul style="list-style-type: none"> • GM – CSF 	Αυξητικός παράγοντας κοκκιοκυττάρων και μονοκυττάρων
<ul style="list-style-type: none"> • G-CSF 	Αυξητικός παράγοντας ουδετερόφιλων κοκκιοκυττάρων
<ul style="list-style-type: none"> • M-CSF 	Αυξητικός παράγοντας μονοκυττάρων / μακροφάγων
<ul style="list-style-type: none"> • Ερυθροποιητίνη EPO) 	Αυξητικός παράγοντας ερυθροκυττάρων
<ul style="list-style-type: none"> • Meg-CSF 	Αυξητικός παράγοντας μεγακαρυοκυττάρων
<ul style="list-style-type: none"> • Θρομβοποιητίνη (TPO) 	Αυξητικός παράγοντας αιμοπεταλίων

Μαστοκύτταρο (mast cell. mastocyte): Κύτταρο μεσαίου μεγέθους, που προσομοιάζει με το βασεόφιλο. Στο πρωτόπλασμά του φέρει το ένζυμο τρυπτάση, το οποίο ελλείπει από το βασεόφιλο. Μυελικής προέλευσης θεωρείται κυτταρική προβαθμίδα της βασεοφιλικής σειράς. Απαντά στους ιστούς. Η λειτουργική αποστολή του είναι να παίζει σημαντικό ρόλο στο μηχανισμό της φλεγμονής.

1.7. ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ

Ερυθροποίηση είναι η διαδικασία παραγωγής ώριμων ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών. Το σύνολο των κυττάρων που μετέχουν σε αυτήν από το πρώτο "δεσμευμένο" προς την ερυθροποίηση αρχέγονο κύτταρο ως τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια, αποτελούν την ερυθρά σειρά. Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ερυθροποίηση ρυθμίζεται με ακρίβεια από την αλληλεπίδραση αυξητικών παραγόντων με κυριότερο την ερυθροποίηση (EPO). Στη συνέχεια θα αναπτυχθούν εκτενέστερα η αλληλουχία των γεγονότων κατά την ερυθροποίηση, οι ιδιότητες των κυττάρων της ερυθράς σειράς, η ρύθμιση της ερυθροποίησης και τέλος η οντογένεση της ερυθροποίησης από το έμβρυο στον ενήλικο άνθρωπο.

1.7.1. Αλληλουχία γεγονότων ερυθροποίησης και κύτταρα ερυθράς σειράς

Η διαδικασία της αιμοποίησης οφείλει τη χρονική της συνέχεια στην ύπαρξη στο μυελό αρχέγονων κυττάρων που είναι ικανά να αναπαράγουν τον εαυτό τους, αλλά και να δημιουργήσουν κύτταρα "δεσμευμένα" προς κάποια κυτταρική σειρά. Τα δεσμευμένα αυτά κύτταρα θα ακολουθήσουν την οδό της διαφοροποίησης προς τα διάφορα ώριμα κύτταρα του αίματος.

1.7.2. Ρύθμιση ερυθροποίησης

Η ρύθμιση της ταχύτητας της ερυθροποίησης και του αριθμού των ερυθρών που παράγονται καθημερινά, γίνεται με γνώμονα την κάλυψη των αναγκών του οργανισμού σε οξυγόνο. Πρωταρχικό ρόλο σ' αυτό το ρυθμιστικό σύστημα παίζει η ορμόνη ερυθροποιητίνη (EPO), της οποίας η έκκριση είναι άμεσα συνδεδεμένη με την PO₂. Η EPO είναι μία γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 34 kd, που πρωτοαπομονώθηκε από τα ούρα των ασθενών με απλαστική αναιμία.

Η EPO παράγεται από περισωληναριακά κύτταρα του νεφρικού παρεγχύματος ευρισκόμενα κυρίως στις βαθύτερες στοιβάδες του φλοιού και τις επιφανειακές του μυελού. Ο αριθμός των κυττάρων αυτών αυξάνεται σε καταστάσεις χρόνιας υποξίας. Ερέθισμα για την παραγωγή EPO αποτελεί η μείωση της PO₂ ανεξαρτήτως αιτιολογίας. Ο τρόπος με τον οποίο η μείωση της PO₂ επάγει την παραγωγή EPO δεν έχει πλήρως αποκαλυφθεί. Πιθανολογείται πάντως η ύπαρξη πρωτεΐνης που συνδέεται με το γονίδιο της EPO και περιέχει δακτύλιο αίμης. Η σύνδεση του O₂ με την αίμη θα μπορούσε μέσω αλλοστερικής μετατροπής της πρωτεΐνης να παίζει ρόλο στη ρύθμιση της μεταγραφής του γονιδίου της EPO. Μέσω αυτού του μηχανισμού, η μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης στο αίμα θα προκαλέσει υποξία, η οποία με τη

σειρά της θα αυξήσει την παραγωγή EPO. Η EPO δρώντας στο μυελό με τρόπους που θα εξετάσουμε στη συνέχεια, θα αυξήσει το ρυθμό παραγωγής ερυθρών έως ότου η προσφορά O₂ στους ιστούς αποκατασταθεί.

Το γονίδιο της ερυθροποίησης βρίσκεται στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 7. Σήμερα το γονίδιο αυτό έχει κλωνοποιηθεί και είναι δυνατή η παραγωγή EPO με τη μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA.

Ο ρόλος της ερυθροποιητίνης δεν είναι να οδηγήσει τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα προς κάποια συγκεκριμένη κατεύθυνση διαφοροποίησης, αλλά να μειώσει την πιθανότητα θανάτου των κυττάρων εκείνων που έχουν υποδοχείς γι' αυτήν, ώστε τελικά να αυξηθεί ο αριθμός των παραγόμενων ερυθρών. Χωρίς την παρουσία της EPO τα κύτταρα της ερυθράς σειράς και κυρίως τα CFU-Es, πεθαίνουν και η ερυθροποίηση καθίσταται αδύνατη. Συνεπώς η ερυθροποιητίνη δρα στην ερυθροποίηση με τους εξής δύο κύριους τρόπους.

1) Διασώζει τα κύτταρα που έχουν εκφράσει EPO – υποδοχείς αυξάνοντας έτσι το συνολικό πληθυσμό των ερυθροποιητικών κυττάρων.

2) Επιταχύνει τη διαδικασία διαφοροποίησης μειώνοντας το χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ των κυτταρικών διαιρέσεων.

Η ευαισθησία των κυττάρων της ερυθράς σειράς στην EPO ποικίλλει. Τα κύτταρα που φέρουν τους περισσότερους EPO – υποδοχείς είναι απόλυτα εξαρτώμενα από την ερυθροποιητίνη για την επιβίωσή τους. Άλλα κύτταρα με λίγους EPO- υποδοχείς εξαρτώνται εν μέρει από την EPO και εν μέρει από άλλες κυττοκίνες.

Το BFU-E στα αρχικά του στάδια είναι ανεξάρτητο από την EPO και χρειάζεται για την επιβίωσή του την IL-3. Καθώς όμως ωριμάζει προς CFU-E εμφανίζει σταδιακά υποδοχείς ερυθροποιητίνης και χρειάζεται την παρουσία της ορμόνης για να επιβιώσει. Έτσι μία οξεία αύξηση των επιπέδων EPO (π.χ. μετά από απώλεια αίματος) θα επιδράσει στα CFU -Es κατά κύριο λόγο και σχεδόν καθόλου στα BFU-Es. Αντίθετα σε ασθενείς με χρονίως αυξημένα επίπεδα EPO, έχει παρατηρηθεί αύξηση του ποσοστού των κυττάρων που διαιρούνται τόσο στα CFU –Es όσο και στα BFU-Es. Στο σχήμα 5 παρατηρούμε επίσης ότι από το στάδιο της ορθοχρωματικής ερυθροβλάστης και μετά, τα κύτταρα δεν εξαρτώνται για την επιβίωσή τους από την ερυθροποιητίνη.

Πρέπει τέλος να αναφερθεί ότι η μακροχρόνια συνεχής διέγερση του πληθυσμού των ερυθροποιητικών κυττάρων από την EPO οδηγεί σε επέκταση του ερυθροποιητικού μυελού σε οστά που αυτός φυσιολογικά απουσιάζει στον ενήλικα. Σε βαριές περιπτώσεις αναιμίας παρατηρείται ερυθροποίηση ακόμη και στο σπλήνα και το ήπαρ.

Το μικροπεριβάλλον της ερυθροποίησης

Ένας εξίσου σημαντικός με την ερυθροποιητίνη παράγοντας ρύθμισης της ερυθροποίησης είναι το μικροπεριβάλλον του μυελού στο οποίο αναπτύσσονται τα κύτταρα της ερυθράς σειράς. Η σημασία του συχνά υποτιμάται διότι οι ρυθμιστικοί μηχανισμοί είναι εδώ και πολύ πιο πολύπλοκοι και λιγότερο μελετημένοι από το μηχανισμό δράσης της EPO.

Συνθήκες του μυελικού μικροπεριβάλλοντος απαραίτητες για την ολοκλήρωση της ερυθροποίησης είναι:

- 1) η βραδεία ροή αίματος η οποία επιτρέπει την παραμονή των ερυθροποιητικών κυττάρων στο μυελό αλλά και τη συσσώρευση της EPO και των διαφόρων κυττοκινών.
- 2) η ύπαρξη επαρκούς ποσού O₂, βιταμίνης B₁₂, φυλλικού οξέος και Fe⁺⁺.
- 3) η στενή επαφή μεταξύ αιμοποιητικών κυττάρων και κυττάρων του στρώματος, ώστε να είναι δυνατή η μεταξύ τους αλληλεπίδραση.

Πολλά ευρήματα που εξηγούν το ρόλο του μικροπεριβάλλοντος, προέρχονται από τη μελέτη καλλιιεργειών κυττάρων μυελού μακράς διάρκειας, στις οποίες σχηματίζεται στο τρυβλίο ένας είδος στρώματος. Έχει έτσι αποδειχθεί ότι τα κύτταρα του στρώματος παράγουν μία σειρά αυξητικών και ανασταλτικών για την ερυθροποίηση παραγόντων. Η ισορροπία μεταξύ αυτών των κυττοκινών είναι ιδιαίτερα λεπτή και οι μεταβολές της οδηγούν σε αύξηση ή μείωση της ερυθροποίησης, ανάλογα με το ποιοι παράγοντες επικρατούν.

Ιδιαίτερα σημαντικά για την ερυθροποίηση είναι τα μακροφάγα του μυελού. Στο παρασκευάσμα μυελού συχνά βλέπει κανείς ερυθροβλάστες προσκολλημένους γύρω από ένα μακροφάγο. Το κύτταρο αυτό λέγεται και nurse cell (κύτταρο – τροφός) και παρέχει στους ερυθροβλάστες Fe και άλλες απαραίτητες για την ωρίμανσή τους ουσίες. Η λειτουργία του nurse cell επηρεάζεται από τις κυττοκίνες του στρώματος, αλλά και αυτό το ίδιο παράγει κυττοκίνες και ερυθροποιητίνη.

Εκτός από τα κύτταρα του στρώματος και τα μακροφάγα σημαντικός είναι και ο ρόλος των εξωκυτταρίων ουσιών του μικροπεριβάλλοντος. Αξίζει ν' αναφερθούν οι προσταγλανδίνες που δεσμεύουν διάφορες κυττοκίνες διευκολύνοντας τη δράση τους και η φμπρονεκτίνη, η οποία συνδέεται με μεμβρανικούς υποδοχείς των ερυθροποιητικών κυττάρων και επιτρέπει έτσι την καθήλωσή τους στο μυελό.⁸

1.7.3. Παράγοντες φυσιολογικής ερυθροποίησης

Για τη φυσιολογική ερυθροποιία είναι απαραίτητες διάφορες ουσίες:

- 1. Τα δέκα απαραίτητα αμινοξέα.** Τροφή πολύ φτωχή σε πρωτεΐνες προκαλεί αναιμία. Στην Ευρώπη τέτοια αναιμία είναι σπανιότατη.

2. **Βιταμίνη B₁₂ και φυλλικό οξύ.** Έλλειψη αυτών των δύο συστατικών προκαλεί πλημμελή σύνθεση DNA. Αυτό αποτελεί τη βιοχημική βάση των μεγαλοβλαστικών αναιμιών. Πειραματικά δεδομένα δείχνουν ότι η βιταμίνη B₁₂ παρεμβαίνει στη μετατροπή του 5-μεθυλο-τετραϋδροφυλλικού σε τετραϋδροφυλλικό (THFA), σημαντικό ενδιάμεσο προϊόν κατά την παραγωγή του δραστικού συνενζύμου 5, 10- μεθυλενστετραϋδροφυλλικού (5, 10 μεθυλενο – THFA), το οποίο παρεμβαίνει στην παραγωγή από δεσοξουριδίνη του θυμιδυλικού οξέος, βασικού ενδιάμεσου προϊόντος κατά τη σύνθεση της θυμιδίνης του DNA. Εξάλλου τα φυλλικά παράγωγα παρεμβαίνουν στον ενδιάμεσο μεταβολισμό που αφορά τη μεταφορά μονοατομικών ομάδων άνθρακα για τη σύνθεση πουρινών και πυριμιδινών.
3. **Ασκορβικό οξύ.** Ευνοεί την απορρόφηση του Fe από το έντερο και την αποδέσμευση του Fe από τις αποθήκες του ΔΕΣ.
4. **Πυριδοξίνη (βιταμίνη B₆).** Παρεμβαίνει στη σύνθεση της αίμης και ιδιαίτερα στην παραγωγή του δ – αμινολαιβουλινικού οξέος από πρόδρομες ουσίες. Έλλειψη της ουσίας προκαλεί σιδηροβλαστική αναιμία.
5. **Ριβοφλαβίνη.** Σε περίπτωση έλλειψης ριβοφλαβίνης έχει περιγραφεί απλασία ερυθράς σειράς.
6. **Βιταμίνη E (α – τοκοφερόλη).** Θεωρείται απαραίτητη για τη φυσιολογική σύνθεση της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων.
7. **Μέταλλα α.** Σίδηρος. Η σημασία του είναι αυταπόδεικτη δεδομένου ότι το μόριο της αιμοσφαιρίνης περιέχει σίδηρο. β. Κοβάλτιο και χαλκός. Υπάρχουν ενδείξεις ότι η έλλειψή τους προκαλεί αναιμία.
8. **Ερυθροποιητίνη.** Η ερυθροποιία ελέγχεται από ορμόνη, την ερυθροποιητίνη, που παράγεται κυρίως στο νεφρό. Η παραγωγή ρυθμίζεται από την τάση του οξυγόνου στο αίμα που κυκλοφορεί. Η ελάττωση της τάσης του οξυγόνου, όπως σε περιπτώσεις αναιμίας, διαβίωσης σε μεγάλα ύψη, διαταραχής της πνευμονικής λειτουργίας και καρδιακών ανωμαλιών, αυξάνει την παραγωγή αυτής της ορμόνης με αποτέλεσμα την αύξηση της παραγωγής των ερυθροκυττάρων. Δρα στη διαφοροποίηση του αρχέγονου κυττάρου σε προερυθροβλάστη. Η ερυθροποιητίνη είναι προϊόν δράσης του ενζύμου που παράγεται στο νεφρό, της ερυθρογενίνης, που δρα στο πλασματικό υπόστρωμα (που παράγεται πιθανώς από το ήπαρ) και το μεταβάλλει στη δραστική ερυθροποιητίνη.⁹

1.8. ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ

Στην ενότητα αυτή θα εξετάσουμε την τύχη των ερυθρών αιμοσφαιρίων μετά την έξοδό τους από το μυελό των οστών.

Η διάρκεια ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι περίπου 120 ημέρες. Στο χρονικό αυτό διάστημα διανύουν πάνω από 500 km εντός του αγγειακού δικτύου, περνώντας συχνά από στενά τριχοειδή από τα οποία διέρχονται χάρη στην παραμορφωσιμότητά τους. Η συνεχής αυτή μηχανική φθορά καθώς και οι οξειδωτικές βλάβες των πρωτεϊνών και των λιπιδίων της μεμβράνης από τις ελεύθερες ρίζες συμβάλλουν στο γήρας των ερυθροκυττάρων. Υπενθυμίζεται πως λόγω της απουσίας πυρήνα τα ερυθρά δεν έχουν τη δυνατότητα αντικατάστασης των κατεστραμμένων πρωτεϊνών με καινούριες. Ο πίνακας 1.3. συνοψίζει ορισμένες από τις κύριες αλλαγές που παρατηρούνται στα γηρασμένα ερυθροκύτταρα.

Πίνακας 1.4. Αλλαγές που επιφέρει η γήρανση των ερυθροκυττάρων

I ΓΛΥΚΟΛΥΣΗ	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση δραστηριότητας γλυκολυτικών ενζύμων • Μείωση ρυθμού γλυκόλυσης • Μείωση ATP και 2,3 διφωσφογλυκερικού
II MEMBRANE	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση επιφάνειας, λιπιδίων, πρωτεϊνών, μείωση δραστηριότητας μεμβρανικών ενζύμων (Ca^{++} - Mg^{++} ATPase) • Αύξηση οξειδωμένων προϊόντων λιπιδίων και πρωτεϊνών • Πολυμερή πρωτεϊνών μεμβράνης • Οξείδωση, πολυμερισμός και αποδιοργάνωση πρωτεϊνικού σκελετού • Αλλοίωση αντιγόνων (ABO κ.α.)
III ΚΥΤΤΑΡΟΠΛΑΣΜΑ	<ul style="list-style-type: none"> • Αύξηση μεθαιμοσφαιρίνης • Αύξηση συγγένειας Hb και O_2 • Μείωση δραστηριότητας ενζύμων • Μείωση γλουταθειόνης και θειολών • Αύξηση Na^+ • Μείωση Ca^{++} και K^+
IV ΦΥΣΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση μεγέθους • Αύξηση πυκνότητας • Αύξηση γλοιότητας κυτταροπλάσματος • Μείωση παραμορφωσιμότητας • Ευαισθησία σε οσμωτική ή μηχανική βλάβη

Τα γηρασμένα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν μικρή ικανότητα παραμόρφωσης και χάνουν τμήματα της μεμβράνης τους καθώς περνούν από τα τριχοειδή. Μέσω αυτού του μηχανισμού και πιθανώς μέσω ανάπτυξης αντιγονικότητας των οξειδωμένων πρωτεϊνών της μεμβράνης παγιδεύονται τελικώς από τα μακροφάγα και καταστρέφονται. Κύρια θέση καταστροφής των γηρασμένων ερυθρών θεωρείται ο σπλήνας, ενώ ένα ποσοστό καταστρέφεται και στο ήπαρ.

Συνηθέστερη μέθοδος κινητικής μελέτης των ερυθρών είναι η μέθοδος τυχαίας σήμανσης με ραδιενεργό Cr. Κατά τη μελέτη αυτή παίρνουμε από τον ασθενή συγκεκριμένο

όγκο αίματος και αφού γίνει η σήμανση των ερυθροκυττάρων τον ξαναχορηγούμε σ' αυτόν. Στη συνέχεια με διαδοχικές αιμοληψίες μετρούμε τον ρυθμό μείωσης της ραδιενέργειας ο οποίος αντιστοιχεί στο ρυθμό απομάκρυνσης των γηρασμένων ερυθρών.

Με τη βοήθεια των κινητικών μελετών αυτού του είδους έχει υπολογισθεί ότι η ημερήσια απώλεια ερυθρών είναι της τάξεως του 0,8%.

Αν μετά τη χορήγηση των σεσημασμένων ερυθρών μετρήσουμε (με τη βοήθεια ειδικού μετρητή ραδιενέργειας) τον αριθμό των κρούσεων πάνω από το ήπαρ και το σπλήνα, θα παρατηρήσουμε ότι αυξάνονται. Η αύξηση αυτή είναι ιδιαίτερα έκδηλη στο σπλήνα και οφείλεται στη συσσώρευση και καταστροφή των γηρασμένων ερυθρών.⁸

1.9. ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ

Η αιμοσφαιρίνη (Hb) αποτελεί το 98% της πρωτεΐνης του κυτταροπλάσματος του ερυθροκυττάρου.

Το μόριό της είναι ένα Σύμπλεγμα Πρωτεΐνης – Αίμης. Η πρωτεΐνη είναι Σφαιρίνη και η αίμη αποτελείται από ένα Τετραπυρρολικό δακτύλιο (Πορφυρίνη) και Σίδηρο.

- Κάθε ερυθροκύτταρο περιέχει 200 – 300 μόρια αιμοσφαιρίνης
- Κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης περιέχει 4 μόρια αίμης
- Κάθε μόριο αίμης μπορεί να μεταφέρει ένα μόριο Οξυγόνου

Το μόριο Σφαιρίνης της αιμοσφαιρίνης περιέχει 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες σε ζεύγη ονομαζόμενες με τα γράμματα του Ελληνικού αλφαβήτου ως άλφα (α), βήτα (β), γάμα (γ) και δέλτα (δ)

Κάθε πολυπεπτιδική αλυσίδα έχει ως κρίκους, αρκετές εκατοντάδες αμινοξέα και η απουσία, αντικατάσταση ή προσθήκη και ενός μόνο αμινοξέως, τροποποιεί τις ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης.

Έχουν διαπιστωθεί διάφορα είδη παθολογικής αιμοσφαιρίνης, παρουσιαζόμενες με διάφορους συνδυασμούς των πολυπεπτιδικών τους αλυσέων ή διάφορους αριθμούς αλυσέων στο μόριό τους. Οι αιμοσφαιρίνες αυτές χαρακτηρίζονται και ταξινομούνται με τα γράμματα του Λατινικού αλφαβήτου ως S, C, D, E, H, J, K, L, M, N, O.

Στο φυσιολογικό ενήλικα άνθρωπο περίπου κατά 98% απαντά η λεγόμενη αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων HbA, που συνίσταται από δύο ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων α και β (α₂, β₂). Το υπόλοιπο 2% της αιμοσφαιρίνης είναι η HbA₂, η οποία αποτελείται από δύο ζεύγη αλυσίδων α₂ και δ₂. Στον ενήλικο άνθρωπο υπάρχει σε ίχνη και η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη (HbF), της οποίας τα ζεύγη των αλυσίδων είναι το α₂ και γ₂.

Η HbF επικρατεί κατά την πρώτη εμβρυϊκή ζωή και η μετεξέλιξή της σε αιμοσφαιρίνη ενηλίκων (HbA) γίνεται προοδευτικώς στη διάρκεια της ενδομητρίου ζωής και ολοκληρώνεται μετά τη γέννηση.

Η σύνθεση των αλυσίδων της σφαιρίνης πραγματοποιείται στα πολυριβοσωμάτια του κυττάρου και επηρεάζεται κληρονομικώς από αντίστοιχα γονίδια. Η αίμη συντίθεται στα μιτοχόνδρια των κυττάρων σταδιακώς προς πρωτοπορφύνη και ολοκληρώνεται με την είσοδο του Fe στην αίμη.⁷

1.9.1. Δομή της αιμοσφαιρίνης

Η πρωτοταγής δομή της Hb είναι ουσιαστικά η αλληλουχία των αμινοξέων των σφαιρινικών αλυσίδων (π.χ. η α αλυσίδα αποτελείται από 141 αμινοξέα, ενώ η β από 146 α.ο.).

Η δευτεροταγής δομή της Hb, η οποία επηρεάζεται άμεσα από την πρωτοταγή, συμπεριλαμβάνει το σχηματισμό ελικοειδών, ευθέων ή άλλων δομών και γενικά την αναδίπλωση των σφαιρινικών αλυσίδων στο επίπεδο.

Η τριτοταγής δομή της Hb περιλαμβάνει την αναδίπλωση των σφαιρινικών αλυσέων στο χώρο και το σχηματισμό υδρόφοβων και υδρόφιλων περιοχών. Χαρακτηριστικός είναι ο σχηματισμός της υδρόφοβης φωλιάς ανάμεσα στη σφαιρινική αλυσίδα που φιλοξενεί το μόριο της αίμης, το οποίο πρέπει να προστατεύεται από την επαφή με το H₂O. Εύλογο είναι ότι μεταλλάξεις στην κρίσιμη αυτή περιοχή οδηγούν σε απώλεια των βασικών ιδιοτήτων της Hb.

Η τεταρτογενής δομή της Hb, περιλαμβάνει ουσιαστικά τη σύνδεση όλων των σφαιρινικών αλυσίδων μεταξύ τους και το σχηματισμό του τετραμερούς μεγαλομορίου της Hb.

1.9.2. Λειτουργίες της αιμοσφαιρίνης

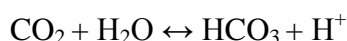
Α) Όπως προαναφέρθηκε, η βασική λειτουργία της αιμοσφαιρίνης είναι η μεταφορά του οξυγόνου (O₂) στους ιστούς. Η δέσμευση του O₂ γίνεται από το άτομο σιδήρου του μορίου της αίμης της αιμοσφαιρίνης (συνεπώς κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης έχει τη δυνατότητα δέσμευσης και μεταφοράς τεσσάρων μορίων O₂). Ο τρόπος δέσμευσης των μορίων O₂ από την Hb είναι χαρακτηριστικός και αποτελεί ένα αλλοστερικό φαινόμενο, δηλαδή, η δέσμευση του πρώτου μορίου O₂ διευκολύνει τη δέσμευση του δεύτερου και αυτό του τρίτου κ.ο.κ. Το φαινόμενο αυτό οφείλεται στην ελαφρά αλλαγή της στερεοδομής της Hb που προκαλείται από τη δέσμευση ενός μορίου O₂, κάτι που διευκολύνει τη σύνδεση των υπολοίπων μορίων O₂. Όταν η Hb αποδώσει όλα τα μόρια O₂ στους ιστούς επανέρχεται στην αρχική της κατάσταση και αυτός είναι ο λόγος που από πολλούς το φαινόμενο έχει ονομαστεί μοριακή αναπνοή (το φαινόμενο οφείλεται στην ανακατανομή των e του σιδήρου στα μοριακά τροχιακά του κατά τη δέσμευση και αποδέσμευση του O₂, κάτι που επηρεάζει τη στερεοδομή του μορίου). Η πρακτική σημασία του παραπάνω φαινομένου είναι ότι εξηγεί πλήρως την καμπύλη κορεσμού της Hb με O₂, η οποία έχει σιγμοειδή μορφή. Χαρακτηριστική τιμή της καμπύλης είναι το P₅₀, δηλ. η μερική πίεση του O₂ στο αίμα που προκαλεί κορεσμό του 50% της Hb και η οποία φυσιολογικά είναι περίπου 27mmHg. Σε περίπτωση που η συγγένεια της Hb προς το O₂ ελαττώνεται τότε η καμπύλη κορεσμού μετατοπίζεται προς τα δεξιά, οπότε το P₅₀ αυξάνεται, ενώ αντίθετα, όταν η συγγένεια της Hb προς το O₂ αυξάνεται, η καμπύλη μετατοπίζεται προς τα αριστερά και το P₅₀

ελαττώνεται. Οι παράγοντες που προκαλούν μεταβολή της συγγένειας της Hb προς το O₂ φαίνονται στον Πίνακα 1.5.

Πίνακας 1.5. Παράγοντες που επηρεάζουν τη συγγένεια της Hb με το O₂

Ελάττωση συγγένειας (↑ P ₅₀)	Αύξηση συγγένειας (↓ P ₅₀)
1. Ανώμαλη δομή Hb	1. Ανώμαλη δομή Hb
2. ↓ PH (οξέωση)	2. ↑ PH (αλκάλωση)
3. ↑ PCO ₂	3. ↓ PCO ₂
4. ↑ Θερμοκρασίας	4. ↓ Θερμοκρασίας
5. ↑ 2,3 BPG (σε υψόμετρο, επί αναιμίας, σε υπερθυρεοειδισμό και ανεπάρκεια της πυρουβικής κινάσης)	5. ↓ 2,3 BPG
6. Ιόντα H ⁺ , Cr και CO ₂ δημιουργούν γέφυρες μεταξύ των σφαιρινικών αλυσίδων και σταθεροποιούν τη δεσόξυ-μορφή της Hb	6. ↑ της HbF, διότι έχει μεγαλύτερη συγγένεια προς το O ₂ για την εξυπηρέτηση των αναγκών του εμβρύου

Β) Η δεύτερη σημαντική λειτουργία της Hb είναι η μεταφορά του CO₂ από τους ιστούς προς τους πνεύμονες για αποβολή με τη διαδικασία της αναπνοής. Η διαδικασία αυτή βασίζεται στο φαινόμενο Bohr, το οποίο ουσιαστικά αφορά στην ικανότητα σύνδεσης της δεσοξυαιμοσφαιρίνης με πρωτόνια (H⁺). Τα ιόντα H⁺ προέρχονται από την αντίδραση:



η οποία συμβαίνει στο αίμα και καταλύεται από το ένζυμο *καρβονική ανυδράση*. Σημειώνεται πως η αντίδραση είναι αμφίδρομη και πως οι ρίζες HCO₃ αποτελούν ουσιαστικά τη διαλυτή μορφή του CO₂ στο αίμα. Καθώς λοιπόν στους ιστούς η δεσοξυαιμοσφαιρίνη συνδέεται με τα H⁺, η παραπάνω αντίδραση ωθείται προς την παραγωγή διαλυτών HCO₃. Στα πνευμονικά τριχοειδή όπου η PO₂ είναι αυξημένη, η Hb συνδέεται ξανά με το CO₂, οπότε καθώς τα ιόντα H⁺ απελευθερώνονται, η παραπάνω αντίδραση ωθείται προς την παραγωγή αδιάλυτου CO₂ το οποίο τελικά μέσω της κυψελιδοτριχοειδικής μεμβράνης αποβάλλεται δια της αναπνοής.

Όλα τα παραπάνω συνοψίζουν τα βασικά δομικά και λειτουργικά χαρακτηριστικά του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Βλέπουμε λοιπόν πως όλη η διαδικασία της οξυγόνωσης των ιστών αποτελείται από διαδεχόμενα βήματα, διαταραχές των οποίων μπορεί να καταλήξουν σε

διαταραχές της δομής της αιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρινοπάθειες) ή της ποσοτικής σύνθεσης μιας ή περισσότερων αλυσίδων της (θαλασσαιμίες).⁸

1.10. Ο ΣΙΔΗΡΟΣ

Ο σίδηρος (Fe) είναι στοιχείο απαραίτητο για κάθε ανθρώπινο κύτταρο. Επιτελεί διάφορες λειτουργίες με προεξάρχουσα τη συμμετοχή του στη μεταφορά και αποθήκευση οξυγόνου (O₂).

Παρεμβαίνει επίσης στον οξειδωτικό μεταβολισμό, την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Για να δράσει ο σίδηρος απαιτείται να υπάρχουν εκ μέρους του οργανισμού ανάλογες πρωτεΐνες π.χ. Η Τρανσφερίνη για τη μεταφορά του Fe στους ιστούς για τις ανάγκες τους.

Ο Υποδοχέας της Τρανσφερίνης είναι διαμεμβρανική πρωτεΐνη, απαραίτητη για την ενδοκυττάρωση του συμπλέγματος (Τρανσφερίνη – Fe).

Η Φεριτίνη είναι η κύρια πρωτεΐνη αποθήκευσης του Fe. Το μόριό της μπορεί να αποθηκεύσει έως και 4.500 άτομα Fe, τα οποία αποδίδει εν συνεχεία με ευχέρεια δια να χρησιμοποιηθούν όταν οι ανάγκες το απαιτούν.

Στα 70 kg βάρους ενός φυσιολογικού ανθρώπου, υπάρχουν περίπου 4 gr σιδήρου. Το πλείστο συνυπάρχει στην Αιμοσφαιρίνη (Hb), ονομάζεται λειτουργικός Fe και ανέρχεται περίπου σε 2,6 gr.

Ο σίδηρος είναι το μόνο στοιχείο που η ισορροπία του στον οργανισμό εξαρτάται όχι από τη σχέση (Πρόσληψη – Αποβολή), αλλά από το ρυθμό απορρόφησης του Fe των τροφών εκ μέρους του εντέρου.

Φαίνεται ότι το επιθηλιακό κύτταρο του βλεννογόνου του εντέρου παρεμβαίνει στην ομοιόσταση του Fe και μέσω της Φεριτίνης του αποθηκεύει ή αποδίδει Fe στην περιφέρεια ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού.

Ο σίδηρος απορροφάται από ειδικούς υποδοχείς των επιθηλιακών κυττάρων του 12λου και της αρχής της νήστιδος, ως δισθενής. Μέσα στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων οξειδώνεται σε τρισθενή Fe και με αυτή τη μορφή συνδέεται με την τρανσφερίνη για να μεταφερθεί στα ερυθροειδή κύτταρα του μυελού.

Τροφές πλούσιες σε Fe είναι οι ζωικές. Το δε όξινο pH του στομάχου ευνοεί την απορρόφηση, όπως και οι αναγωγικές ουσίες, διότι μετατρέπουν τον Fe⁺⁺⁺ σε Fe⁺⁺ προς απορρόφηση.

Ο οργανισμός υπό φυσιολογικές συνθήκες αποβάλλει ημερησίως τόσο Fe (1 mg), όσο είναι το ποσό του Fe που απορροφά από τις τροφές (ζωικές και φυτικές).⁷

α) Πρόσληψη του Fe

Αποτελεί ιδιαίτερα σημαντικό βήμα στο μεταβολισμό του Fe, διότι ο ανθρώπινος οργανισμός αδυνατεί να αποβάλλει την περίσσεια Fe και επομένως πρέπει να ελέγχει την πρόσληψη με τη διατροφή.

Μία φυσιολογική και ισορροπημένη διατροφή περιέχει 7 mgr Fe/1000 kcal. Από την ποσότητα αυτή απορροφάται μόνο το 5% - 25% ενώ το υπόλοιπο αποβάλλεται στα κόπρανα.

Ευκολότερα προσλαμβάνεται ο σίδηρος της αίμης (οργανικός Fe) ενώ η παρουσία φυτικών ινών στον αυλό του εντέρου δυσκολεύει την απορρόφηση Fe.

Ο μηχανισμός εντερικής πρόσληψης Fe και η ρύθμισή του δεν είναι πλήρως διευκρινισμένα σε μοριακό επίπεδο.

Η απορρόφηση του Fe γίνεται στο εγγύς λεπτό έντερο και ρυθμίζεται από τους εξής δύο παράγοντες:

1) Από το βαθμό κορεσμού των αποθηκών Fe. Έχει διατυπωθεί η υπόθεση πως η μείωση του διαθέσιμου ποσού αποτρανσφερίνης στο πλάσμα περιορίζει την πρόσληψη νέων ποσών Fe από το εντερικό επιθήλιο, Ο μηχανισμός παραμένει ανεπιβεβαίωτος.

2) Από το ρυθμό ερυθροποίησης. Αυξημένη μυελική παραγωγή ερυθρών επάγει την απορρόφηση Fe στο έντερο (ανεξάρτητα από το βαθμό κορεσμού των αποθηκών Fe). Αυτό φαίνεται στους πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία οι οποίοι απορροφούν μεγάλα ποσά Fe από τις τροφές παρότι έχουν παθολογικά αυξημένη περίσσεια Fe στους ιστούς τους. Ο μηχανισμός και αυτού του φαινομένου εξακολουθεί να είναι άγνωστος.

β) Διακίνηση του Fe

Ο Fe κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένος με μία ειδική (για το σκοπό αυτό) πρωτεΐνη που ονομάζεται τρανσφερίνη. Η ίδια πρωτεΐνη όταν δεν φέρει Fe ονομάζεται αποτρανσφερίνη. Η αποτρανσφερίνη συντίθεται στο ήπαρ και σε περιπτώσεις βαριάς ηπατικής νόσου, το ποσό της στο πλάσμα μειώνεται. Ο Fe που μεταφέρεται από την τρανσφερίνη βρίσκεται στην τρισθενή μορφή του.

Ο Fe μετά την πρόσληψή του από το έντερο, μπαίνει στην κυκλοφορία του αίματος συνδεδεμένος με την τρανσφερίνη (2 μόρια Fe^{+++} σε κάθε μόριο τρανσφερίνης). Στη συνέχεια αποδίδεται στους ερυθροβλάστες του μυελού και ενσωματώνεται στην αιμοσφαιρίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στη μορφή αυτή κυκλοφορεί ως το θάνατο των ερυθρών στο ΔΕΣ του σπλήνα και του ήπατος. Τα μακροφάγα που επιτελούν την λειτουργία αυτή προσλαμβάνουν το Fe αποδομώντας το μόριο της αίμης και στη συνέχεια τον αποδίδουν πάλι στην τρανσφερίνη του πλάσματος, συντελώντας έτσι στην ανακύκλωσή του. Η τρανσφερίνη αποδίδει Fe και στα ηπατοκύτταρα όπου αποθηκεύεται καθώς και σε όλα τα υπόλοιπα κύτταρα του οργανισμού.

Αξίζει να προσέξουμε ότι τα μακροφάγα δεν μπορούν να αποσπάσουν Fe από την τρανσφερρίνη και ο Fe που διακρίνουν προέρχεται αποκλειστικά από τον καταβολισμό της αίμης των γηρασμένων ερυθροκυττάρων. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο ρυθμός διακίνησης Fe από τα μακροφάγα είναι πενταπλάσιος αυτού των ηπατοκυττάρων. Η οδός μυελός – μακροφάγα αποκτά ξεχωριστή σημασία σε περιπτώσεις μη αποδοτικής ερυθροποίησης στις οποίες συμβαίνει αυξημένος καταβολισμός αίμης και απελευθέρωση Fe ενδομυελικά από την πρόωρη καταστροφή των παραγόμενων ερυθρών.

γ) Είσοδος Fe στα κύτταρα

Ο Fe μπαίνει στα κύτταρα μέσω μίας διαδικασίας που περιλαμβάνει 1) τη σύνδεση της τρανσφερρίνης με τον ειδικό μεμβρανικό υποδοχέα, 2) την ενδοκύττωση του συμπλέγματος τρανσφερρίνης – υποδοχέα, 3) την αποδέσμευση του Fe^{+++} σε όξινο pH και 4) την ανακύκλωση της αποτρανσφερρίνης και του υποδοχέα της. Ο υποδοχέας της τρανσφερρίνης συντίθεται από όλα τα κύτταρα του οργανισμού. Σε αυξημένα ποσά ανευρίσκεται στα πρόδρομα ερυθρά, στα κύτταρα του πλακούντα, στα ηπατοκύτταρα και γενικώς στα ταχέως πολλαπλασιαζόμενα κύτταρα. Η ρύθμιση του γονιδίου του υποδοχέα της τρανσφερρίνης εξαρτάται από το ποσό του σιδήρου στον οργανισμό.⁸

δ) Μεταβολισμός του Fe

Ο μεταβολισμός του Fe στον οργανισμό κυριαρχείται από τη συμμετοχή του στη σύνθεση της Αιμοσφαιρίνης (Hb). Σε αυτή τη λειτουργία επικρατεί ένας αένας Fe.

Η τρανσφερρίνη ως πρωτεΐνη μεταφοράς, προσκομίζει Fe στον μυελό στα πρόδρομα ερυθροειδή κύτταρα που τον προσλαμβάνουν για να τον χρησιμοποιήσουν στη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Εφόσον τα κύτταρα αυτά εξελιχθούν σε ώριμα ερυθροκύτταρα, οδεύουν στην περιφέρεια και μετά από διάρκεια ζωής 120 ημερών και αφού διανύσουν διαδρομή περίπου 300 μιλίων μέσα στο κυκλοφορικό σύστημα, έχοντας ήδη γεράσει βιολογικώς, καταστρέφονται μέσα στον σπλήνα από τα μακροφάγα του, αποβάλλοντας τον Fe. Ελάχιστος Fe θα μείνει επιτοπίως, ο υπόλοιπος αποδίδεται στο πλάσμα δια του οποίου, με τη συνεργεία της τρανσφερρίνης, θα οδηγηθεί στον μυελό, ώστε να ξαναρχίσει ο κύκλος του.

Ένα ελάχιστο μέρος από τον Fe του πλάσματος χρησιμοποιείται για άλλους σκοπούς (σύνθεση Αίμης- Μυοσφαιρίνης- Κυττοχρωμάτων).

Με τη διαδικασία αυτή διατηρείται σταθερό το επίπεδο του Fe και εξασφαλίζεται η ομαλή λειτουργία του οργανισμού.⁷

ε) Αποθήκευση Fe στα κύτταρα

Κυριότερη πρωτεΐνη αποθήκευσης μορίων Fe είναι η φερριτίνη. Υπάρχουν δύο τύποι φερριτίνης, ένας με μικρό και ένας με μεγάλο μοριακό βάρος. Άλλη πρωτεΐνη με παρόμοια λειτουργία και λίγο διαφορετικό μόριο είναι η αιμοσιδηρίνη.

Η φερριτίνη υπάρχει σε όλα τα κύτταρα του οργανισμού και κυρίως στους ερυθροβλάστες, τα μακροφάγα και τα ηπατοκύτταρα. Μπορεί να αποθηκεύσει μεγάλα ποσά Fe/

Μικρά ποσά φερριτίνης κυκλοφορούν φυσιολογικά στο πλάσμα. Επειδή η κυκλοφορούσα φερριτίνη προέρχεται κατά κύριο λόγο από τις οστικές αποθήκες σιδήρου, το ποσό της αποτελεί πολύ καλό δείκτη των αποθηκών αυτών (με εξαίρεση τις περιπτώσεις ηπατικής νόσου, φλεγμονής, καθώς και ορισμένων νεοπλασμάτων όπου μπορεί να αυξηθεί ψευδώς). Κάθε 1 μgr/lit φερριτίνης πλάσματος αντιστοιχεί σε 8 mgr αποθηκευμένου Fe.

Στη σιδηροπενία τα επίπεδα φερριτίνης πλάσματος είναι κάτω από 12 μgr/lit ενώ σε υπερφόρτωση με Fe φτάνουν τα 5000 μgr/lit.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες υπάρχουν ίχνη αιμοσιδηρίνης κυρίως στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα.

στ) Ρύθμιση γονιδίων υποδοχέα τρανσφερρίνης και φερριτίνης

Το mRNA που παράγεται από τη μεταγραφή του γονιδίου της φερριτίνης φέρει μία αλληλουχία που λέγεται I.R.E. (Iron Responsive Element). Στην αλληλουχία αυτή ασκεί τη ρυθμιστική της δράση η IRE – BP (I.R.E. – Binding Protein) ανάλογα με τα επίπεδα Fe στον οργανισμό. Το τελικό αποτέλεσμα της ρύθμισης είναι η αύξηση του ποσού της παραγόμενης φερριτίνης όταν αυξάνουν τα ποσά Fe και το αντίστροφο.

1.10.1. Υπερφόρτωση με Fe

Η υπερφόρτωση των ιστών με Fe αποτελεί, όπως και η σιδηροπενία, παθολογική κατάσταση που μάλιστα απειλεί και την ίδια τη ζωή του ασθενούς. Μπορεί κανείς να διακρίνει δύο μεγάλες κατηγορίες υπερφόρτωσης με Fe: την οξεία δηλητηρίαση από λήψη μεγάλων ποσών Fe και την αιμοχρωμάτωση.

α) Οξεία δηλητηρίαση

Οφείλεται σε κατά λάθος πρόσληψη μεγάλων ποσοτήτων Fe per os και συχνότερα συμβαίνει σε μικρά παιδιά. Παλαιότερα (πριν την ανακάλυψη της deferoxamine) η θνητότητα έφτανε ως και 50% με λήψη πάνω από 3 – 10 gr Fe.

Αρχικά παρατηρούνται κυρίως συμπτώματα από το γαστρεντερικό όπως έμετοι και αιματηρή διάρροια που αποδίδονται στην ερεθιστική δράση των μεγάλων ποσών Fe τοπικά στο

βλεννογόνο του γαστρεντερικού με πρόκληση πολλαπλών εξελκώσεων. Στη συνέχεια μπορεί να εμφανισθεί shock, δύσπνοια, λήθαργος ή και κόμα.

Το πρώτο αυτό στάδιο διαρκεί περίπου 6 ώρες μετά τη λήψη του Fe.

Στο επόμενο στάδιο (6 – 24 ώρες από την πρόσληψη του Fe) παρατηρείται παροδική βελτίωση που μπορεί να οδηγήσει σε πλήρη ίαση.

Αρκετοί ασθενείς μεταβαίνουν σε ένα τρίτο στάδιο με μεταβολική οξέωση και συχνά θάνατο εντός 48 ωρών από τη λήψη του Fe.

Ως μακροπρόθεσμη επιπλοκή αναφέρεται η απόφραξη του εντέρου από ανάπτυξη ουλώδους ιστού.

Η παθοφυσιολογία των παραπάνω φαινομένων δεν είναι πλήρως διευκρινισμένη. Εκτός από την τοπική δράση του Fe στο γαστρικό και εντερικό βλεννογόνο, έχουν ενοχοποιηθεί η διαστολή των τριχοειδών με εξαγγείωση ερυθρών, καθώς και η υπερβολική αύξηση του Fe στο πλάσμα (ως και 3000 $\mu\text{g}/\text{dl}$) που μεταξύ άλλων προκαλεί και ηπατοκυτταρική βλάβη.

Η αντιμετώπιση της δηλητηρίασης με Fe πρέπει να είναι γρήγορη και αποφασιστική. Αρχικά γίνεται πλύση στομάχου με 1% NaHCO_3 και χορήγηση deferoxamine μέσω ρινογαστρικού σωλήνα. Στη συνέχεια μετά από μέτρηση του Fe στο πλάσμα και της TIBC γίνεται ενδοφλέβια χορήγηση 1 lt 5% dextrose με 100 mgr deferoxamine ή EDTA. Τέλος, όπου είναι απαραίτητο εφαρμόζονται και γενικά μέτρα υποστήριξης των ζωτικών λειτουργιών, κυρίως στους ασθενείς με shock ή οξέωση.

β) Αιμοχρωμάτωση

Πρόκειται για διαταραχή του μεταβολισμού του Fe που οδηγεί σε υπερφόρτωση με Fe, ο οποίος εναποτίθεται στους ιστούς και προκαλεί νέκρωση των κυττάρων, ίνωση και τελικώς ανεπάρκεια πολλών οργάνων. Κυρίως προσβάλλονται το ήπαρ, το πάγκρεας, η υπόφυση και το μυοκάρδιο. Όπως θα αναφερθεί στη συνέχεια διακρίνουμε δύο μορφές της νόσου την κληρονομική και την επίκτητη, με διαφορετική παθογένεια και διαφορετικό τρόπο αντιμετώπισης.

Ανεξάρτητα από την αιτία όμως, κοινός παρονομαστής σε όλους τους ασθενείς με αιμοχρωμάτωση είναι η προοδευτική εναπόθεση Fe στα κύτταρα που οδηγεί τελικά σε νέκρωση αυτών και ίνωση. Η παρουσία του Fe με τη μορφή της φερριτίνης ή της αιμοσιδηρίνης μπορεί να αποδειχθεί ιστοπαθολογικώς με τη βοήθεια ειδικών χρώσεων.

Κλινικά η νόσος χαρακτηρίζεται από ηπατομεγαλία και ηπατική δυσλειτουργία, υπέρχρωση του δέρματος λόγω αύξησης της παραγωγής μελανίνης από την εναπόθεση του Fe, σακχαρώδη διαβήτη, υποφυσιακή δυσλειτουργία και υπογοναδισμό, καρδιακή ανεπάρκεια και

αρθροπάθεια. Από τις κλινικές αυτές εκδηλώσεις, η ηπατική και η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελούν τα συχνότερα αίτια θανάτου των ασθενών με αιμοχρωμάτωση.

- **Συγγενής αιμοχρωμάτωση**

Είναι από τα συχνότερα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα με επίπτωση 0,3% στο γενικό πληθυσμό. Οφείλεται σε αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο που έχει συσχετισθεί με τα HLA – A3, B14 και B7 γονίδια ιστοσυμβατότητας. Πιστεύεται ότι σε μοριακό επίπεδο υπάρχει διαταραχή του μηχανισμού ρύθμισης της απορρόφησης Fe στον οργανισμό παρά τα υψηλά ποσά Fe στις αποθήκες και το πλάσμα. Κλινική εκδήλωση της νόσου παρατηρείται μεταξύ 40 και 60 ετών και επηρεάζεται από παράγοντες όπως η απώλεια αίματος (ηπιότερη νόσος) και το ποσό του Fe στις τροφές.

Η διάγνωση της νόσου γίνεται με βάση την κλινική εικόνα που προαναφέρθηκε και την εργαστηριακή ανεύρεση τιμών φερριτίνης πλάσματος μεγαλύτερων από 300 – 400 μgr/lit και TIBC κάτω από 300 μgr/gl. Ο κορεσμός της τρανσφερρίνης είναι επίσης αυξημένος (> 60% - 65%). Επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με βιοψία ήπατος για μέτρηση του περιεχομένου Fe και εκτίμηση της εκτάσεως της ηπατικής βλάβης.

Κύριος τρόπος θεραπείας είναι η αφαίρεση 500 ml αίματος μία ή δύο φορές την εβδομάδα και δευτερευόντως η χορήγηση deferoxamine παρεντερικώς.

- **Επίκτητη αιμοχρωμάτωση**

Είναι η συνηθέστερη μορφή αιμοχρωμάτωσης τουλάχιστον στις μεσογειακές χώρες. Στη συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων παρατηρείται σε ασθενείς που λαμβάνουν συχνές μεταγγίσεις με ερυθρά αιμοσφαίρια συμπυκνωμένα ή μη. Κυριότερα νοσήματα που απαιτούν τόσο συχνές μεταγγίσεις ώστε να προκληθεί αιμοχρωμάτωση είναι: α) Ομόζυγος θαλασσαιμία, β) μυελοϋπερπλαστικά και μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, γ) απλαστική αναιμία.

Υπό φυσιολογικές συνθήκες η ρύθμιση του ποσού του Fe στον οργανισμό βασίζεται στο μηχανισμό μείωσης της απορρόφησης Fe από το έντερο. Στις μεταγγίσεις όμως παρακάμπτεται το στάδιο της εντερικής απορρόφησης Fe και χορηγείται παρεντερικά Fe που υπάρχει στα ερυθρά του δότη. Υπολογίζεται ότι μία μονάδα αίματος περιέχει 200 – 250 mgr Fe. Επομένως, αν ένας ασθενής με θαλασσαιμία χρειάζεται 3 μεταγγίσεις το μήνα θα παίρνει μόνο από αυτή την οδό 8 gr Fe το χρόνο, ποσό αρκετό για να προκαλέσει τις πρώτες αλλοιώσεις της αιμοχρωμάτωσης. Επιπλέον οι ασθενείς με θαλασσαιμία παρουσιάζουν για άγνωστη αιτία (πιθανόν λόγω της έντονης ερυθροποίησης) αυξημένη εντερική απορρόφηση Fe, που επιβαρύνει το πρόβλημα.

Από την κλινική εικόνα που προαναφέρθηκε, οι σοβαρότερες επιπτώσεις της επίκτητης αιμοχρωμάτωσης είναι η καρδιακή και η ηπατική ανεπάρκεια.

Εργαστηριακά, υπάρχει πάντα στους ασθενείς αυτούς χαμηλή TIBC και αυξημένη φερριτίνη και Fe. Περισσότερες πληροφορίες παίρνουμε από την ηπατική βιοψία και τη μέτρηση του ηπατικού περιεχομένου σε Fe.

Η μόνη αποτελεσματική πρόληψη και θεραπεία της επίκτητης αιμοχρωμάτωσης είναι η χορήγηση deferoxamine υποδορίως με αντλία έγχυσης. Με τη μέθοδο αυτή μπορούμε να προλάβουμε και ως ένα βαθμό να αναστρέψουμε τις συνέπειες της υπερφόρτωση με Fe.⁸

Κεφάλαιο 2^ο

- *Αναιμίες*
- *Ταξινόμηση των αναιμιών*
- *Μηχανισμοί ανάπτυξης της αναιμίας*
- *Παθοφυσιολογία των αναιμιών*
- *Κλινική προσέγγιση της αναιμίας*
- *Εργαστηριακή προσέγγιση αναιμίας*
- *Ειδικές εργαστηριακές εξετάσεις για τη διερεύνηση των αναιμιών*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΑΝΑΙΜΙΕΣ

2.1. ΟΡΙΣΜΟΣ

Αναιμία ονομάζεται η παθολογική κατάσταση κατά την οποία η τιμή της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη είναι κάτω του φυσιολογικού. Παράλληλα και ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι κάτω του φυσιολογικού, όμως η μέτρησή τους έχει εγκαταλειφθεί στην πράξη γιατί ενέχει σημαντικό ποσοστό λάθους. Αντίθετα, ο προσδιορισμός της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη είναι εφικτός με ακρίβεια.⁹

- Οι τρεις παράμετροι που προαναφέρθηκαν μπορεί να μας οδηγήσουν σε εσφαλμένα συμπεράσματα όσον αφορά την παρουσία ή την απουσία αναιμίας όταν έχουμε σημαντικές μεταβολές του όγκου του πλάσματος. (Ως παράδειγμα αναφέρεται η ψευδής αύξηση του αιματοκρίτη και της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς που υπέστησαν μία πρόσφατη, μεγάλη και οξεία μείωση του κυκλοφορούντος όγκου πλάσματος (αιμορραγία, αφυδάτωση, εκτεταμένο έγκαυμα, έντονη διούρηση). Το αντίθετο, δηλαδή ψευδής μείωση του ποσού της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη παρατηρείται σε περιπτώσεις κατακράτησης υγρών, όπως στην καρδιακή ανεπάρκεια).
- Η τιμή των ερυθρών στη μονάδα όγκου του περιφερικού αίματος είναι σχετικά αναξιόπιστος δείκτης αναιμίας. Αυτό είναι αποτέλεσμα της διακύμανσης του μεγέθους των ερυθρών και της περιεκτικότητάς τους σε αιμοσφαιρίνη. (Έτσι είναι δυνατόν να έχουμε φυσιολογικό αριθμό ερυθρών στο περιφερικό αίμα που όμως έχουν μικρό όγκο (μικροκυττάρωση) και περιέχουν λίγη αιμοσφαιρίνη (υποχρωμία), με αποτέλεσμα ο ασθενής να έχει – χαμηλό αιματοκρίτη και χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης, δηλαδή – αναιμία).
- Η αναιμία δεν αποτελεί αυτή καθ' αυτή ξεχωριστή νοσολογική οντότητα. Είναι εκδήλωση νόσου και για το λόγο αυτό ο αναιμικός ασθενής πρέπει πάντοτε να διερευνάται λεπτομερώς. Στατιστικές μελέτες δείχνουν πως η πλειοψηφία των αναιμιών δεν οφείλονται σε πρωτοπαθές αιματολογικό νόσημα, αλλά είναι δευτεροπαθείς άλλων παθολογικών καταστάσεων, όπως αυτοάνοσα νοσήματα, κακοήθεις νεοπλασίες, χρόνια απώλεια αίματος κ.λ.π.).

Στο κεφάλαιο αυτό που ακολουθεί εξετάζονται διεξοδικά η κλινική και η εργαστηριακή προσέγγιση του ασθενούς με αναιμία καθώς και οι βασικοί μηχανισμοί πρόκλησης αναιμίας.⁸

2.2. ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

Η μείωση της μάζας των ερυθρών ή του ποσού της αιμοσφαιρίνης χαρακτηρίζει την αναιμία, η οποία συνοδεύεται από ιστική υποξία. Είναι γνωστό ότι η αναιμία αποτελεί σύμπτωμα υποκείμενης νόσου και είναι απαραίτητη η λεπτομερής διερεύνηση προς αναζήτηση του αιτίου που την προκαλεί. Η αιτιολογική ταξινόμηση στηρίζεται στα διάφορα αίτια προκλήσεως της αναιμίας, ενώ η μορφολογική και η φυσιολογική ταξινόμηση βοηθούν σημαντικά στη διάγνωση και διαφορική διάγνωση της αναιμίας. Είναι χαρακτηριστική η εμφάνιση αναιμίας σε καταστάσεις όπως: α) επί μείωσης παραγωγής ερυθροκυττάρων, β) αύξησης καταστροφής των (αιμόλυση) ή απώλειας τούτων ως επί αιμορραγίας εκ του πεπτικού, μητρορραγίας κ.λ.π. Καθοριστικοί παράγοντες του εύρους διακύμανσης της Hb, του Ht και του αριθμού των ερυθροκυττάρων είναι η ηλικία, το φύλο και ο χώρος διαβίωσης, π.χ. παραμονή σε υψηλά όρη συνοδεύεται από αυξημένο Ht λόγω προσαρμογής στις ανάγκες σε O₂ και ανάλογο κορεσμό της Hb.¹⁰

2.2.1. Αιτιολογική ταξινόμηση των αναιμιών

A. Αυξημένες απώλειες

1. Αιμορραγία

α) οξεία μεθαιμορραγική αναιμία (σκορβούτο, αιμοφιλία, προρφύρα)

β) χρόνια μεθαιμορραγική αναιμία

2. Αυξημένη καταστροφή

α) αιμόλυση από διαταραχή των πρωτεϊνών της μεμβράνης (μεμβρανοπάθειες, κληρονομική σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση, πυροποικιλοκυττάρωση, οβαλοκυττάρωση, ακανθοκυττάρωση, παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία)

β) ενζυμοπάθειες (έλλειψη ή μείωση ενζύμων ερυθροκυττάρων), κληρονομική μη – σφαιροκυτταρική αναιμία = έλλειψη ενζύμου γλυκόζης – 6 αφυδρογονάσης [GGPD], πυρουβικής κινάσης (P.X.), επίκτητη παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία

γ) αιμοσφαιρινοπάθειες

δ) αυτοάνοσου τύπου αιμολυτική αναιμία, ασύμβατη από μετάγγιση αίματος, αιμολυτική νόσος νεογνού, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία

ε) μη άνοσου τύπου αιμολυτική αναιμία, φαρμακευτική αιμόλυση, αιμόλυση εκ παρασίτου (λεϊσμανία, πλασμώδιο ελονοσίας, βακτηρίδια κ.λ.π.)

στ) διαταραχές του μικροπεριβάλλοντος του ερυθροκυττάρου= άνοσου τύπου από αιμόλυση, υπερσπληνισμός

B. Πλημμελής ερυθροποιία

1. Μειονεκτική ωρίμανση του κυττάρου (δυσερυθροποίηση) λόγω έλλειψης των βασικών δομικών στοιχείων όπως:

α) έλλειψη σιδήρου

β) πειραματική στέρηση χαλκού και κοβαλτίου

γ) έλλειψη διαφόρων βιταμινών Β (κλινικώς στέρηση της βιταμίνης B₁₂ και του φυλλικού οξέος οδηγεί σε κακοήθη αναιμία και συναφείς μακροκυτταρικές μεγαλοβλαστικές αναιμίες)

δ) στέρηση πρωτεΐνης

ε) στέρηση της βιταμίνης C

στ) πιθανώς στέρηση του ασκορβικού οξέος

2. Μυελική αποτυχία (υποπλαστική ή απλαστική αναιμία)

α) νεφρική ανεπάρκεια

β) νοσήματα κολλαγόνου

γ) ενδοκρινοπάθειες

δ) λευχαιμικά κύτταρα, καρκινικά κύτταρα, κύτταρα από κακοήθες λέμφωμα

ε) τοξική δράση επί του μυελού, όπως σε περίπτωση ουραιμίας

στ) χρόνιες λοιμώξεις

ζ) ακτινοβολία

η) ιδιοπαθής μυελική αποτυχία

3. Πλημμελής σύνθεση της αίμης (σπάνιες)

α) πρωτοπαθείς σιδηροβλαστικές

β) ερυθροποιητική πορφυρία

4. Πλημμελής σύνθεση ερυθρών αιμοσφαιρίων

α) συγγενής ή κληρονομική

- θαλασσαιμία
- δρεπανοκυτταρική αναιμία και συναφείς διαταραχές (νόσος αιμοσφαιρίνης) κ.λ.π.
- συγγενείς αιμολυτικοί νόσοι

β) επίκτητος

- αναιμία συνδυασμένη με λοίμωξη
- αναιμία συνδυασμένη με διάφορες χρόνιες νόσους (νεφρικής κ.λ.π.)
- αναιμία επί μόλυβδίασης, μετά από ακτινοβολία, σε ευαισθησία, έναντι φαρμάκων (απλαστική αναιμία)

- μυελοφθισικές αναιμίες (λευχαιμία, νόσος του Hodgkin, μυελοσκλήρωση, κακοήθης νεοπλασία μετά μεταστάσεων)
- αναιμία σε μυξοίδημα και σε ετέρες ενδοκρινικές στερήσεις
- αναιμία συνδυασμένη με σπληνικές διαταραχές (υπερσπληνισμός)

5. Άγνωστος

διάφορες υπερσιδηραιμικές αναιμίες.^{4.6.9.10}

2.2.2. Μορφολογική ταξινόμηση των αναιμιών

A. Ορθόχρωμες και ορθοκυτταρικές (νορμοκυτταρικές), στις οποίες ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η περιεχόμενη αιμοσφαιρίνη ελαττώνονται ομότιμα (μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης και όγκος κάθε ερυθρού και τα δύο φυσιολογικά [MCV: 85 FL, MCH : 32 – 35%]

1. Οξείες αναιμίες

2. Αιμολυτικές αναιμίες

α) από εξωερυθροκυτταρικά αίτια (λοιμώξεις, ανοσοβιολογικές αντιδράσεις του σώματος, παροξυσμική “ψυχρο” - αιμοσφαιρινουρία, υποκείμενη νόσος - “συμπτωματική”, ιδιοπαθής)

β) από ενδοκυτταρικά αίτια (κληρονομική σφαιροκυττάρωση, δρεπανοκυτταρική αναιμία και άλλες κληρονομικές αιμοσφαιρινοπάθειες, παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία, συγγενής μη σφαιροκυτταρική και διάφορες αιμολυτικές αναιμίες).

γ) μεικτές

3. Αναιμίες από ανεπάρκεια του μυελού

α) απλαστική αναιμία

β) αμιγής απλασία της ερυθράς σειράς

γ) αναιμία ουραιμίας

δ) αναιμία ενδοκρινικών νόσων

ε) αναιμία από δράση τοξικών ουσιών στο μυελό

B. Υπόχρωμες και μικροκυτταρικές, στις οποίες η ελάττωση της αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερη της ελάττωσης του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης και όγκος κάθε ερυθρού και τα δύο ελαττωμένα)

[MCV : < 85 FL, MCHC :< 30%]

1. *Αναιμίες από ένδεια Fe* (στερητική δίαιτα, ελαττωματική απορρόφηση, συνεχιζόμενη απώλεια αίματος, αυξημένες απαιτήσεις σε σίδηρο, ελαττωματική εναποθήκευση προ της γέννησης και προσφορά μετά τη γέννηση)

2. *Σιδηροβλαστικές αναιμίες*

α) μη ανατασσόμενες

β) ανατασσόμενες

γ) πυριδινοεξαρτώμενες

Γ. Ορθόχρωμες και μακροκυτταρικές, στις οποίες η ελάττωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων υπερτερεί της ελάττωσης της αιμοσφαιρίνης (μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης φυσιολογική και όγκος κάθε ερυθρού αυξημένος)

[MCV : < 100 FL, MCHC : 32 – 35%]

1. *Μεγαλοβλαστικές αναιμίες* (ιδιοπαθής στεατόρροια, μεγαλοβλαστική αναιμία της κύησης και της λοχείας, αναιμία μετά από γαστρεκτομή, λοίμωξη με πλατυέλμινθα, ανωμαλίες λεπτού / παχέος εντέρου π.χ. εκκολπώματα, οξύς και χρόνιας αλκοολισμός, διαιτητικά αίτια, νηστεία, anorexia nervosa, λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων και αντιμεταβολικών).

α) από ένδεια βιταμίνης B₁₂

β) από ένδεια φυλλικού οξέος

γ) από άλλα αίτια

2. *Μη μεγαλοβλαστικές μακροκυτταρικές*.^{4,6}

2.2.3. Ταξινόμηση των αναιμιών ανάλογα με το μηχανισμό

A. Υποπλαστική Αναιμία

Η υποπλαστική αναιμία είναι η αναιμία που οφείλεται στην ανεπάρκεια των προγονικών ερυθροποιητικών κυττάρων να παράγουν επαρκή αριθμό ερυθρών ώστε να καλύψουν τις ανάγκες του οργανισμού. Αναφερόμαστε εδώ στην αμιγή υποπλασία της ερυθράς σειράς, η οποία θα πρέπει να διαφοροποιηθεί από την απλασία όλου του μυελού που προκαλεί απλαστική αναιμία ή σωστότερα πανκυτταροπενία.

Τα κυριότερα αίτια υποπλασίας της ερυθράς σειράς είναι τα εξής:

1) *Μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης*. Η επιβίωση και η διαφοροποίηση των προδρόμων των ερυθρών (κυρίως από το CFU-E και μετά), εξαρτάται από την παρουσία ερυθροποιητίνης σε επαρκείς ποσότητες. Υπενθυμίζεται πως η ερυθροποιητίνη παράγεται στους νεφρούς ως απάντηση στην ιστική υποξία. Επομένως μειωμένη παραγωγή ερυθροποιητίνης συμβαίνει σε περίπτωση νεφρικής βλάβης. Το συνηθέστερο αίτιο ή σπανιότερα επί παρουσίας

ανώμαλης δομικά αιμοσφαιρίνης που παραχωρεί ευκολότερα το O₂ στους ιστούς, ξεγελώντας κατά κάποιο τρόπο τον αυτορρυθμιστικό μηχανισμό έκκρισης της ορμόνης.

2) *Βλάβη του μυελού.* Μπορεί να οφείλεται σε χημικές ουσίες όπως το βενζένιο ή τα κυτταροστατικά φάρμακα, σε ιονίζουσα ακτινοβολία, σε διήθηση και αντικατάσταση του μυελού από λευχαιμικούς βλάστες, κύτταρα μυελώματος, ινώδη, ιστό και ινοβλάστες, (μυελοϊνώση), νεοπλασματικά κύτταρα εκ μεταστάσεως από άλλο όργανο, κοκκιωματώδη ιστό (φυματίωση, ιστοπλάσμιση, σαρκοείδωση), ή τέλος σε ενδογενή μυελική νόσο απλαστική αναιμία. Η προαναφερθείσα διήθηση του μυελού από κύτταρα ή συνδετικό ιστό καλείται μυελόφθοση και προκαλεί καταστολή ολόκληρου του μυελού και όχι μόνο της ερυθράς σειράς. Ο μηχανισμός μέσω του οποίου γίνεται αυτή η καταστολή φαίνεται πως βασίζεται κυρίως στην παραγωγή κυττοκινών τοπικά που αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων και λιγότερο στην αντικατάσταση των φυσιολογικών αιμοποιητικών κυττάρων από βλάστες ή κοκκιώματα.

3) *Έλλειψη σιδήρου.* Η σιδηροπενία στα αρχικά της στάδια προκαλεί υποπλασία της ερυθράς σειράς.

4) *Αναιμία χρονίας νόσου.* Παρατηρείται σε κακοήθη νεοπλάσματα (εξωμυελικά), χρόνιες φλεγμονές, κοκκιωματώδη νοσήματα, (φυματίωση, σαρκοείδωση κ.λ.π.) καθώς και αυτοάνοσα νοσήματα. Οφείλεται στην καταστολή της ερυθροποίησης από την παρουσία στο μυελό TNF ή και άλλων κατασταλτικών κυττοκινών, που παράγονται στην εστία της φλεγμονής ή στο όγκο.

Συνδυασμοί των παραπάνω αιτίων είναι επίσης δυνατόν να παρατηρηθούν σε αρκετούς ασθενείς.

Εργαστηριακώς η κατηγορία αυτή αναιμιών χαρακτηρίζεται 1) από φυσιολογικούς κατά κανόνα ερυθροκυτταρικούς δείκτες (νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική) με λίγες μόνο εξαιρέσεις. 2) Ο δικτυοερυθροκυτταρικός δείκτης είναι μειωμένος ως αποτέλεσμα της ελλείπουσ απάντησης του μυελού στην αναιμία. 3) Η εξέταση του μυελού δείχνει αύξηση του λόγου M/E και επιπλέον σε περίπτωση διήθησης του μυελού επιτρέπει την άμεση εξέταση των διηθούντων κυττάρων και την εκτίμηση της έκτασης της βλάβης.

B. Αναιμία από μη αποδοτική ερυθροποίηση

Ο όρος αυτός αναφέρεται στη παραγωγή ερυθροκυττάρων "ελαττωματικών" τα οποία καταστρέφονται πριν την έξοδό τους από το μυελό. Έτσι ενώ ο μυελός εμφανίζεται υπερπλαστικός ως προς τα κύτταρα της ερυθράς σειράς, ο αριθμός των κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων είναι μικρός.

Εργαστηριακά, η μη αποδοτική ερυθροποίηση, χαρακτηρίζεται από μείωση του δικτυοερυθροκυτταρικού δείκτη, αυξημένη διακίνηση Fe στο πλάσμα υπό ταυτόχρονη μείωση της ενσωμάτωσης του Fe στην αιμοσφαιρίνη. Ο μυελός παρουσιάζει υπερπλασία της ερυθράς σειράς συνοδευόμενη από μορφολογικές διαταραχές των ερυθροβλαστών. Η αυξημένη καταστροφή των ερυθρών στο μυελό μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση της ασύζευκτης (εμμέσου) χολερυθρίνης στον ορό. Στη μελέτη με ραδιενεργό γλυκίνη η χολερυθρίνη αυτή εμφανίζεται ως μέρος του πρώιμου σημαινόμενου κλάσματος.

Η παθογένεια της αναιμίας από μη αποδοτική ερυθροποίηση, μπορεί να συνοψισθεί σε δύο βασικούς μηχανισμούς:

α) Διαταραχή ωρίμανσης του πυρήνα, η οποία χαρακτηρίζει τις μεγαλοβλαστικές αναιμίες.

β) Διαταραχή της ωρίμανσης του κυτταροπλάσματος η οποία παρατηρείται στη βαρεία σιδηροπενική αναιμία, στις σιδηροβλαστικές αναιμίες, στη θαλασσαιμία στην αναιμία από λήψη φαρμάκων (και τέλος σε ορισμένες προλευχαιμικές καταστάσεις) μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.

Στη συνέχεια θα αναφερθούμε αναλυτικότερα στη μεγαλοβλαστική αναιμία ως παράδειγμα διαταραχής στην ωρίμανση του πυρήνα και στη μεσογειακή αναιμία ως παράδειγμα διαταραχής της ωρίμανσης του κυτταροπλάσματος.

Διαταραχή ωρίμανσης το πυρήνα – Μεγαλοβλαστική αναιμία. Οφείλεται σε ανεπάρκεια της βιταίνης B₁₂ (κοβαλαμίνη) η οποία είναι απαραίτητο συνένζυμο για τη βιοσύνθεση νουκλεοτιδίων πυρίνης και πυριμιδίνης. Επομένως η έλλειψη B₁₂ προκαλεί μείωση της σύνθεσης DNA με αποτέλεσμα τα αιμοποιητικά κύτταρα να αυξάνουν σε μέγεθος αντί να διαιρούνται. Η διαταραχή πλήττει κυρίως την ερυθρά σειρά και λιγότερο τα υπόλοιπα αιμοποιητικά κύτταρα.

Κύρια εργαστηριακά χαρακτηριστικά της μεγαλοβλαστικής αναιμίας είναι η μείωση του δικτυοερυθροκυτταρικού δείκτη και η μεγάλη αύξηση του MCV (μακροκυττάρωση). Μπορεί επίσης να υπάρχει και ανισοποικιλοκυττάρωση. Από τα υπόλοιπα κύτταρα του περιφερικού αίματος, ενδιαφέρον παρουσιάζουν τα ουδετερόφιλα, τα οποία εμφανίζουν υπερκατάτμηση του πυρήνα 7-8 λοβοί αντί για 3-4. Η μορφολογική αυτή αλλοίωση θεωρείται ότι είναι αποτέλεσμα της μειωμένης σύνθεσης DNA που αναστέλλει τις κυτταρικές διαιρέσεις. Εκτός από την αναιμία, είναι δυνατόν να συνυπάρχει ήπια ουδετεροπενία και θρομβοπενία.

Η εξέταση του μυελού αποκαλύπτει υπερκυτταρικότητα με μείωση του λόγου M/E λόγω αυξημένου αριθμού ερυθροβλαστών. Τα αιμοποιητικά κύτταρα κυρίως της ερυθράς σειράς αλλά και τα μυελοκύτταρα παρουσιάζουν επίσης αύξηση του μεγέθους τους.

Διαταραχές ωρίμανσης του κυτταροπλάσματος – Μεσογειακή αναιμία. Κύριος μηχανισμός ωρίμανσης στη β – θαλασσαιμία είναι η μη αποδοτική ερυθροποίηση. Η έλλειψη β-

αλυσίδων οδηγεί στο σχηματισμό τετραμερών από τα πλεόνασμα των α - αλυσίδων, τα οποία καθιζάνουν και επηρεάζουν την ωρίμανση των ερυθροβλαστών αλλά και την παραμορφωσιμότητα των ερυθρών στην κυκλοφορία. Το κύριο όμως χαρακτηριστικό είναι η ενδομυελική καταστροφή των ερυθροβλαστών, η οποία συνιστά την μη αποδοτική ερυθροποίηση.

Γ. Αναιμία από αιμόλυση

Η αιμόλυση αποτελεί μία από τις συχνότερες αιτίες αναιμίας και μπορεί να συνοδεύει πληθώρα νοσημάτων. Λέγοντας αιμόλυση εννοούμε την πρόωρη καταστροφή των κυκλοφορούντων ερυθροκυττάρων. Διακρίνουμε τις αιμολυτικές αναιμίες σε δύο μεγάλες κατηγορίες ανάλογα με τον τόπο καταστροφής των ερυθρών: α) ενδοαγγειακή αιμόλυση στην οποία τα ερυθρά καταστρέφονται εντός του αγγειακού δικτύου, β) εξωαγγειακή αιμόλυση που αποτελεί και τη συχνότερη μορφή. Εδώ η λύση των ερυθρών γίνεται από τα μακροφάγα του ήπατος και κυρίως του σπληνός τα οποία αναλαμβάνουν και τον καταβολισμό της αίμης. Προϋπόθεση για να συμβεί εξωαγγειακή αιμόλυση είναι η μείωση της παραμορφωσιμότητας των ερυθροκυττάρων καθώς και η ύπαρξη στη επιφάνειά τους μορίων (π.χ. ανοσοσφαιρινών που να αναγνωρίζονται από υποδοχείς των μακροφάγων).

Υπενθυμίζεται πως η εξωαγγειακή αιμόλυση συμβαίνει σε μικρό βαθμό σε όλους τους φυσιολογικούς ανθρώπους, αφού αποτελεί το μηχανισμό απομάκρυνσης των γηρασμένων ερυθρών από την κυκλοφορία.

Κλινικώς οι ασθενείς με αιμολυτική αναιμία παρουσιάζουν ίκτερο λόγω αυξημένου καταβολισμού της αίμης. Σπληνομεγαλία παρουσιάζουν οι περισσότεροι ασθενείς με χρόνια αιμολυτική αναιμία.

Εργαστηριακώς η αιμολυτική αναιμία προκαλεί αύξηση του δικτυοερυθροκυτταρικού δείκτη. Ο μυελός παρουσιάζει αύξηση του αριθμού των κυττάρων της ερυθράς σειράς.

Στο μικροσκόπιο τα κυκλοφορούντα ερυθρά παρουσιάζουν συνήθως μορφολογικές αλλοιώσεις, οι οποίες αν και δεν είναι παθογνωμονικές μπορούν να μας κατευθύνουν ως προς το αίτιο της αιμόλυσης. Σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις υπάρχουν σφαιροκύτταρα αλλά ο αριθμός τους είναι πολύ μεγάλος στην κληρονομική σφαιροκυττάρωση και στην ανοσολογικής αιτιολογίας αιμόλυση που γίνεται στο σπλήνα. Η παρουσία σχισμένων και κατακερατισμένων ερυθροκυττάρων υποδηλώνει μηχανικό τραυματισμό αυτών όπως στις περιπτώσεις προσθετικής βαλβίδας ή μικροαγγειοπαθητικής αιμόλυσης που παρατηρείται στην διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη, το αιμολυτικό ουραιμικό σύνδρομο και τη θρομβωτική θρομβοπενική πορφύρα. Από τις υπόλοιπες μορφολογικές διαταραχές των ερυθρών πιο χαρακτηριστική και παθογνωμονική είναι η δρεπάνωση στη δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Από το βιοχημικό έλεγχο αξιοσημείωτη είναι η παρουσία ίκτερου από αύξηση της μη συζευγμένης χολερυθρίνης. Το κλάσμα αυτό της χολυρεθρίνης συνδέεται με την αλβουμίνη του ορού και συνεπώς δεν αποβάλλεται στα ούρα. Το γεγονός αυτό βοηθά στη διαφορική διάγνωση από την υπερχολερυθριναιμία αποφρακτικής αιτιολογίας η οποία συνοδεύεται και από χολερυθρινουρία.

Ένα άλλο χρήσιμο διαγνωστικό μέσο είναι η μέτρηση της απτοσφαιρίνης του πλάσματος. Η πρωτεΐνη αυτή συνδέεται με την αιμοσφαιρίνη και το σύμπλεγμά τους καταβολίζεται ταχύτατα στο ήπαρ. Έτσι σε ασθενείς με αιμόλυση κυρίως ενδοαγγειακή η απτοσφαιρίνη του ορού βρίσκεται μειωμένη.

Όταν το ποσό της ελεύθερης στο πλάσμα αιμοσφαιρίνης ξεπεράσει τη δεσμευτική ικανότητα της απτοσφαιρίνης τότε διμερή αβ αιμοσφαιρινικών αλύσων διηθούνται στα νεφρικά σπειράματα και βγαίνουν στο πρόουρο. Στη συνέχεια επαναρροφώνται από τα νεφρικά σωληνάκια, καταβολίζονται και ο παραγόμενος σίδηρος ενσωματώνεται τοπικά στη φερριτίνη. Η απόπτωση των κυττάρων των σωληναρίων οδηγεί στην παρουσία φερριτίνης στα κύτταρα του ιζήματος που προκύπτει από τη φυγοκέντρηση των ούρων. Όταν ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης της αιμοσφαιρίνης ξεπεράσει τη μέγιστη σωληναριακή ταχύτητα επαναρρόφησης εμφανίζεται αιμοσφαιρινουρία.

Αξίζει να τονισθεί ότι ποσά αιμοσφαιρίνης ικανά να προκαλέσουν αιμοσφαιρινουρία απελευθερώνονται μόνο σε σοβαρή ενδοαγγειακή αιμόλυση.

Δ. Αναιμία από απώλεια αίματος

Εδώ θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ της οξείας και της χρόνιας απώλειας αίματος.

Στην οξεία απώλεια αίματος αρχικά είναι δυνατόν να έχουμε φυσιολογικό Ht και Hb διότι ο ασθενής χάνει εξίσου ερυθρά και πλάσμα. Μετά από λίγες ώρες όμως, λόγω της κατακράτησης H₂O , για να αποκατασταθεί ο όγκος του αίματος εμφανίζεται αναιμία λόγω αιμοαραίωσης χωρίς μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών νορμόχρωμη, νορμοκυτταρική. Μετά από 4 – 5 ημέρες παρουσιάζεται αύξηση των ΔΕΚ και του δικτυοερυθροκυτταρικού δείκτη (σε τιμές περίπου διπλάσιες ή τριπλάσιες των φυσιολογικών).

Η χρόνια απώλεια αίματος εκδηλώνεται ως σιδηροπενική αναιμία αφού η επί μακρο χρονικό διάστημα απώλεια μικρών ποσών ερυθρών αιμοσφαιρίων προκαλεί υπόχρωμη – μικροκυτταρική αναιμία με φυσιολογικό ή και μειωμένο δικτυοερυθροκυτταρικό δείκτη.⁸

2.3. ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΑΝΑΠΤΥΞΗΣ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Ο χρόνος επιβίωσης των ερυθροκυττάρων είναι 120 ημέρες. Σε υγιή άτομα 1% από τα γηράσκοντα ερυθροκύτταρα που κυκλοφορούν στο κυκλοφορικό σύστημα, καταστρέφονται καθημερινώς, ενώ ο μυελός των οστών φυσιολογικώς συνεχίζει την παραγωγή τους, ώστε να αποδίδει στην περιφέρεια υγιή ερυθροκύτταρα, τα οποία αναπληρώνουν φυσιολογικώς τις απώλειες.

Η παραγωγή ώριμων ερυθροκυττάρων απαιτεί:

1. Διέγερση εκ μέρους της ερυθροποιητίνης. Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεϊνική ορμόνη, παραγόμενη κυρίως υπό των νεφρών και εκλύομενη στην κυκλοφορία ως απάντηση στην ανοξία. Η ορμόνη ενεργεί διεγείρουσα και ρυθμίζουσα την παραγωγή των ερυθροκυττάρων και ως εκ τούτου είναι ικανή να αυξάνει την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου του αίματος.

2. Εξασφάλιση θρεπτικών παραγόντων (Fe, φολικού οξέος, βιταμίνης B₁₂).

3. Τη φυσιολογική γενετική επόπτευση όλων των διεργασιών που αφορούν την παραγωγή ερυθροκυττάρων.

Με τον τρόπο αυτό επιτυγχάνονται σταθερά επίπεδα αιματοκρίτου και αιμοσφαιρίνης εφόσον βεβαίως υπάρχει ισορροπία μεταξύ παραγωγής και καταστροφής των ερυθροκυττάρων. Όταν διαταράσσεται αυτή η ισορροπία αναπτύσσεται αναιμία.

Η παθολογική αυτή κατάσταση μπορεί να οφείλεται σε διαταραχή της παραγωγής στον μυελό ή σε διαταραχή καταστροφής στην περιφέρεια ή και στους δύο μηχανισμούς.

Συγκεκριμένα δύο κυρίως μηχανισμοί ενοχοποιούνται για τη δημιουργία αναιμίας.

A. Ελαττωμένη ή διαταραγμένη ερυθροποίηση.

B. Αυξημένη καταστροφή (αιμόλυση) ή απώλεια αίματος (αιμορραγία)⁷

Πρέπει να σημειωθεί ότι πάρα πολλά συστηματικά νοσήματα μπορούν να διαταράξουν την ισορροπία "παραγωγής – καταστροφής" και να προκαλέσουν αναιμία. Στις περιπτώσεις αυτές, η αναιμία παίζει τον ίδιο ρόλο με την ταχύτητα καθιζήσεως ερυθροκυττάρων δηλαδή αποτελεί απλώς έναν "δείκτη" γενικά νόσησης του ατόμου και όχι ένδειξη "αιματολογικού νοσήματος". Η λεπτομερής εξέταση του ατόμου στο σύνολο και όχι περιορισμένα στο αιμοποιητικό σύστημα θα βοηθήσει στην ορθή διάγνωση.

Δύο κυρίως μηχανισμοί ενοχοποιούνται για τη δημιουργία αναιμίας:

α. ελαττωμένη παραγωγή ερυθροκυττάρων που οδηγεί σε ελάττωση της αποδοτικής ερυθροποίησης (απλαστική αναιμία) ή αύξηση της μη αποδοτικής ερυθροποίησης (έλλειψη B₁₂ ή φυλλικού οξέος, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα).

β. αυξημένη καταστροφή (αιμόλυση) ή απώλεια αίματος (αιμορραγία), παρά την κανονική ή και αυξημένη ακόμη παραγωγή και απόδοση από τον μυελό των ερυθροκυττάρων.¹¹

2.4. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

Η μεταφορά του οξυγόνου από τους πνεύμονες στους περιφερικούς ιστούς χρειάζεται τη συνεργασία διαφόρων οργάνων και πρωτεϊνών, για την επιτέλεσή της. Η μάζα των ερυθροκυττάρων με τη βοήθεια της αιμοσφαιρίνης τους παίζει βασικό ρόλο. Η μεταφορική ικανότητα της Hb καθορίζεται από την ακεραιότητα του μορίου της, τη ρευστότητα ή τις αιμορρολογικές της ικανότητες και τη χημική της συγγένεια προς το οξυγόνο. Παρ' ότι οι κλινικές εκδηλώσεις της αναιμίας ή της ερυθροκυττάρωσης εξαρτώνται από το μέγεθος της μάζας των ερυθροκυττάρων, ο ορισμός της αναιμίας στηρίζεται στη λειτουργία και τον αριθμό των ερυθροκυττάρων του φλεβικού αίματος. Η μείωση της συγκέντρωσης της Hb χαρακτηρίζει την αναιμία, ενώ η αύξηση του αιματοκρίτη την ερυθροκυττάρωση, αυτό διότι η συμπτωματολογία της αναιμίας προκαλείται από τη μείωση της ικανότητας της μάζας των ερυθροκυττάρων να μεταφέρουν οξυγόνο, ενώ της ερυθροκυττάρωσης τα συμπτώματα προκαλούνται από την αύξηση του όγκου του αίματος. Στη φυσιολογική κύηση, όπως θα δούμε παρακάτω, η συγκέντρωση της Hb είναι μειωμένη, ενώ η μάζα των ερυθρών αυξάνεται κατά 15 – 30% στη διάρκειά της. Πρόκειται φυσικά για τη γνωστή αναιμία εξ αιμοαραίωσης κατά την κύηση, η οποία δε φαίνεται να προκαλεί νεφρική υποξία, ώστε να αυξάνεται η παραγωγή ερυθροποιητίνης και των δικτυοκυττάρων. Άλλωστε η αύξηση του όγκου του πλάσματος που είναι σημαντική στη διάρκεια της κύησης, συμβάλλει στην αυξημένη αιματική ροή και παροχή οξυγόνου στους περιφερικούς ιστούς.

Η αναιμία ορίζεται ως μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης κάτω από το θεωρούμενο ως φυσιολογικό για το άτομο επίπεδο της Hb, ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το γεωγραφικό ύψος, ιδιαίτερα όταν έχει σημειωθεί πτώση της Hb > 1,5 gr%. Η πτώση του επιπέδου της αιμοσφαιρίνης συνοδεύεται από διαταραχή της οξυγόνωσης των περιφερικών ιστών, λόγω της μειωμένης παροχής οξυγόνου μέσω των ερυθροκυττάρων. Άλλοτε αποτελεί σύμπτωμα μιας υποκείμενης νόσου, όπως λοίμωξης ή απώλειας αίματος επί εδάφους μιας νεοπλασίας ή γυναικολογικής νόσου ή του πεπτικού συστήματος. Από παθοφυσιολογική άποψη διακρίνεται η αναιμία στις εξής κατηγορίες:

A) Μείωση παραγωγής ερυθροκυττάρων, όπως είναι

1. υποπλαστική αναιμία (ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική) με κύριους εκπροσώπους την απλαστική αναιμία, την αναιμία των νεφροπαθών, των χρονίων λοιμώξεων, την οφειλόμενη σε διήθηση του μυελού από ξένα κύτταρα (νεοπλασία, μυέλωμα κ.λ.π.).

2. αναιμία οφειλόμενη σε διαταραχή ωρίμανσης (μη δραστική ερυθροποίηση), ανώμαλο μέγεθος κυττάρου, διαταραχή ή αλλαγή χρώματος ερυθροκυττάρου (υποχρωμία κ.λ.π.).

2 α. διαταραχές κυτταροπλάσματος (μικροκυτταρική υπόχρωμη): μόλυβδος, αναιμία χρονίας νόσου, σιδηροπενική, αιμοσφαιρινοπάθειες, σιδηροβλαστική αναιμία

2 β. διαταραχές ωρίμανσης πυρήνα ερυθροκυττάρου: μακροκυτταρική μεγαλοβλαστική με ωοειδή ερυθροκύτταρα = κακοήθης αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, μεγαλοβλαστική με στρογγυλά ερυθροκύτταρα: ηπατοπάθειες, αλκοολισμός.

B) Δεύτερη μεγάλη ομάδα είναι οι αναιμίες οι οφειλόμενες σε αυξημένη καταστροφή ερυθροκυττάρων: αιμόλυση (ΔΕΚ > 3%).

γ) Τρίτη ομάδα οι αναιμίες οι οφειλόμενες σε απώλεια αίματος (ΔΕΚ < 2 – 3%).

2.5. ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Η συμπτωματολογία της αναιμίας ποικίλλει ανάλογα με το χρόνο της εμφάνισής της (ταχεία ή χρόνια) και την υποκείμενη νόσο που την προκάλεσε.

Η προσέγγιση ενός ασθενούς με αναιμία στηρίζεται στην κλινική και εργαστηριακή αξιολόγηση αυτού, π.χ. η υπερφόρτιση του ασθενούς με υγρά, η αύξηση του όγκου του πλάσματος (ως επί κήσεως) ή η καρδιακή ανεπάρκεια συνοδεύονται από τη γνωστή ως αναιμία εξ αραιώσεως του αίματος. Η σωστή λήψη ιστορικού για κληρονομικά αίτια αναιμίας (π.χ. αιμοσφαιρινοπάθειες, ενζυμοπάθειες κ.λ.π.), η αναζήτηση ευρημάτων απώλειας αίματος (δακτυλική εξέταση ορθού για αιμορροΐδες ή νεοπλασία κ.λ.π.) συμβάλλουν σημαντικά στον καθορισμό του αιτίου της αναιμίας.¹⁰

Επειδή ο συχνότερος τύπος αναιμίας παγκοσμίως είναι η σιδηροπενική, η διερεύνηση για τα συμπτώματα νόσου του γαστρεντερικού είναι πολύ σημαντική. Αυτή θα πρέπει να κατευθύνεται ιδιαίτερα στο αν υπάρχει πηγή απώλειας αίματος. Ωστόσο η απουσία ειδικών συμπτωμάτων δεν αποκλείει τη σιωπηλή πάθηση.

Οι γυναίκες που έχουν ακόμα έμμηνο ρύση θα πρέπει να ρωτούνται λεπτομερώς γι' αυτή.

Το ιστορικό της διατροφής είναι πολύ σημαντικό, ιδιαίτερα όσον αφορά την πρόσληψη Fe και φυλλικού. Η διαιτητική ανεπάρκεια B₁₂ είναι σπάνια, εκτός αν ο άρρωστος αποφεύγει όλα τα ζωικά προϊόντα (δηλ. είναι φυτοφάγος). Η χειρουργική εκτομή του στομάχου ή του λεπτού εντέρου μπορεί να οδηγήσει σε δυσαπορρόφηση του Fe ή / και της B₁₂.

Το προηγούμενο ιατρικό ιστορικό μπορεί να δει νόσο που είναι γνωστό ότι συνοδεύεται από αναιμία (αναιμία χρόνιας νόσου).

Το οικογενειακό και εθνικό υπόστρωμα του αρρώστου είναι σημαντικά. Αιμολυτικές αναιμίες, όπως οι αιμοσφαιρινοπάθειες και η κληρονομική σφαιροκυττάρωση, μπορεί να πιθανολογηθούν από το οικογενειακό ιστορικό. Μπορεί επίσης στην οικογένεια να υπάρχει κακοήθης αναιμία.

Το ιστορικό λήψης φαρμάκων μπορεί να αποκαλύψει τη λήψη φαρμάκων που μπορεί να σχετίζονται με απώλεια αίματος, αλλά τα φάρμακα μπορεί επίσης να προκαλούν αιμόλυση ή απλασία (π.χ. ασπιρίνη ή άλλο NSAID).

Μαζί με τα γενικά κλινικά ευρήματα της αναιμίας μπορεί να υπάρχουν ειδικά ευρήματα που να σχετίζονται με την αιτιολογία της αναιμίας · για παράδειγμα, ένας άρρωστος μπορεί να βρεθεί με μάζα στο δεξιό λαγόνιο βόθρο λόγω υποκείμενου καρκίνου του τυφλού ή με διογκωμένη μήτρα λόγω ινομιάτων. Η παρουσία ικτέρου που θα πρέπει να διεγείρει τον κλινικό

για την πιθανότητα αιμολυτικής αναιμίας. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία όχι μόνο έχει ως αποτέλεσμα τα συμπτώματα αναιμίας, αλλά η μικροαγγειακή απόφραξη λόγω των παθολογικών ερυθρών έχει ως αποτέλεσμα επίσης τη βλάβη οργάνου και το άλγος. Αυτές οι επώδυνες κρίσεις μπορεί να είναι οξείες εμφανιζόμενες π.χ. με συμπτώματα από το θώρακα ή άλγος των μακρών οστών. Εντούτοις, μπορεί να υπάρχει χρόνιο άλγος από άσηπτη νέκρωση και έλκη των κνημών.

Η ανεπάρκεια βιταμίνης B₁₂ μπορεί να συνδυάζεται με σημεία υποξείας συνδυασμένης εκφύλισης του νωτιαίου μυελού και επίσης είναι αιτία οπτικής ατροφίας και άνοιας.¹²

α. Συμπτώματα: Η συμπτωματολογία του αναιμικού ασθενούς εξαρτάται από τους εξής παράγοντες:

1. υποκείμενη νόσος που προκαλεί την αναιμία.
2. μείωση της ικανότητας του αίματος να μεταφέρει O₂.
3. μεταβολή του όγκου και της γλοιότητας του αίματος.
4. ικανότητα του καρδιοαναπνευστικού συστήματος να προσαρμοστεί στην αναιμία.
5. ταχύτητα εγκατάστασης των παραπάνω μεταβολών.

Στην κλινική πράξη βλέπουμε ένα ευρύ φάσμα συμπτωμάτων στους ασθενείς με αναιμία στο ένα άκρο του οποίου βρίσκεται η χρόνια (βραδέως αναπτυσσόμενη αναιμία) και στο άλλο η οξεία απώλεια μεγάλου όγκου αίματος που οδηγεί σε ολιγαιμικό shock.

Ασθενείς με ήπιου βαθμού αναιμία είναι συνήθως ασυμπτωματικοί στην ηρεμία, ενώ παραπονιούνται για εύκολο κάματο, δύσπνοια και αίσθημα παλμών στο προκάρδιο που εμφανίζονται με την σωματική άσκηση. Όταν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και η τιμή του αιματοκρίτη μειωθούν αρκετά (Hb < 7,5 gr/dl) παρουσιάζονται συμπτώματα και κατά την ηρεμία παράλληλα με μια σημαντικού βαθμού μείωση της ικανότητας για φυσική δραστηριότητα. Η παθοφυσιολογία των καρδιοαναπνευστικών συμπτωμάτων της αναιμίας βασίζεται κατά κύριο λόγο στη μείωση της ικανότητας του αίματος να μεταφέρει O₂ και στη μείωση της γλοιότητας του αίματος η οποία επιτρέπει μεγάλη αύξηση του όγκου παλμού. Μέσω αυτών των μηχανισμών η αναιμία προκαλεί υπερδυναμική κυκλοφορία με αύξηση τόσο της καρδιακής συχνότητας όσο και του όγκου παλμού. Η κατάσταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής που οφείλεται στο συνδυασμό αυξημένου έργου που επιτελεί το μυοκάρδιο και χαμηλής οξυγόνωσης λόγω της αναιμίας. Επίσης, ασθενείς με λανθάνουσα στεφανιαία νόσο μπορεί να παρουσιάσουν στηθαγχικά επεισόδια εάν αναπτύξουν αναιμία μετρίου ή μεγάλου βαθμού.

Η μειωμένη παροχή O₂ στα κύτταρα του εγκεφάλου ευθύνεται για τα περισσότερα νευρολογικά συμπτώματα του αναιμικού ασθενούς. Μεταξύ αυτών περιλαμβάνονται η δυσκολία συγκέντρωσης της προσοχής, η υπνηλία, η ευερεθιστικότητα, ο ίλιγγος, τα συγκοπικά επεισόδια

και η κεφαλαλγία που χαρακτηρίζονται κυρίως σε σοβαρού βαθμού αναιμία. Η μεγαλοβλαστική αναιμία συχνά συνοδεύεται από διαταραχή της εν τω βάθει αισθητικότητας με κύριο χαρακτηριστικό τη μείωση της παλλαισθησίας αντίληψης των δονήσεων.

Εκτός από τις μεταβολές της καρδιακής λειτουργίας η αντιρρόπηση της αναιμίας επιτυγχάνεται και με εκτροπή της ροής του αίματος από το δέρμα και το γαστρεντερικό προκειμένου να αυξηθεί η αιμάτωση και η προσφορά O_2 προς ζωτικά όργανα, όπως ο εγκέφαλος. Η εκτροπή αυτή γίνεται μέσω σύσπασης των μικρών αρτηριδίων και διάνοιξης αρτηριοφλεβικών αναστομώνσεων. Ως αποτέλεσμα αυτού του φαινομένου οι ασθενείς με αναιμία παρουσιάζουν ευαισθησία στο ψύχος, ανορεξία και δυσπεπτικά ενοχλήματα.

Ορισμένα ειδικά συμπτώματα από το γαστρεντερικό είναι δυνατόν να μας κατευθύνουν ως προς τα αίτια της αναιμίας. Έτσι μαύρο χρώμα κοπράνων συνήθως υποδηλώνει απώλεια αίματος από το ανώτερο γαστρεντερικό. Το μαύρο χρώμα οφείλεται στην αποδόμηση της αιμοσφαιρίνης. Αίσθημα καύσου στη γλώσσα και γωνιακή χειλίτιδα συχνά συνοδεύουν την έλλειψη B_{12} ενώ η δυσφαγία μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς με σοβαρή σιδηροπενία.

β. Σημεία: Το κοινότερο εύρημα όλων των μορφών αναιμίας ανεξαρτήτως αιτιολογίας είναι η ωχρότητα του δέρματος και των βλεννογόνων. Το πάχος του δέρματος σε ορισμένες περιοχές και η παρουσία χρωστικής όπως η μελανίνη ή η χολερυθρίνη – μπορεί να παρεμποδίσουν την κλινική εκτίμηση της παρουσίας ωχρότητας. Για το λόγο αυτό καλό είναι να εξετάζονται και οι επιπεφυκότες, ο βλεννογόνος του στόματος και οι πτυχές των παλαμών. Όταν οι πτυχές αυτές είναι εξίσου ωχρές με το περιβάλλον δέρμα, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης είναι συνήθως κάτω από 7 gr/dl. Η ανάπτυξη ωχρότητας δέρματος και βλεννογόνων στους αναιμικούς ασθενείς οφείλεται τόσο στη χαμηλή τιμή της αιμοσφαιρίνης όσο και στην εκτροπή της αιματικής ροής από το δέρμα προς όφελος άλλων πιο ζωτικών οργάνων.

Η φυσική εξέταση της καρδιάς αποκαλύπτει συνήθως ταχυκαρδία, υπερδυναμική ώση στο προκάρδιο και ευρεία διαφορά συστολικής και διαστολικής πίεσης. Φυσήματα εξωθήσεως μπορεί να ακουστούν στην εστία της αορτικής ή της πνευμονικής βαλβίδας. Τα φυσήματα αυτά είναι λειτουργικά, οφείλονται στην αύξηση του όγκου παλμού και εξαφανίζονται όταν διορθωθεί η αναιμία. Από το αναπνευστικό ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει ταχύπνοια, κυρίως στη μέτρια κόπωση ή και στην ηρεμία όταν η αναιμία είναι μεγάλου βαθμού.

Ασθενείς με αιμολυτική αναιμία εμφανίζουν ικτερική (κίτρινη) χρώση δέρματος λόγω αύξησης της έμμεσου χολερυθρίνης. Στις περιπτώσεις αυτές είναι δυνατόν να υπάρχει και σπληνομεγαλία.⁸

2.6. ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΤΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

1) Ποσότητα αιμοσφαιρίνης. Η μέτρησή της γίνεται με τη μέθοδο της κυανομεθαιμοσφαιρίνης, μετριέται η αιμοσφαιρίνη (και όλα τα παράγωγά της) έπειτα από μετατροπή της, με αντιδραστήριο το οποίο έχει βάση το υδροκυανικό οξύ, σε κυανομεθαιμοσφαιρίνη. Η μέτρηση της κυανομεθαιμοσφαιρίνης γίνεται φασματοσκοπικώς.

2) Μέτρηση του αιματοκρίτη. Η κλασική μέθοδος μέτρησης του HCT είναι η ακόλουθη. Λαμβάνεται φλεβικό αίμα με αντιπηκτικό, τοποθετείται σε ειδικό σωληνίσκο (εσωτερική διάμετρος 5mm) και φυγοκεντρείται επί 15 λεπτά στις 3000 στροφές. Τα ερυθροκύτταρα που είναι βαρύτερα, σχηματίζουν στοιβάδα στο κάτω μέρος του σωλήνα, επάνω από την οποία ευρίσκεται η λεπτή λευκόχρους στοιβάδα των λευκοκυττάρων και επάνω από αυτή το πλάσμα. Ο σωληνίσκος είναι αριθμημένος και η χαραγή στο σημείο διαχωρισμού κυττάρων – πλάσματος δίδει την τιμή του HCT. Ακόμη, η τιμή του HCT προσδιορίζεται με μικρομεθόδους και με αυτόματους μετρητές από το μέσο όγκο του ερυθροκυττάρου.

3) Αρίθμηση ερυθρών αιμοσφαιρίων. Για το σκοπό αυτό αραιώνεται με κατάλληλο υγρό (π.χ. 0,9% NaCl): η μίξη γίνεται μέσα σε βαθμολογημένη πιπέτα, σε αναλογία 1/400. Μια σταγόνα αραιωμένου αίματος τοποθετείται σε υάλινο μικροσκαφίδιο βάθους 1/5 mm, στον πυθμένα του οποίου υπάρχουν χαραγμένα τετραγωνίδια επιφάνειας 1/20 mm². Ο όγκος του αίματος επάνω από κάθε τετραγωνίδιο είναι: (1/20) χ (1/5) = 0,01 mm³. Το μικροσκαφίδιο τοποθετείται στην τράπεζα του μικροσκοπίου και μετριέται ο αριθμός των ερυθρών κάθε τετραγωνιδίου, έστω n. Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων ανά mm³ του μη αραιωμένου αίματος ισούται με: n χ 100 χ 400 (πολλαπλασιάζουμε επί 100, γιατί ο όγκος επάνω από κάθε τετραγωνίδιο είναι 1/100 mm³ και επί 400 γιατί η αραιώση είναι 1/400).

Σε φυσιολογικές καταστάσεις ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων κυμαίνεται από 4,5.10⁶ μέχρι 5.10⁶ ανά mm³ αίματος. Στα 5 λίτρα αίματος είναι συνεπώς 5.000.000 mm³ χ 5.000.000 = 25.10¹², δηλαδή επιφάνεια τεράστια για τις ανταλλαγές των αερίων. Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων ποικίλλει με το φύλο: στον άνδρα είναι περισσότερα κατά 5.000.000/mm³ (εφηβεία κυρίως), στη γέννηση 5,6 εκ/ mm³ (στη συνέχεια ελαττώνεται προς τα μέσα του 3^{ου} μήνα, λόγω επιβράδυνσης της ερυθροποίησης).

4) Όγκος και περιεχόμενο των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η περιεκτικότητα των ερυθροκυττάρων εξαρτάται από την ποσότητα της αιμοσφαιρίνης που συντίθεται κατά τη διάρκεια της ερυθροποίησης) και από τον όγκο του ερυθροκυττάρου. Αυτά εκτιμούνται κυρίως με τους ερυθροκυτταρικούς δείκτες (ή σταθερές του Wintrobe), οι οποίοι είναι:

α) Μέσος όγκος των ερυθροκυττάρων (MCV). Αυτός υπολογίζεται διαιρώντας τον όγκο των αιμοσφαιρίων, που περιέχονται σε 1 mm³ αίματος (δίδεται από τον αιματοκρίτη – HCT), δια του αριθμού των ερυθροκυττάρων, που υπάρχουν στον ίδιο όγκο (ο αριθμός δίδεται με αριθμησή τους) και εκφράζεται σε φελτόλιτρα (fl – τα παλαιά μ³):

$$\text{MCV} = [\text{HCT} (\%) / \text{RBC} (\text{εκατ}/\mu\text{l})]$$

Φυσιολογικές τιμές: 85 – 95 fl (νορμοκυττάρωση) · κάτω από 85 fl (ή καλύτερα κάτω από 83 fl ονομάζεται μικροκυττάρωση και επάνω από 95 fl (ή καλύτερα επάνω από 97 fl) ονομάζεται μακροκυττάρωση. Στα παιδιά ο MCV είναι 75 – 80 μ³ (φυσιολογικές τιμές για τα παιδιά).

β) Μέση συγκέντρωση (πυκνότητα) Hb ανά ερυθροκύτταρο (MCHC): Αυτή υπολογίζεται διαιρώντας τη μετρηθείσα ποσότητα της Hb δια του υπολογισθέντος αιματοκρίτη. Έτσι, ανάγεται η ποσότητα της Hb στη μονάδα όγκου των ερυθροκυττάρων:

$$\text{MCHC} = [\text{Hb} (\text{g}/\text{dl})/\text{HCT} (\%)] \times 100$$

Φυσιολογικές τιμές: 32 με 36% (νορμοχρωμία) · κάτω από 32% ονομάζεται υποχρωμία, ενώ τιμές μεγαλύτερες από 36% δεν υπάρχουν (εκτός από τεχνητό λάθος), γιατί η συγκέντρωση της Hb ανά μονάδα όγκου δεν μπορεί να υπερβεί το 36%, δηλαδή υπερχρωμία δεν υφίσταται.

γ) Μέση περιεκτικότητα των ερυθροκυττάρων σε αιμοσφαιρίνη (MCH). Αυτή λαμβάνεται διαιρώντας τη μετρηθείσα ποσότητα της Hb δια του αριθμού των ερυθροκυττάρων και δείχνει το μέσο βάρος της Hb ανά ερυθροκύτταρο. Η MCH εξαρτάται συγχρόνως από το περιεχόμενο της Hb στη μονάδα όγκου και από τον όγκο του ερυθροκυττάρου και εκφράζεται σε πικογραμμάρια (pg):

$$\text{MCH} = [\text{Hb} (\text{g}/\text{dl})/\text{RBC} (\text{εκατομ.}/\mu\text{l})] \times 10$$

Φυσιολογικές τιμές: 28 με 34 pg (νορμοχρωμία μέση τιμή 29 + 2 pg) · κάτω από 28 pg υποδηλώνεται υποχρωμία, επάνω από 34 pg υπερχρωμία.⁵

5) Αρίθμηση δικτυοερυθροκυττάρων. Μεγάλη σημασία για την κατάταξη των αναιμιών από πλευράς παθοφυσιολογίας έχει η μέτρηση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ) στο περιφερικό αίμα. Τα δικτυοερυθροκύτταρα αναγνωρίζονται στο μικροσκόπιο από το βασεόφιλο δίκτυο RNA που περιέχουν στο κυτταρόπλασμά τους. Έτσι η αύξηση των ΔΕΚ υποδηλώνει έντονο ρυθμό μυελικής παραγωγής ερυθρών ενώ μείωση (ή απουσία) ΔΕΚ είναι σημάδι καταστολής της ερυθροποίησης.

Η μέτρηση του αριθμού των ΔΕΚ είναι μειωμένος. Αυτό συμβαίνει διότι, αν μειωθεί ο συνολικός αριθμός RBC και ο αριθμός των ΔΕΚ παραμείνει σταθερός, το ποσοστό των ΔΕΚ θα αυξηθεί. Για το λόγο αυτό υπολογίζουμε τον δικτυοερυθροκυτταρικό δείκτη με βάση τον τύπο:

$$\text{Δικτυοερυθροκυτταρικός δείκτης} = (\% \text{ ΔΕΚ} \times \text{Ht ασθενή}) / 45$$

όπου ο αριθμός 45 αντιπροσωπεύει τον φυσιολογικό Ht. Υπό φυσιολογικές συνθήκες (φυσιολογικός αιματοκρίτης και φυσιολογικός ρυθμός ερυθροποίησης) ο δείκτης αυτός θα ισούται με το ποσοστό των ΔΕΚ στο περιφερικό αίμα. Όταν οι ανάγκες παραγωγής ερυθρών δεν είναι αυξημένες τα ΔΕΚ παραμένουν στο μυελό για 48 ώρες και στη συνέχεια απελευθερώνονται στη κυκλοφορία όπου ολοκληρώνουν την ωρίμανσή τους σε 24 ώρες. Επί αυξημένων αναγκών, όμως, τα ΔΕΚ βγαίνουν νωρίτερα από το μυελό. Αυτά τα άωρα κύτταρα που λέγονται και stress ΔΕΚ (ή πολυχρωματόφιλα) αναγνωρίζονται στο μικροσκόπιο από το βασεόφιλο κυτταρόπλασμα και το σχετικά μεγάλο μέγεθος. Η παρουσία τους στο περιφερικό αίμα υποδηλώνει έντονη διέγερση του μυελού για ερυθροποίηση, π.χ. σε βαριά αιμορραγία, ο οποίος απελευθερώνει άωρα ΔΕΚ (συχνά δε και ερυθροβλάστες). Στις περιπτώσεις αυτές ο δικτυοερυθροκυτταρικός δείκτης υπολογίζεται με βάση την εξής σχέση:

$$\text{Δικτυοερυθροκυτταρικός δείκτης} = \frac{1}{2} \chi (\% \text{ ΔΕΚ } \chi \text{ Ht ασθενή}) / 45$$

Πολλαπλασιάζουμε δηλαδή επί $\frac{1}{2}$ θεωρώντας ότι το 50% των κυκλοφορούντων ΔΕΚ είναι άωρα. Η διόρθωση αυτή γίνεται μόνο όταν στην εξέταση του αίματος στο μικροσκόπιο βρεθούν άωρα ΔΕΚ με σκοπό να αποφύγουμε την πλασματική αύξηση του δείκτη από δικτυοκύτταρα που δεν δημιουργήθηκαν εξ νέου αλλά απλώς μετακινήθηκαν νωρίτερα προς την περιφέρεια. Υπενθυμίζεται πως ο δικτυοερυθροκυτταρικός δείκτης μας ενδιαφέρει ως ένδειξη του ρυθμού ερυθροποίησης και επομένως θα πρέπει να είναι ανεξάρτητος από την κατανομή των ΔΕΚ μεταξύ μυελού και αίματος.

6) Εκτός από τη μέτρηση των ΔΕΚ η εξέταση του επιχρίσματος περιφερικού αίματος στο μικροσκόπιο είναι απαραίτητη και για τον προσδιορισμό της μορφολογίας των ερυθρών.

Ορισμένες μορφολογικές αλλοιώσεις υποδηλώνουν συγκεκριμένο αίτιο αναιμίας. Ως παράδειγμα αναφέρεται η παρουσία σχιστοκυττάρων ως αποτέλεσμα μηχανικού τραυματισμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων εντός του αγγειακού δένδρου.

7) Η λήψη μυελού και η εξέτασή του στο μικροσκόπιο ενδείκνυται σε κάθε αναιμία που παραμένει αγνώστου αιτιολογίας ή παρουσιάζει διαφοροδιαγνωστικά προβλήματα. Ελέγχουμε την κυτταροβρίθεια του μυελού, την τυχόν παρουσία νεοπλασματικών κυττάρων και επίσης προσδιορίζουμε το λόγο των κυττάρων της μυελοειδούς σειράς (M) προς τα κύτταρα της ερυθράς σειράς (E). Ο λόγος M/E είναι φυσιολογικά ίσος με 2 -3: 1 περίπου. Αυξημένο λόγο M/E παρατηρούμε σε λοιμώξεις, λευχαιμοειδή αντίδραση, λευχαιμία και επίσης σε εκλεκτική υποπλασία των κυττάρων της ερυθράς σειράς. Μειωμένο λόγο M/E έχουμε σε περιπτώσεις αυξημένης ερυθροποίησης (π.χ. σε αιμόλυση ή απώλεια αίματος) καθώς και σε μη αποδοτική ερυθροποίηση (π.χ. μεγαλοβλαστική αναιμία).

Σημασία έχει ακόμη η μορφολογική εκτίμηση των μυελικών σειρών και η διαπίστωση σημείων όπως δυσπλασία, κακή αιμοσφαιρινοποίηση κ.λ.π. Η εξέταση του μυελού δίνει επίσης στοιχεία για την επάρκεια των αποθηκών σιδήρου.

8) Η άμεση αντίδραση Coombs είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στη διερεύνηση της αιμολυτικής αναιμίας. Αποσκοπεί στην ανίχνευση IgG αντισωμάτων τα οποία έχουν ευαισθητοποιήσει τα κυκλοφορούντα ερυθρά. Η διαδικασία γίνεται ως εξής: Απομονώνονται ερυθροκύτταρα του ασθενούς και τοποθετούνται σε ισότονο διάλυμα NaCl. Στη συνέχεια προστίθεται αντι- IgG, αντι-C και αντι- IgM ορός. Η εμφάνιση κροκίδωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων υποδηλώνει θετική αντίδραση Coombs.

9) Τέλος, η εργαστηριακή διερεύνηση της αναιμίας θα πρέπει να περιλαμβάνει και τη **μέτρηση της χολερυθρίνης** (ολικής και έμμεσης) **του Fe του ορού** και της **σιδηροδεσμευτικής ικανότητας**, της φερριτίνης, της βιταμίνης B₁₂, του φυλλικού οξέος, καθώς και την **εξέταση των ούρων** για παρουσία αιμοσφαιρίνης, αιμοσιδηρίνης και **των κοπράνων** για ύπαρξη μικρών ποσών αίματος.

Πίνακας 2.1. Φυσιολογικές τιμές παραμέτρου ερυθρών

Εργαστηριακές παράμετροι	♂ Άνδρες	♀ Γυναίκες
Ερυθρά αιμοσφαίρια (RBCs)	5,4 ± 0,8 x 10 ⁶ /ml	4,8 ± 0,6 x 10 ⁶ /ml
Αιματοκρίτης (Ht)	47 ± 5%	42 ± 5%
Συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb)	16 ± 2 gr/dl	14 ± 2 gr/dl
MCV (Ht/RBCs)	87 ± 5 μm ³	87 ± 5 μm ³
MCH (Hb/RBCs)	29 ± 2 pgr	29 ± 2 pgr
MCHC (Hb/Ht)	34 ± 2 gr/dl	34 ± 2 gr/dl
Ποσοστό δικτυοερυθροκυττάρων	0,6 – 1,5 %	1,8 – 2%

Οι διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των δύο φύλων, οφείλονται κυρίως στη δράση των ανδρογόνων που διεγείρουν την ερυθροποίηση και δευτερευόντως στην απώλεια αίματος κατά την έμμηνο ρύση. Διαφορές παρατηρούνται και στην παιδική ηλικία σε σχέση με τους

ενήλικες. Σήμερα όλες οι προαναφερθείσες παράμετροι υπολογίζονται από αυτόματους αναλυτές αίματος.⁸

2.7. ΕΙΔΙΚΕΣ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΕΣ ΕΞΕΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΤΩΝ

ΑΝΑΙΜΙΩΝ

1. Δικτυοερυθροκύτταρα

Το δικτυοερυθροκύτταρο (ΔΕΚ) είναι ένα άωρο ερυθροκύτταρο που έχει χάσει τον πυρήνα του, αλλά διατηρεί το RNA του (στα ριβοσώματα). Το ποσό του RNA μειώνεται καθώς το ερυθροκύτταρο ωριμάζει. Αφού η νορμοβλάστη χάσει τον πυρήνα της, το ΔΕΚ συνήθως παραμένει 1 – 2 μέρες στο μυελό και άλλο τόσο χρόνο στο περιφερικό αίμα, πριν μετατραπεί σε ώριμο ερυθροκύτταρο.

Υπάρχουν αρκετές μέθοδοι μέτρησης των ΔΕΚ. Μια από αυτές είναι και η ακόλουθη:

- Ανάμιξη ίσων ποσοτήτων πρόσφατου ολικού αίματος και διαλύματος χρωστικής σε ένα μικρό σωληνάριο και καλή ανακίνηση
- Επώαση του μίγματος σε υδατόλουτρο 37° C για 30 min
- Μετά την επώαση, καλή ανακίνηση του μίγματος και επίστρωση 2 – 3 επιχρισμάτων
- Τα πλακάκια αφήνονται να στεγνώσουν
- Παρατήρηση με 100 χ καταδυτικό φακό
- Επιλέγεται μια περιοχή όπου τα ερυθροκύτταρα είναι συγκεντρωμένα αλλά δεν αλληλοεπικαλύπτονται και τα ΔΕΚ είναι καλά βαμμένα
- Μετρώνται τα ΔΕΚ και τα ερυθροκύτταρα σε κάθε πεδίο (τα ΔΕΚ μπορούν να συνυπολογιστούν ως ερυθροκύτταρα), μέχρι τον αριθμό των 1000 ερυθροκυττάρων
- Υπολογίζονται τα ΔΕΚ χρησιμοποιώντας τον παρακάτω τύπο:

$$\text{ΔΕΚ (\%)} = \frac{\# \text{ΔΕΚ}}{1000 \text{ RBC}} \chi 100$$

2. Οσμωτική αντίσταση ερυθρών αιμοσφαιρίων (οσμωτική ευθραυστότητα)

Με τη λέξη αντίσταση εννοείται η ανθεκτικότητα που εμφανίζουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια ως προς την αιμόλυση, δηλαδή τη ρήξη της μεμβράνης τους, έναντι των υπότονων διαλυμάτων.

Αν τα ερυθρά αιμοσφαίρια τοποθετηθούν σε υπότονο διάλυμα, δηλαδή σ' ένα διάλυμα λιγότερο πυκνό από το πλάσμα, που αποτελεί το φυσιολογικό τους περιβάλλον, τότε δια του τοιχώματος των ερυθρών αιμοσφαιρίων εισέρχεται εντός του κυττάρου το νερό του διαλύματος, με αποτέλεσμα τη διάταση της μεμβράνης τους. Αν η διάταση αυτή υπερβεί κάποιο όριο,

επέρχεται ρήξη της μεμβράνης και έκχυση του περιεχομένου του κυττάρου, δηλαδή της αιμοσφαιρίνης, στο διάλυμα. Η ρήξη της μεμβράνης των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η έξοδος της περιεχόμενης εντός αυτών αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα αποτελεί την αιμόλυση.

Η αντίσταση των ερυθροκυττάρων εξαρτάται από το σχήμα τους. Το σφαιρικό σχήμα αποτελεί προστάδιο αιμόλυσης. Είναι γνωστό ότι όσο περισσότερο σφαιρικό γίνεται το σχήμα του ερυθροκυττάρου, δηλαδή όσο αυξάνει το πάχος του κυττάρου, τόσο η οσμωτική του αντίσταση έναντι των υπότονων διαλυμάτων είναι ελαττωμένη (αυξημένη οσμωτική ευθραυστότητα). Αντίθετα, όσο λεπτότερο γίνεται το σχήμα του ερυθροκυττάρου, δηλαδή όσο μικραίνει το πάχος του κυττάρου, τόσο η οσμωτική του αντίσταση έναντι των υπότονων διαλυμάτων είναι αυξημένη (μειωμένη οσμωτική ευθραυστότητα). Τα παραπάνω οφείλονται στο γεγονός ότι, στην περίπτωση του σφαιροκυττάρου, αρκεί η είσοδος εντός αυτού μικρής ποσότητας νερού για να προκληθεί διάταση του τοιχώματος της μεμβράνης μέχρι ρήξης, ενώ στην περίπτωση του λεπτοκυττάρου απαιτείται η είσοδος εντός αυτού μεγαλύτερης ποσότητας νερού για να προκληθεί ρήξη του τοιχώματος.

Με την εξέταση ουσιαστικά ελέγχεται η σχέση μεταξύ επιφάνειας και όγκου του ερυθροκυττάρου (φυσιολογικά η σχέση αυτή είναι 1,9:1), καθώς και η λειτουργική κατάσταση της μεμβράνης αυτού.

Η οσμωτική αντίσταση αποτελεί ευαίσθητη δοκιμασία, χρήσιμη σε διάφορες παθολογικές καταστάσεις.

3. G – 6 – PD (Γλυκο φωσφορική διϋδρογονάση)

Η έλλειψη G – 6 – PD είναι η πιο συχνή ενζυμοπάθεια των ερυθροκυττάρων που συνοδεύεται με αιμόλυση. Μπορεί να ανιχνευθεί με ποιοτικές μεθόδους, ενώ η επιβεβαίωση της διάγνωσης γίνεται με ποσοτική μέθοδο.

α. Αρχή ποιοτικού προσδιορισμού πολλών δειγμάτων (screening test) με αναγωγή της μεθαιμοσφαιρίνης

Σε φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια, με την επίδραση νιτρωδών αλάτων σχηματίζεται μεθαιμοσφαιρίνη, η οποία ανάγεται με τη μέθοδο της αναγωγής της μεθαιμοσφαιρίνης που χρησιμοποιεί NADH. Παρουσία όμως κυανού του μεθυλενίου, κύριο μέσο αναγωγής γίνεται η αναγωγή που συνδέεται με NADPH. Το NADPH παράγεται στην οδό των πεντοζών, όπου συμμετέχει η G – 6 – PD. Σε έλλειψη G – 6 – PD, ελαττώνεται η παραγωγή NADPH και επομένως μειώνεται η αναγωγή της μεθαιμοσφαιρίνης.

β. Αρχή ποσοτικής μεθόδου

Μεγάλος αριθμός μεθόδων ποσοτικού προσδιορισμού της G – 6 – PD βασίζονται στο βαθμό αναγωγής του NADP προς NADPH, το οποίο μετριέται φωτομετρικά στα 340 nm, όταν το αιμόλυμα επωάζεται με 6 – φωσφορική γλυκόζη (π.χ. η μέθοδος που αναφέρεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας). Η αύξηση αυτή οφείλεται στην αναγωγή του NADP σε NADPH από την G – 6 – PD.

4. Εξετάσεις ελέγχου δρεπανοκυττάρων

Τα ετερόζυγα (A/S) άτομα είναι φορείς της ετερόζυγης δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και τα ερυθροκύτταρά τους περιέχουν μέχρι και 50% HbS. Ενώ αυτά τα άτομα είναι συνήθως ασυμπτωματικά, κάτω από συνθήκες μειωμένης πίεσης οξυγόνου, όπως είναι η αναισθησία, η πτήση με αεροπλάνο (χαμηλής πίεσης) και η οξεία λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού, μπορεί να εμφανιστεί το σύνδρομο της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Αυτές τις συνθήκες μειωμένης πίεσης οξυγόνου προσπαθούμε να πετύχουμε και στο εργαστήριο όταν θέλουμε να ανιχνεύσουμε τα δρεπανοκύτταρα, γιατί η HbS υπό αυτές τις συνθήκες παραμένει αδιάλυτη.

α. Δοκιμασία διαλυτότητας δρεπανοκυττάρων.

Η δοκιμασία αυτή είναι ευρέως διαδεδομένη για την ανίχνευση των δρεπανοκυττάρων. Η εξέταση στηρίζεται στη σχετική αδιαλυτότητα της HbS σε φωσφορικά ρυθμιστικά διαλύματα, συγκριτικά με την HbA και τις άλλες αιμοσφαιρίνες. Για το λόγο αυτόν, η HbS προκαλεί το σχηματισμό ενός θολού διαλύματος.

β. Δοκιμασία δρεπάνωσης.

Όταν τα ερυθρά αιμοσφαίρια της δρεπανοκυτταρικής νόσου βρεθούν κάτω από συνθήκες μειωμένης πίεσης οξυγόνου, το σχήμα τους από αμφίκυκλου δίσκου μεταβάλλεται σε δρεπανοειδές. Στο εργαστήριο, η δρεπάνωση επιτυγχάνεται με απλό τρόπο, καλύπτοντας μικρή σταγόνα νωπού αίματος με καλυπτρίδα, που στεγανοποιείται πάνω στην πλάκα με χρήση παραφίνης ή βαζελίνης.

5. Ενδοερυθροκυτταρικά έγκλειστα – έμβια χρώση

Στη Μεσογειακή αναιμία, τα ενδοκυτταρικά έγκλειστα είναι αποτέλεσμα μετουσιωμένης αιμοσφαιρίνης και συνιστούν κατακρημνίσματα ελεύθερων (αδέσμευτων) αλυσίδων αυτής με μειωμένη διαλυτότητα. Στη β-Μεσογειακή αναιμία, τα ενδοκυτταρικά έγκλειστα είναι αδέσμευτες α- αλυσίδες, που κατακρημνίζονται νωρίς στην ερυθροβλάστη. Ένα μέρος αυτών πρωτολύεται, ενώ ένα άλλο παραμένει ως έγκλειστα μέσα στα ερυθροκύτταρα και αναγνωρίζεται μετά από έμβια χρώση. Κατ' αρχήν, τα έγκλειστα αναδεικνύονται ως λίγα λεπτά μικρά κοκκία ή

μικρές άμορφες μάζες χρώματος ιώδους. Στην α- Μεσογειακή αναιμία, τα ενδοκυτταρικά έγκλειστα είναι η περίσσεια των αδέσμευτων β- αλυσίδων, που κατακρημνίζονται εντός του κυττάρου με αποτέλεσμα τη γρήγορη καταστροφή αυτού στο σπλήνα. Αναγνωρίζονται μετά από έμβια χρώση, όπου εμφανίζονται ως κοκκία με σαφή όρια και έντονο κυανέρυθρο χρώμα. Χρησιμοποιείται η μέθοδο κυανού του κρετυλίου.

6. Ανίχνευση σιδήρου στα κύτταρα

Η μέθοδος ανιχνεύει το σίδηρο στα σιδηροκύτταρα, δηλαδή στα ερυθροκύτταρα του περιφερικού αίματος που περιέχουν κοκκία σιδήρου, στις σιδηροβλάστες στο μυελό των οστών, καθώς και εντός των κυττάρων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος.

Φυσιολογικά, στο μυελό των οστών απαντά μικρός αριθμός σιδηροβλαστών και σιδηροαποθηκών.

7. Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης

Αποτελεί βασική μέθοδο της Εργαστηριακής Ιατρικής και χρησιμοποιείται για τον κλασματικό διαχωρισμό των περιεχομένων στα βιολογικά υγρά πρωτεϊνών. Στο αιματολογικό εργαστήριο, αποτελεί βασική εξέταση για το διαχωρισμό της αιμοσφαιρίνης.

Όπως είναι γνωστό, μια βασική ιδιότητα της αιμοσφαιρίνης, όπως και κάθε λευκωματούχου ουσίας, είναι η αμφολυτική ιδιότητα, δηλαδή η απόκτηση ενός ελάχιστου ηλεκτρικού φορτίου (ιονισμού) όταν βρεθεί σε όξινο ή αλκαλικό περιβάλλον, λόγω των ελεύθερων αμινικών (NH_2) και καρβοξυλικών (COOH) ομάδων των αμινοξέων που συνθέτουν το μόριό της. Το μόριο της Hb σε αλκαλικό pH φέρεται ως ιόν αρνητικά φορτισμένο, ενώ σε όξινο pH φέρεται ως ιόν θετικά φορτισμένο.

Η αρχή της ηλεκτροφόρησης στηρίζεται στη βασική αυτή ιδιότητα των πρωτεϊνών, ενώ η αρχή του διαχωρισμού των διαφόρων λευκωμάτων με ηλεκτροφόρηση βασίζεται στο διαφορετικό ηλεκτρικό φορτίο που αποκτούν οι πρωτεΐνες όταν βρεθούν σε διάλυμα με ορισμένο Ph. Γενικά, κάθε ιονισμένη σταγόνα αιμοσφαιρίνης, που τοποθετείται εντός ηλεκτρικού πεδίου, κινείται προς την άνοδο ή την κάθοδο με ταχύτητα ανάλογη προς το φορτίο της.

Υπάρχουν πολλές τεχνικές ηλεκτροφόρησης και η κάθε μία εμφανίζει διάφορα πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα. (Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης σε ταινίες οξικής κυτταρίνης, ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης σε πηκτή κιτρικού άγαρ – κιτρική αγαρίζη).

8. Χρωματογραφία

Η χρωματογραφία αποτελεί μέθοδο εκλογής για τον ποσοτικό διαχωρισμό της αιμοσφαιρίνης A₂, στον προγεννητικό έλεγχο, για τη διαπίστωση του στίγματος της μεσογειακής αναιμίας. Στηρίζεται στις ίδιες αρχές με την ηλεκτροφόρηση.

Τα ιονισμένα μόρια αιμοσφαιρίνης συνδέονται με κόκκους αντίθετα ιονισμένων ουσιών (ρητίνες) και απελευθερώνονται («εκλούνται») προοδευτικά, ανάλογα με το φορτίο τους.

Στην πράξη, οι κόκκοι της ρητίνης τοποθετούνται σε κατάλληλες στήλες χρωματογραφίας, μέσα από τις οποίες διέρχονται διαλύματα καθορισμένης πυκνότητας και pH, που επιτρέπουν την κλασματική έκλυση. Ο αναλογισμός των αιμοσφαιρινικών κλασμάτων γίνεται με φωτομέτρηση του εκλούσματος. Και εδώ υπάρχουν πολλές τεχνικές παραλλαγές, που στηρίζονται στη διαφορετική «συγγένεια» των πολυποίκιλων τύπων ρητίνης προς τα μόρια των διαφόρων αιμοσφαιρινών. Η περιγραφόμενη στη συνέχεια μεθοδολογία μέτρησης της Hb₂ χρησιμοποιεί κόκκους διαιθυλαμινοκυτταρίνης (DEAE cellulose), οι οποίοι σε αλκαλικό pH (8,5) συγκρατούν πλήρως την HbA, ενώ αφήνουν να εκλουσθεί ευχερώς η HbA₂ η οποία προσδιορίζεται από την απορρόφησή της πριν την απορρόφηση της ολικής αιμοσφαιρίνης και εκφράζεται επί τοις % (μέτρηση της HbA₂ σε στήλη, μικροχρωματογραφική – φασματοφωτομετρική μέθοδος για τον ποσοτικό προσδιορισμό της HbA₂, υγρή χρωματογραφία).

9. Μέτρηση αιμοσφαιρίνης F (HbF)

Η μέτρηση της HbF βασίζεται στην ιδιότητά της να ανθίσταται στην επίδραση των αλκαλικών διαλυμάτων περισσότερο από τις άλλες αιμοσφαιρίνες, που καταστρέφονται εύκολα.

Η μέτρηση της HbF με αιμόλυμα μπορεί να γίνει μετά από διαχωρισμό και λήψη με χρωματογραφία ή με ηλεκτροφόρηση. Ωστόσο, οι μέθοδοι αυτές δεν είναι εύχρηστες σε απλά εργαστήρια. Η συνήθης μέτρηση της HbF στηρίζεται στην ανθεκτικότητά της στο άλκαλι (αλκαλιάντοχος), όπου οι άλλες αιμοσφαιρίνες είναι ευπαθείς και μετουσιώνονται σχεδόν αμέσως (προς αλκαλική αιματίνη). Με βάση τη διαφορά αυτή έχουν προτυπωθεί μέχρι σήμερα διάφορες μέθοδοι, οι περισσότερες εύχρηστες από τις οποίες είναι οι εξής:

- Μέθοδος όξινης έκλυσης κατά Kleinhauser – Betke, η οποία θεωρείται και μέθοδος αναφοράς
- Μέθοδοι περικυτταρικής διάχυσης με τη χρήση αντι- F αντισωμάτων
- Μέθοδος ανοσοφθορισμού με τη χρήση φθορίζοντων αντί- F αντισωμάτων

(Μέτρηση εμβρυικής αιμοσφαιρίνης HbF κατά Betke, μέτρηση HbF κατά joxis, κυτταροχημική διάκριση HbF, μέτρηση HbF με ανοσοδιάχυση).¹

Άλλες διαγνωστικές εξετάσεις είναι:

- Ø Μέτρηση ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Ø Αιματοκρίτης
- Ø Αιμοσφαιρίνη
- Ø Δείκτες ερυθρών αιμοσφαιρίων
- Ø Σίδηρος ορού και ολική δεσμευτική ικανότητα ορού
- Ø Φερριτίνη ορού
- Ø Κορεσμός τρανσφερρίνης
- Ø Ελεύθερη ερυθροκυτταρική πρωτοπορφυρίνη (FEP)
- Ø Φολικό οξύ ορού και βιταμίνη B₁₂
- Ø Schilling test
- Ø Εξέταση κοπράνων για ύπαρξη αίματος
- Ø Μικροσκοπική εξέταση αίματος
- Ø Αριθμός δικτυοενδοθηιοκυττάρων¹³
- Ø Λήψη και εξέταση γαστρικού υγρού η οποία θα δείξει αχυλία
- Ø Βιοψία του μυελού των οστών που αποκαλύπτει αυξημένο αριθμό μεγαλοβλαστών
- Ø Δοκιμασία δρεπάνωσης στην οποία τα ερυθροκύτταρα παίρνουν δρεπανοειδές σχήμα
- Ø Γαστροσκόπηση κατά την οποία φαίνεται ο λεπτός και γκρίζος βλεννογόμος του στομάχου
- Ø Ακτινολογικές εξετάσεις των οστών , του κορμού και ιδίως του κρανίου που παρουσιάζει οστεοπόρωση
- Ø Στερνική παρακέντηση για τη λήψη και εξέταση του μυελού των οστών που δείχνει έλλειψη της αιμοσιδηρίνης¹⁴

Κεφάλαιο 3^ο

- *Ιστορική Ανασκόπηση*
- *Επιδημιολογία*
- *Θαλασσαιμικά σύνδρομα ή Μεσογειακή αναιμία*
- *α- θαλασσαιμία*
- *β – θαλασσαιμία*
- *Ενδιάμεση θαλασσαιμία*
- *Άλλοι τύποι θαλασσαιμιών*
- *Θαλασσαιμικές αιμοσφαιρινοπάθειες*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

3.1. ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ

Από τα πολύ παλιά χρόνια είχε παρατηρηθεί στις χώρες που βρέχονται από τη Μεσόγειο θάλασσα μια ιδιαίτερη μορφή αναιμίας, αρκετά βαριά, που μεταβιβαζόταν σε ορισμένες οικογένειες από γενεά σε γενεά. Με τις μετακινήσεις των πληθυσμών, τα ταξίδια και την ευχέρεια της επικοινωνίας μεταξύ των λαών, η νόσος ξεπέρασε τα όρια της Μεσογείου. Σήμερα συναντάται και στις Η.Π.Α. Ο λόγος πάντως της προτίμησης στις Μεσογειακές χώρες παραμένει άγνωστος. Μερικοί συγγραφείς τοποθετούν την αρχή της σε μια αρχαία ελληνική φυλή, που με τους συχνούς αποικισμούς της, μετέφερε το κληρονομικό στίγμα σε όλη την έκταση της Μεσογείου.

Η Μεσογειακή Αναιμία (Μ.Α.) παρατηρήθηκε αρχικά από Έλληνες γιατρούς κυρίως από τον Α. Αραβαντινό (καθηγητή της ειδικής νοσολογίας στο Πανεπιστήμιο Αθηνών), ο οποίος πρώτος το 1911 παρατήρησε σε παιδί ηλικίας 10 μηνών, στις Σπέτσες, ότι είχε σπληνομεγαλία και πυρετό, στο αίμα πολλά εμπύρνα ερυθρά και πολλά με κοκκία, τα δε συμπτώματα αυτά τα χαρακτήρισε ως συμπτώματα της νόσου ψευδολεισμανίαση.

Το 1921 ο Ι. Καρδαμάτης υποστηρίζει την ύπαρξη στην Ελλάδα ιδιοπαθούς αναιμίας της οποίας τα κλινικά συμπτώματα και τα εργαστηριακά ευρήματα είναι τελείως όμοια με αυτά των χρόνιων μορφών της ερυθροβλαστικής αναιμίας.

Το 1925 οι Αμερικανοί Cooley και Lee έδωσαν μια μικρή περιγραφή της βαρέας μορφής της νόσου πάνω σε Έλληνες και Ιταλούς μετανάστες στις Η.Π.Α., τόνισαν όμως με επιτυχία τυπικούς, κλινικούς και αιματολογικούς χαρακτήρες και την διαχώρισαν από πολλές παρεμφερείς αναιμίες. Γι' αυτό και πολύ καιρό η βαριά μορφή αυτής της αναιμίας η οποία ήταν η μόνη γνωστή λεγόταν *νόσος του Cooley*.

Το 1927 ο Cooley, ο Witner και ο Lee περιέγραψαν 2 παρόμοιες περιπτώσεις. Ο όρος θαλασσαιμία η θαλασσαναιμία προτάθηκε το 1936 για να τονίσει τη συχνότερη εμφάνιση της Μ.Α. στους λαούς που κατοικούν στην Μεσόγειο. Τότε στην Ιταλική λογοτεχνία εμφανίστηκαν βιβλία που περιέγραφαν μια μορφή αιμολυτικού ίκτερου όπου εμφανιζόταν μειωμένη η οσμωτική αντίσταση των ερυθροκυττάρων, που αργότερα αναφέρθηκε σαν ασθένεια των Pietti –

Greppi – Michelli. Από αυτό οι Ιταλοί συνέδεσαν την αιμόλυση με τις μορφολογικές ανωμαλίες των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η συνεισφορά του Pietti υπήρξε γιατί ξεχώρισε τη μειωμένη οσμωτική αντίσταση των ερυθροκυττάρων από τον αιμολυτικό (ίκτερο των Minowski και Chanfard).

Το 1933 περιγράφεται και στην Ελλάδα από τους Μάκκα, Σπηλιόπουλο, Μητρόπουλο, Ζέρβα και Σπυρόπουλο το σύνολο περιπτώσεων, της αναιμίας του Cooley. Το 1938 ο Καρινόπετρος ανέφερε ότι οι γονείς κάποιου παιδιού που υπέφερε από σοβαρή θαλασαιμία είχαν μειωμένη οσμωτική αντίδραση στα ερυθρά τους. Το 1940 οι Wintrobe – Mathens – Pollacis και Robyns περιέγραψαν μια αιμολυτική αναιμία που παρουσιάστηκε σε ορισμένα άτομα και πίστεψαν ότι πρόκειται για την αναιμία του Cooley. Οι μελέτες και οι παρατηρήσεις που έγιναν στη συνέχεια απέδειξαν ότι η αναιμία του Cooley αντιπροσωπεύει την ομόζυγη κατάσταση (Θαλασαιμία) και οι περιπτώσεις που περιέγραψε ο Wintrobe καθώς και το σύνδρομο Pietti - Greppi – Michelli αντιπροσώπευαν την ετερόζυγη κατάσταση της νόσου.

Συνεχείς επίσης μελέτες σε οικογένειες απέδειξαν ότι οι γονείς των πασχόντων με ομόζυγη μορφή είχαν σοβαρές μεταβλητές αιματολογικές ανωμαλίες που άρχισαν από σοβαρή αιμολυτική αναιμία και κατέληγαν σε ήπια αιμολυτική αναιμία ή σε μερικές περιπτώσεις σε μικρή μείωση της οσμωτικής αντίστασης των ερυθροκυττάρων σαν τη μοναδική ανωμαλία. Η τελευταία αυτή εργασία προσδιόρισε την ομάδα των κληρονομικών αναιμιών σαν μεσογειακό αιμοπαθητικό σύνδρομο. Αργότερα η νόσος μελετήθηκε εντατικά στην Ελλάδα από τις σχολές Α. Γάπα, Κ. Χωρέμη, Β. Μαλάμου και Φ. Φέσσα.¹⁵

Ανακεφαλαιώνοντας, από το 1925 μέχρι σήμερα έχουν γίνει αρκετά βήματα προς την κατεύθυνση της μελέτης της νόσου, τα οποία ταξινομούνται σε διάφορες χρονικές περιόδους. Έτσι, την περίοδο 1925 – 1940 έγιναν οι πρώτες περιγραφές των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου, την περίοδο 1940 – 1950 αναγνωρίστηκε η γενετική διαταραχή και κατανοήθηκε ο τρόπος της κληρονομικής της μεταβίβασης, την περίοδο 1950- 1960 διαπιστώθηκε ότι ο όρος θαλασαιμία περιλαμβάνει μια ευρεία ομάδα γενετικών διαταραχών, ενώ την περίοδο 1960 – 1970 παρατηρήθηκε ότι η νόσος δεν περιορίζεται μόνο στην περιοχή γύρω από τη Μεσόγειο και, ακόμα, τεκμηριώθηκε η γενετική της ετερογένεια και μελετήθηκε η βιοσύνθεση της αιμοσφαιρίνης και η μοριακή παθολογία της νόσου. Την περίοδο 1970 – 1980 τέθηκε σε επιστημονική βάση η κλινική αντιμετώπιση των ασθενών και από το 1980 και μετά εφαρμόζεται συστηματικά η παροχή κοινωνικής, ψυχολογικής και ανθρωπιστικής βοήθειας των πασχόντων και η επανένταξή τους στο κοινωνικό σύνολο.¹

3.2. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ – ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Οι θαλασσαιμίες προκαλούν μαζικά κοινωνικά προβλήματα υγείας σε πολλές χώρες, αλλά εμφανίζονται με ιδιαίτερη συχνότητα στις ακτές της Μεσογείου και της Αφρικής, στη Μέση Ανατολή, την Ινδία και τη Ν.Α. Ασία.

Η γεωγραφική κατανομή της νόσου ακολουθεί την αντίστοιχη της ελονοσίας και συνηγορεί υπέρ της άποψης ότι το πλασμώδιο της ελονοσίας εμφανίζει μειονεκτική επιβίωση στα ερυθροκύτταρα των θαλασσαιμικών ατόμων.¹

Η β-Μεσογειακή αναιμία είναι συχνή στους Μεσογειακούς λαούς, τους λαούς των Βαλκανίων, της Μέσης και Άπω Ανατολής. Στην Ελλάδα έχει άνιση κατανομή και η συχνότητα των φορέων κυμαίνεται από 5 – 20% (μέση συχνότητα: 5,5 – 8%). Ιδιαίτερα βεβαρημένες περιοχές είναι η Ρόδος (20%), η Λέσβος (19%), η Βόρεια Εύβοια (17%), καθώς επίσης η Κέρκυρα, τα Τρίκαλα και η Ηλεία (12-14%). Η συχνότητα της δβ-Μεσογειακής αναιμίας στον Ελληνικό πληθυσμό είναι 0,17 – 0,60%. Η συχνότητα της β-Μεσογειακής αναιμίας είναι αυξημένη σε περιοχές της χώρας μας με αυξημένη επίπτωση ελονοσίας κατά το παρελθόν. Το εύρημα αυτό ενισχύει σημαντικά την υπόθεση της συσχέτισης της ελονοσίας με τη θαλασσαναιμική μετάλλαξη.¹¹

Οι μοριακές βλάβες που έχουν ανιχνευθεί ανέρχονται σ 15 διαφορετικές μεταλλάξεις, από τις οποίες οι 8 αποτελούν το 94% όλων των μεταλλάξεων που ανιχνεύονται στον Ελληνικό πληθυσμό (Katamis et al, 1990). Η IVS-I-110 (C→A) και η Cd 39 (C→T) αποτελούν τις συνηθέστερες μεταλλάξεις με ποσοστά 42,55% και 16,95% αντίστοιχα.

Μεταγενέστερες μελέτες έδειξαν διαφορετικά ποσοστά και μάλιστα με σημαντική απόκλιση τιμών (Καραμπαμπά και συν, 1991, Loukoroulos, 1996). Η μετάλλαξη Cd 39 βρέθηκε σε ποσοστό περίπου 20% και η IVS-II-745 (C→G) πολύ χαμηλότερα, περίπου 2%. Αναλυτικά το είδος και η συχνότητα των μεταλλάξεων στην Ελλάδα φαίνεται στον παρακάτω πίνακα.¹⁶

Πίνακας 3.1. Είδος και συχνότητα των μεταλλάξεων της β-Μεσογειακής αναιμίας στον ελληνικό πληθυσμό¹⁶

Είδος μετάλλαξης	Kattamis et al, 1990		Καραμπαμπά, 1991		Loukopoulos, 1996	
	Αριθμός χρωμοσωμάτων	%	Αριθμός χρωμοσωμάτων	%	Αριθμός χρωμοσωμάτων	%
IVS-I-110 (C→A)	148	42,55	91	41,94	277	43,2
Cd-39 (C→T)	59	16,95	42	19,35	134	20,9
IVS-I -1(G→A)	46	13,22	35	16,13	89	13,9
IVS-I-6 (T→G)	25	7,18	25	11,52	56	8,8
IVS-II-745 (C→G)	24	6,9	3	1,38	19	3,0
Cd-6 (-A)	10	2,87	5	2,3	18	2,8
IVS-II-1 (G→A)	7	2,01	5	2,3	13	2,1
-87 (C→G)	6	1,72	5	2,3	13	2,1
IVS-I-5 (G→A)	3	0,86	–	–	–	–
44 bp del	2	0,57	–	–	–	–
CD-8 (-AA)	2	0,57	1	0,46	7	1,2
IVS-II-848 (C→A)	2	0,57	–	–	–	–
-30 (T→A)	1	0,29	–	–	–	–
Cd-8/9 (+G)	1	0,29	–	–	–	–
AATAAA→AATGAA	1	0,29	–	–	–	–
Άγνωστες	4	1,15	5	2,3	10	1,6
Σύνολο	338		217		642	

3.3. ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ Ή ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΕΣ ΑΝΑΙΜΙΕΣ

Ο όρος θαλασσαιμία χρησιμοποιήθηκε αρχικά για να δηλώσει την αναιμία που εμφανίζεται στους λαούς της Μεσογείου. σήμερα ο όρος χρησιμοποιείται για την αναφορά στις ποσοτικές κληρονομικές διαταραχές της βιοσύνθεσης των σφαιρινικών αλυσίδων.⁴

Τα θαλασσαιμικά σύνδρομα.

Είναι κληρονομικά σύνδρομα κληρονομούμενα με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα. Η βασική ανωμαλία βρίσκεται στην ανεπαρκή σύνθεση της HbA ($\alpha_2\beta_2$), εξαιτίας ελαττωματικής σύνθεσης της μιας από τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες, δηλαδή της α ή της β . Ο ρυθμός σύνθεσης κάθε μιας αλυσίδας φαίνεται ότι εξαρτάται από ειδικούς γόνους και στα θαλασσαιμικά σύνδρομα η ανωμαλία ίσως να οφείλεται σε μεταλλαγή ενός από αυτούς τους γόνους.

Κυριότεροι αντιπρόσωποι της ομάδας των μεσογειακών αναιμιών είναι η α και β -μεσογειακή αναιμία.

Η β -μεσογειακή αναιμία είναι η συχνότερη και αυτή που έχει τη βαρύτερη κλινική εικόνα. Εμφανίζεται είτε σε ετερόζυγη μορφή, με το όνομα μεσογειακό στίγμα, είτε σε ομόζυγη μορφή, με το όνομα μεϊζων β -μεσογειακή αναιμία ή αναιμία Cooley.⁶

3.3.1. Γενετική

Η αιμοσφαιρίνη μπορεί να περιέχει οποιαδήποτε από τις επτά διαφορετικές πολυπεπτιδικές αλυσίδες α , β , γ , δ , ϵ και ζ . Οι αλλαγές στην παραγωγή της σφαιρινικής αλυσίδας κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του ανθρώπου, από την εμβρυϊκή ηλικία μέχρι τους πρώτους μήνες της νηπιακής ηλικίας, έχει ως αποτέλεσμα την εναλλαγή του γενετικού κώδικα των αλυσίδων. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να συνοδεύονται ή όχι από κλινικά ή εργαστηριακά παθολογικά ευρήματα. Οι κληρονομικές διαταραχές της β -αλυσίδας είναι πιο συχνές, ενώ οι αντίστοιχες των α , γ και δ -αλυσίδων είναι σπανιότερες.

Η γενετική πληροφορία για τη δομή και την παραγωγή μιας σφαιρινικής αλυσίδας είναι κωδικοποιημένη στην αλληλουχία των νουκλεοτιδίων του DNA. Για να κατανοηθεί η γενετική της θαλασσαιμίας, είναι χρήσιμο να αναλυθεί η δομή των χρωμοσωμάτων 11 και 16. Στο χρωμόσωμα 11 περιλαμβάνονται ένα β και ένα δ -γονίδιο, δύο γ και ένα ϵ . Το χρωμόσωμα 16 έχει δύο α -γονίδια και ένα ζ .

Η κληρονομικότητα της θαλασσαιμίας ακολουθεί τις αρχές του Mendel. Οι α και β -θαλασσαιμίες είναι οι πιο συνηθισμένες. Η επικρατέστερη αιτία της α -θαλασσαιμίας είναι η διαγραφή γονιδίου (λιγότερο συχνά τα α -γονίδια υπάρχουν, αλλά ένα ή περισσότερα δεν είναι λειτουργικά). Στη β -θαλασσαιμία, η γενετική ανωμαλία δεν συνοδεύεται συνήθως με διαγραφή

γονιδίου, αλλά υπάρχουν περισσότερες διαταραχές στα β-γονίδια λόγω του σημείου μεταλλαγών στον κώδικα του DNA.¹

Πίνακας 3.2. Περίληψη των ευρημάτων των αιμοσφαιρινοπαθειών και της θαλασσαιμίας¹⁷

	Τύπος αιμοσφαιρίνης	Αναιμία	Σπληνομεγαλία	Επώδυνες κρίσεις	Αυξημένη καταστροφή αίματος	Στοχοκύτταρα	Δοκιμασία δρεπάνωσης	Μικροκυττάρωση	Υποχρωμία
Φυσιολ.ενήλικας Και παιδί	AA(A ₂ *F*)	0	0	0	Όχι	0	0	0	0
Φυσιολογικό νεογέννητο	AF	0	0	0	Όχι	0	0	0	0
Σιδηροπενική αναιμία	AA(A ₂ F)	+έως ++++	+ –	0	Όχι	+ –	0	+έως ++++	+έως ++++
Μείζων β ⁰ – θαλασσαιμία	F+A ₂ +	++++	++++	0	Ναι	++	0	++++	++++
Ελάσσων β ⁰ – θαλασσαιμία	A(A ₂ F)	+ –	0 έως +	0	+ –	+ –	0	++	++
Β+θαλασσαιμία αιμοσφαιρινοπάθειαC	CA	+	0	0	Ναι	+++	0	+	+
Β+θαλασσαιμία αιμοσφαιρινοπάθειαE	EF	+++	+++	0	Ναι	++	0	+++	+++
Ετερόζυγη δρεπανο- Κυτταρική αναιμία	AS(A ₂ *F*)	0	0	0	Όχι	0	+	0	0
Δρεπανοκυτταρική αναιμία	SS(A ₂ *F)	+++	+ –	+++	Ναι	+=	+	0	0 έως +
Μικρο –β ⁺ – δρεπανοκυτταρική	SA(A ₂ F)	+	+ –	+	Ναι	++	+	++	++
Μικρο-β ⁰ – δρεπανοκυτταρική	S(A ₂ F)	+++	+++	+++	Ναι	++	+	++	++

	Τύπος αιμοσφαιρίνης	Αναιμία	Σπληνομεγαλία	Επώδυνες κρίσεις	Αυξημένη καταστροφή αίματος	Στοχοκύτταρα	Δοκιμασία δρεπανωσης	Μικροκυττάρωση	Υποχρωμία
Αιμοσφαιρινοπάθεια C-δρεπανοκυτταρική αναιμία	SC (F)	+	++	++	Ναι	+++	+	0	0
Αιμοσφαιρινοπάθεια D-δρεπανοκυτταρική αναιμία	SD (A ² F)	++	++	++	Ναι	+	+	+	+
Ετερόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια C	AC (F*)	0	0	0	Όχι	+++	0	0	0
Ομόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια C	CC (F*)	+	0 έως ++	0	Ναι	++++	0	0	0
Ετερόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια D	AD (A ² *F*)	0	0	0	Όχι	0	0	0	0
Ετερόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια E	AE (F*)	0	0	0	Όχι	±	0	0	0
Ομόζυγη αιμοσφαιρινοπάθεια E	EE (F*)	+	±	0	Ναι	+++	0	++	0
Φορέας α-θαλασσαιμίας	A (A ² *F*)	±	0	0	0	+	0	++	+
α-θαλασσαιμία – αιμοσφαιρινοπάθεια H	AH (A ² *F*)	++	++	0	++	+++	0	+++	+++
α-θαλασσαιμία – εμβρυικός τύπος	Bart's	++++	++++	0	++	+++	0	++++	++++

*Η αιμοσφαιρίνη A2 είναι συνήθως < 4% και η F < 2% της ολικής αιμοσφαιρίνης

+ Αυξημένα επίπεδα

+ Η αιμοσφαιρίνη Bart υπάρχει επίσης κατά τη γέννηση

+

3.3.2. Ταξινόμηση των αναιμιών

Οι θαλασσαιμίες, ανάλογα με τη σφαιρινική αλυσίδα της οποίας η σύνθεση καταστέλλεται, ταξινομούνται στους τύπους α , β , γ , $\delta\beta$ και $\gamma\delta\beta$. Έχει επίσης βρεθεί ότι η γνωστή ως Hb Lepore διαταραχή της αιμοσφαιρίνης δεν είναι παρά ο τύπος της $\delta\beta$ -θαλασσαιμίας (που προκύπτει από σύντηξη του γονιδίου δ με το γονίδιο β , με επακόλουθο την εμφάνιση μικτού γονιδίου) και ότι η Hb Constant Spring συνοδεύεται με α -θαλασσαιμία. Στους πληθυσμούς όπου εμφανίζονται συχνά οι θαλασσαιμίες, δεν είναι ασυνήθιστο ένα άτομο που κληρονομεί ένα ή περισσότερα θαλασσαιμικά γονίδια να κληρονομήσει παράλληλα και μία αιμοσφαιρινοπάθεια.¹

Είναι επίσης χρήσιμο, όταν αναφερόμαστε σε κάποιο θαλασσαναιμικό σύνδρομο, να φαίνεται η πλήρης ή μερική έλλειψη της αλυσίδας, γι' αυτό έχει επικρατήσει να χρησιμοποιούμε π.χ. την ένδειξη β^0 – θαλασσαναιμία για να δηλώσουμε την πλήρη έλλειψη της β αλυσίδας ή την β^+ θαλασσαναιμία για τη μερική ελάττωσή της.¹¹

Σύνδρομο Μεσογειακής Αναιμίας

β-Μεσογειακή Αναιμία

- β^+ -μεσογειακή αναιμία (μειωμένη σύνθεση β αλύσων)
- β^0 –μεσογειακή αναιμία (πλήρης απουσία σύνθεσης β αλύσων)
- $\delta\beta$ –μεσογειακή αναιμία (ολική απουσία σύνθεσης β και δ αλύσων)
- Αιμοσφαιρίνη Lepore (ολική απουσία σύνθεσης φυσιολογικών β και δ αλύσων με σύνθεση μικρού ποσού μιας ενωμένης δ και β αλύσου)
- Κληρονομική παραμονή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HPFH) (μείωση ή απουσία δ και β αλύσων και αυξημένη σύνθεση αιμοσφαιρίνης F)

α-Μεσογειακή Αναιμία

- Σιωπηλός φορέας, ετερόζυγη α_2 -μεσογειακή αναιμία (παρόντες 3 γόνιοι α αλύσων, $-\alpha/\alpha$)
- Φορέας α -μεσογειακής αναιμίας, ετερόζυγη α_1 —μεσογειακή αναιμία, ομόζυγη α_2 -μεσογειακή αναιμία (παρόντες δύο γόνιοι α -αλύσων $-\alpha/-\alpha$ ή $-/\alpha\alpha$)
- Αιμοσφαιρινοπάθεια H (παρόν ένας γόνος α -αλύσων, $-\alpha/-$)
- Εμβρυϊκός ύδρωψ (απουσία α -γόνων, $-/-$)
- Αιμοσφαιρινοπάθεια Constant Spring (επιμήκυνση α -αλύσων, α^{cs})

Αιμοσφαιρινοπάθειες

- Αιμοσφαιρίνη Haute, Quong Sze (μειωμένη σύνθεση λόγω μεγάλης αστάθειας)
- Αιμοσφαιρίνη E, αιμοσφαιρίνη Κνωσός (μεγάλη σύνθεση αιμοσφαιρίνης λόγω παθολογικού splicing mRNA).¹⁷

3.3.3. Εργαστηριακή διερεύνηση των θαλασσαιμιών

Στα θαλασσαιμικά σύνδρομα, γενικά, παρατηρείται ποικίλου βαθμού υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, από μέτρια έως βαριά. Οι τιμές της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη διαφέρουν ανάλογα με τον τύπο της αναιμίας, ενώ ο αριθμός των ερυθροκυττάρων είναι σχετικά αυξημένος συγκριτικά με το βαθμό της αναιμίας. Στις μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων περιλαμβάνονται τα εμπύρρινα ερυθροκύτταρα, η μικροκυττάρωση, η υποχρωμία, η ανισοκυττάρωση, η ποικιλοκυττάρωση, η βασεόφιλη στίξη και η στοχοκυττάρωση. Μετά από χρώση με στίλβον κυανό του κρεζυλίου ανευρίσκονται ενδοερυθροκυτταρικά έγκλειστα (ασταθής Hb). Τα λευκοκύτταρα και τα αιμοπετάλια συνήθως δεν επηρεάζονται. Στην ηλεκτροφόρηση ανιχνεύεται ταινία που αντιστοιχεί στην HbH (χαρακτηριστικό της α-θαλασσαιμίας) και η οποία κινείται ταχύτερα από όλες και βρίσκεται αρκετά εμπρός από την ταινία της HbA. Τα ευρήματα της ηλεκτροφόρησης εξαρτώνται από τον τύπο της θαλασσαιμίας. Απαραίτητος είναι επίσης και ο ποσοτικός προσδιορισμός της HbA₂ και της HbF. Ο εργαστηριακός έλεγχος της κινητικής του σιδήρου είναι χρήσιμος, ειδικά για τη διαφοροποίηση των θαλασσαιμιών από τη σιδηροπενική αναιμία, καθώς και για την παρακολούθηση των ασθενών που μεταγγίζονται (λόγω του κινδύνου υπερσιδήρωσης). Τέλος, σε συνύπαρξη σιδηροπενικής αναιμίας με θαλασσαιμία είναι γνωστό ότι μειώνονται οι συγκεντρώσεις των HbA₂ και HbH, καθώς και ο σίδηρος ορού και οι σιδηραποθήκες, γεγονός που συγκαλύπτει τη διάγνωση της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας και της νόσου HbH, αντίστοιχα, και, ακόμα, δυσχεραίνει την ανίχνευση των εγκλειστών στα ερυθροκύτταρα. Γι' αυτό θα πρέπει πρώτα να αναπληρώνονται οι αποθήκες του σιδήρου και στη συνέχεια να εφαρμόζεται ο διαγνωστικός έλεγχος της θαλασσαιμίας.¹

3.4. α- ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Η α-θαλασσαιμία περιλαμβάνει μία ετερογενή ομάδα αναιμιών, η κλινική βαρύτητα των οποίων εξαρτάται από το βαθμό μείωσης της σύνθεσης της α αλυσίδας.¹¹

Όσα αφορούν την α-θαλασσαιμία δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένα. Γίνεται δεκτό ότι υπάρχουν δύο α-θαλασσαιμικά γονύλλια, το α-θαλασσαιμικό -1 γονύλλιο και το α-θαλασσαιμικό -2 γονύλλιο. Το πρώτο συνοδεύεται από πλήρη έλλειψη σύνθεσης της α-αλυσίδας, ενώ το δεύτερο από μερική.⁹

Η νόσος απαντά με αυξημένη συχνότητα στη Νοτιοανατολική Ασία, Σαουδική Αραβία, Μεσογειακές χώρες (κυρίως Σαρδηνία και Κύπρο) και στους Νέγρους. Στον ελληνικό πληθυσμό αναφέρεται συχνότητα 0,4 – 1,2% σε ορισμένες περιοχές (Άρτα). Ο εμβρυϊκός ύδρωπας απαντά συχνά στις χώρες της Ασίας, αντίθετα στους Μεσογειακούς λαούς απαντά σποραδικά όπως και η αιμοσφαιρινοπάθεια Η, ενώ δεν έχει περιγραφεί στους Νέγρους.¹¹

Μορφές α-θαλασσαιμίας

1) Φορέας α-μεσογειακής αναιμίας (όχι νόσηση):

- α₁ - thal/φυσιολογικός
- α₂ - thal/φυσιολογικός
- α₂ thal/α₂-thal
- α - thal/β-thal

2) Νόσηση:

α) Μείζων α-μεσογειακή αναιμία (αιμοσφαιρίνη Bart's, εμβρυϊκός ύδρωψ):

- α₁ - thal/α₁- thal

β) Ενδιάμεση α-μεσογειακή αναιμία (αιμοσφαιρίνη Η):

- α₁ - thal/α₂- thal

Η ανεπαρκής σύνθεση των αλυσίδων α έχει σαν αποτέλεσμα έλλειμμα στη σύνθεση των αιμοσφαιρινών A, A₂ και F (περίσσεια γ και β αλυσίδων που πολυμερίζονται και σχηματίζουν τετραμερή γ₄ (αιμοσφαιρίνη Bart's) ή β₄ (αιμοσφαιρίνη Η)).¹⁷

Πίνακας 3.3. Γονότυποι της α-θαλασσαιμίας¹

Γονότυπος	Γονοτυπική περιγραφή	Διαταραχή
--/--	Ομόζυγη α ⁰ -θαλασσαιμία	Εμβρυϊκός ύδρωπας Bart's
--/-α	Ετερόζυγη α ⁰ -θαλασσαιμία/ α ⁺ -θαλασσαιμία	Νόσος HbH
--/α ^{CS} α	Ετερόζυγη α ⁰ -θαλασσαιμία/ Constant Spring	Νόσος HbH/ Constant Spring
--/α α	Ετερόζυγη α ⁰ -θαλασσαιμία	Ελάσσων α- θαλασσαιμία
-α/-α	Ομόζυγη α ⁺ - θαλασσαιμία	Ελάσσων α- θαλασσαιμία
-α/α α	Ετερόζυγη α ⁺ - θαλασσαιμία	Σιωπηλός φορέας
α/α α	Φυσιολογικός	Καμιά

3.4.1. Αιτιολογία – Φύση μοριακής βλάβης

Ο φυσιολογικός απλοειδής γονότυπος για τα γονίδια της α-σφαιρίνης χαρακτηρίζεται ως αα. Στην α-θαλασσαιμία, όταν υπάρχει διαγραφή γονιδίου, δύο απλότυποι είναι πιθανοί: (α) διαγραφή ενός α-γονιδίου (-α) η (β) διαγραφή δύο α-γονιδίων (--). Η πρώτη περίπτωση είναι γνωστή ως α⁺-θαλασσαιμία ή α-θαλασσαιμία 2, ενώ η δεύτερη ως α⁰-θαλασσαιμία ή α-θαλασσαιμία 1.

Φυσιολογικά, κληρονομούνται 4 α-γονίδια, δύο από κάθε γονιό. Αυτά τα γονίδια παράγουν α-αλυσίδες σε ποσότητα αντίστοιχη με αυτή των β-αλυσίδων (αναλογία β/α 1:1). Οι περισσότερες μορφές α-θαλασσαιμίας προκύπτουν από τη διαγραφή ενός, δύο, τριών ή και των τεσσάρων α-γονιδίων.¹

Αν απαλειφθεί ένα δεν υπάρχουν κλινικά αποτελέσματα. Αν απαλειφθούν 2 μπορεί να υπάρχει ήπια υπόχρωμη αναιμία. Αν απαλειφθούν 3 ο άρρωστος εμφανίζει αιμοσφαιρινοπάθεια Η και αν απαλειφθούν και τα 4 το βρέφος είναι θνησιγενές (εμβρυϊκός ύδρωψ). Η αιμοσφαιρίνη Η είναι ένα τετραμερές β- αλύσεων. Είναι λειτουργικά άχρηστη. Η θεραπεία της αιμοσφαιρινοπάθειας Η είναι παρόμοια με της β-θαλασσαιμίας ενδιάμεσης βαρύτητας.¹²

Χωρίς τις α-αλυσίδες, η περίσσεια των γ και β-αλυσίδων αθροίζεται και σχηματίζονται τα τετραμερή γ₄ (Hb Bart's) και β₄ (HbH). Η σοβαρότητα της νόσου ποικίλλει από το θάνατο (όταν λείπουν και τα 4 α-γονίδια) έως την ασυμπτωματική διαταραχή (όταν λείπει ένα α-γονίδιο).

Σε μερικούς πληθυσμούς υπάρχουν ποιοτικές διαταραχές της αιμοσφαιρίνης, όπως η Hb Constant Spring, οι οποίες, επειδή περιέχουν α-αλυσίδες που συνθέτονται σε μειωμένο ρυθμό, δίνουν α-θαλασσαιμικό φαινότυπο. Σε άλλο τύπο α-θαλασσαιμίας (αα^T) δεν υπάρχει διαγραφή του α-γονιδίου, αλλά η ελαττωματική σύνθεση των α-αλυσίδων ευθύνεται για την εμφάνιση ενός συνδρόμου α-θαλασσαιμίας.¹

Είναι δύσκολο να καθορισθούν οι ετερόζυγοι φορείς της α-Μεσογειακής αναιμίας με τις συνήθεις αιματολογικές εξετάσεις, ιδιαίτερα αυτών με ετερόζυγη α θαλ. 2. άτομα με ετερόζυγη α θαλ. 1 συνήθως έχουν αυξημένο αριθμό ερυθρών, με υποχρωμία και μικροκυττάρωση ενώ μετά από επώαση των ερυθροκυττάρων τους με brilliant cresyl blue βρίσκονται μερικά με έγκλειστα HbH (β4). Πολλές φορές στην καθημερινή πράξη βρίσκουμε ασθενείς με υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία η οποία δεν οφείλεται ούτε σε έλλειψη σιδήρου, ούτε σε β-Μεσογειακή αναιμία. Εφόσον στους ασθενείς αυτούς αποκλείσουμε και την ύπαρξη της σιδηροανθεκτικής υπόχρωμης αναιμίας (σιδηροβλαστική), η ετερόζυγη α-Μεσογειακή αναιμία είναι η πιο πιθανή διάγνωση ιδιαίτερα αν ο αριθμός των ερυθροκυττάρων είναι υψηλός (> 5.5. χ 10³ κ.κ.χ.). Οριστική διάγνωση βέβαια τίθεται με τη βιοσύνθεση των αλυσίδων (ο λόγος α/β στην ετερ. α θαλ. 1 είναι 0.7, με φυσιολογική τιμή: 1) και με τις σύγχρονες μεθόδους της Μοριακής βιολογίας.¹¹

3.4.2. Σύνδρομο εμβρυϊκού ύδρωπος με Hb Bart's (-/-)

Απαντάται σχεδόν εξ ολοκλήρου στη Ν.Α. Ασία. Τα έμβρυα συνήθως γεννώνται ανώριμα και ή επιζούν για λίγο μετά τον τοκετό ή είναι νεκρά.¹¹ Ονομάστηκε Hb Bart's από το νοσοκομείο Saint Bartholomew's του Λονδίνου όπου αποκαλύφθηκε για πρώτη φορά⁹

Προκύπτει από τη διαγραφή και των τεσσάρων α-γονιδίων που έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό της Hb Bart's (γ4) η οποία δεν είναι συμβατή με τη ζωή.¹

Η α-αλυσίδα είναι κοινή σε όλες τις φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες HbA (α₂β₂), HbF (α₂γ₂) και HbA₂ (α₂δ₂). Έτσι ερμηνεύεται γιατί η παντελής έλλειψη α-αλυσίδας είναι ασύμβατη με τη ζωή. Το σύνδρομο εμβρυϊκού ύδρωπος με Hb Bart's αποδίδεται σε ομοζυγωτία ως προς το α-θαλασσαναιμικό -2 γονύλλιο. Και οι δύο γονείς αυτών των εμβρύων έχουν μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων. Έχουν φυσιολογικό κλάσμα HbA₂ (α₂δ₂) και HbF (α₂γ₂). Αυτά τα ευρήματα θεωρούνται συμβατά με ετερόζυγη κατάσταση ως προς το α-θαλασσαναιμικό 1-γονύλλιο.⁹

Χαρακτηρίζεται από εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση και την εμφάνιση ωχρού οιδηματώδους εμβρύου. Ο μυελός των οστών εμφανίζει έντονη ερυθροβλαστική υπερπλασία ενώ εμφανίζεται ηπατομεγαλία που είναι πιο εκσεσημασμένη από ό,τι η σπληνομεγαλία (αντίθετα συμβαίνει στον

εμβρυικό ύδρωπα από ασυμβατότητα Rhesus ή ABO). Η αιμοσφαιρίνη είναι πολύ μειωμένη ενώ τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν αυξημένο MCV (110 – 190 fl) και χαμηλή MCHC. Συχνά στο περιφερικό αίμα εμφανίζεται μεγάλη αναλογία ερυθροβλαστών και δικτυοερυθροκυττάρων (μερικές φορές πάνω από 60%). Στο αίμα του ομφάλιου λώρου βρίσκεται αιμοσφαιρίνη Bart's (γ_4) (70-80%), ίχνη αιμοσφαιρίνης H και καθόλου αιμοσφαιρίνη A (η αιμοσφαιρίνη Bart's έχει παθολογικά αυξημένη συγγένεια προς το οξυγόνο και απουσιάζει το φαινόμενο Bohr με αποτέλεσμα μη απόδοση οξυγόνου στους ιστούς του εμβρύου αποτελώντας έναν επιπλέον παράγοντα ιστικής ανοξίας του εμβρυϊκού ύδρωπα). Και οι δύο γονείς εμβρύων με ύδρωπα εμφανίζουν παθολογική μορφολογία ερυθρών και αυξημένη ωσμωτική αντίσταση συμβατά με ετερόζυγη α -μεσογειακή αναιμία.¹⁷

3.4.3. Αιμοσφαιρινοπάθεια H (-/- α)

Προκύπτει από τη διαγραφή των τριών α -γονιδίων, αλλά υπάρχουν και τύποι όπου δεν υφίσταται γονιδιακή διαγραφή, όπως όταν ένας γονέας είναι ετερόζυγος α -θαλασσαιμίας και ο άλλος ετερόζυγος α^+ -θαλασσαιμίας. Η μείωση της σύνθεσης των α -αλυσίδων έχει ως επακόλουθο το σχηματισμό της ασταθούς αιμοσφαιρίνης HbH (β_4), η συγκέντρωση της οποίας ποικίλλει και η οποία εύκολα μετουσιώνεται και τείνει να κατακρημνίζεται (παύει να είναι διαλυτή) στα γηραιότερα ερυθροκύτταρα, που απομακρύνονται από το σπλήνα. Το αποτέλεσμα είναι ήπια έως μέτρια αιμολυτική αναιμία, η βαρύτητα της οποίας εξαρτάται από το βαθμό ισορροπίας της αναλογίας των α/β -αλυσίδων. Οι περισσότεροι ασθενείς δε χρήζουν θεραπείας. Υπάρχει ωστόσο και η περίπτωση της HbH Constant Spring, που μπορεί να συνοδεύεται από πιο σοβαρή αιμόλυση. Συνήθως πρόκειται για μια υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία με MCH 18-22 pg και MCV 65-70 fl. Η HbA είναι συνήθως μειωμένη (περίπου στο 4,8%).¹

Οι ασθενείς έχουν φυσιολογική ανάπτυξη, αν και μερικοί εμφανίζουν θαλασσαναιμικό προσωπείο. Εξωμυελική αιμοποίηση του βαθμού της ομόζυγης β θαλ. δεν ανευρίσκεται. Οι ασθενείς κατά κανόνα δε χρειάζονται μεταγγίσεις και δεν εμφανίζουν υπερφόρτωση με σίδηρο. Η πιο συχνή επιπλοκή είναι ο υπερσπληνισμός (σπληνεκτομή ενδείκνυται και βελτιώνει την αναιμία).¹¹

Αιματολογικά ευρήματα: α) οι μορφολογικές θαλασσαναιμικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων. β) έγκλειστα εντός των ερυθροκυττάρων μετά από επώαση με στίλβον κυανό του κρεζυλίου. γ) Ηλεκτροφορητικά, εκτός από την ταινία της HbA και της μικρής ταινίας της HbF, υπάρχει άλλη ταινία που κινείται γρήγορα προς τις HbA, η ταινία του HbH. Ανάλυση της HbH δείχνει ότι αυτή είναι τετραμερές της β -αλυσίδας (β_4). Η ύπαρξη ικανού κλάσματος HbA ($\alpha_2\beta_2$) και κλάσματος HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) δείχνει ότι σ' αυτή τη νόσο υφίσταται σύνθεση της α -

αλυσίδας πλην όμως μειωμένη. Το ποσοστό της HbH είναι 10-15% της όλης αιμοσφαιρίνης. Η νόσος θεωρείται ότι είναι συνδυασμός του α-θαλασσαναιμικού -1 γονυλλίου και του α-θαλασσαναιμικού -2 γονυλλίου, το οποίο είναι ηπιότερο του α-θαλασσαναιμικού -1 γονυλλίου.⁹

3.4.4. Ετερόζυγος α-θαλασσαιμία (-α/-α) ή (--/αα)

Είναι γνωστή και ως στίγμα α-θαλασσαιμίας. Υπάρχουν δύο γονοτυπικοί τύποι της νόσου που και οι δύο συνδέονται με μειωμένη σύνθεση της α-αλυσίδας και είναι συχνοί στη Ν.Α. Ασία, την Κίνα και τις Φιλιππίνες. Η ομόζυγη α⁺ -θαλασσαιμία είναι συνηθισμένη στους Μαύρους της Αμερικής και στη Μεσόγειο. Καμιά κατάσταση δεν προκαλεί κλινικά εμφανή νόσο.¹

Η αναγνώρισή της γίνεται με δυσκολία. Έτσι μπορούμε να μιλούμε για ετερόζυγη α-θαλασσαναιμία όταν βρίσκουμε άτομα χωρίς αναιμία, με μορφολογικές θαλασσαναιμικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων χωρίς αύξηση της HbA₂ και της HbF. Η μη αύξηση της HbA₂ και της HbF δείχνει ότι αυτά τα άτομα, όταν είχαν εξετασθεί κατά τη νεογνική περίοδο, είχε βρεθεί ότι είχαν ποσοστό Hb Bart's 1-8% που αργότερα εξαφανίστηκε.

Ευγονική των αιμοσφαιρινοπαθειών. Σε χώρες στις οποίες τα γονύλλια των παθολογικών αιμοσφαιρινών είναι συχνά (λ.χ. γονύλλιο HbS στην Αφρική 10%, β-θαλασσαναιμικό γονύλλιο σε Ελλάδα και Ιταλία 8-10%), η συχνότητα ένωσης άνδρας και γυναίκα με παθολογικό γονύλλιο και στις δύο πρέπει να αναμένεται αρκετά υψηλή. Από μια τέτοια ένωση 25% των παιδιών είναι ομόζυγα ως προς τη νόσο. Συχνά ζητείται η συμβουλή μας από άνδρα και γυναίκα ετερόζυγους ως προς το ίδιο παθολογικό γονύλλιο. Αρκούμεστε στο να εκθέσουμε τις πιθανότητες και ν' αφήσουμε το ζεύγος ν' αποφασίσει. Αν όμως είναι δυνατόν νωρίς κατά την κύηση να γνώριζε κανείς με αρκετή πιθανότητα ότι το έμβρυο, προϊόν δύο ετερόζυγων, εμφανίζει ομόζυγη νόσο θα μπορούσε να συστηθεί διακοπή της κύησης. Αυτή η σκέψη πρόσφατα έγινε πραγματικότητα. Για την ανακάλυψη των ομόζυγων εμβρύων τις πρώτες εβδομάδες της κύησης εφαρμόζονται διάφορες τεχνικές, όπως η ακόλουθη: Ο πλακούντας εντοπίζεται με υπέρηχους τη 12 – 20ή εβδομάδα. Διαπλακουντίως λαμβάνεται αίμα και δείγματα πλούσια σε εμβρυϊκά ερυθροκύτταρα (σχετικά εύκολα διαχωριζόμενα από τα μητρικά κύτταρα) και υποβάλλονται σε ανάλυση. Γι' αυτό το σκοπό δείγμα εμβρυϊκών ερυθροκυττάρων υποβάλλεται σε επώαση με τριτιούχο λευκίνη για τον έλεγχο σύνθεσης των αλυσίδων. Αν το έμβρυο πάσχει από ομόζυγη, β⁰ θαλασσαναιμία ή σύνθεση της β-αλυσίδας υπολείπεται πολύ αξιόλογα. Έτσι η σχέση ραδιενέργειας β/γ αλυσίδας, η οποία φυσιολογικά κατά την 20ή εβδομάδα είναι περίπου 0,1 σε ομόζυγο β-θαλασσαναιμικό έμβρυο είναι < 0,02. Σε ετερόζυγο β-

θαλασσαναιμικό έμβρυο είναι 0,05. Σε ομόζυγο δρεπανοκυτταρικό έμβρυο η συντιθέμενη β-αλυσίδα είναι παθολογική (β S αλυσίδα).

Οι παραπάνω τεχνικές εφαρμόζονται τα τελευταία χρόνια σε διάφορα ειδικά κέντρα του εξωτερικού. Μπορεί να λεχθεί ότι η διάγνωση των βαριών αιμοσφαιρινοπαθειών κατά την αρχική φάση της εμβρυϊκής ζωής με επακόλουθη διακοπή κύησης να τύχει γρήγορα ευρείας εφαρμογής.⁹

Α ι μ α τ ο λ ο γ ι κ ά ε υ ρ ή μ α τ α: είναι ίδια και στους δύο γονότυπους. Τα ερυθροκύτταρα είναι τυπικά μικροκυτταρικά και ελαφρώς υπόχρωμα, με μειωμένο MCV (78 – 82 Gl), μειωμένη MCH (25 – 26 pg) και φυσιολογική ή ελαφρώς μειωμένη MCHC. Στοχοκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση διαπιστώνονται συχνά. Η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης κυμαίνονται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια αν και σε μερικές περιπτώσεις υπάρχει ήπια αναιμία. Ο αριθμός των ερυθροκυττάρων είναι $> 5,5 \times 10^{12}/L$ και η HbA₂ ανευρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων. Η διάγνωση τίθεται με τη βιοσύνθεση της Hb και, ακόμη ακριβέστερα, με τις τεχνικές της μοριακής βιολογίας που προσδιορίζουν και τον τύπο της διαταραχής (ετερόζυγη ή ομόζυγη α-θαλασσαιμία). Χρήσιμη είναι ακόμα διαγνωστικά η αναζήτηση μικροκυττάρωσης στους γονείς. Η Hb Bart's εξαφανίζεται ηλεκτροφορητικά μετά τους πρώτους μήνες της ζωής του ανθρώπου με στίγμα α-θαλασσαιμίας και ανιχνεύεται μόνο με την τεχνική της αναζήτησης των εγκλείστων.¹

3.4.5. Σιωπηλός φορέας (-α /αα)

Είναι γνωστή και ως ετερόζυγη α+ - θαλασσαιμία. Η αιματολογική εικόνα είναι φυσιολογική, συμπεριλαμβανομένου και του αριθμού των ερυθροκυττάρων, του MCV, της MCH και της HbA₂.¹

Η διάγνωση είναι αρκετά δύσκολη (ίδιου βαθμού προσβολή στη σύνθεση των αιμοσφαιρινών A, F και A₂) η μορφολογία των ερυθρών δεν είναι παθολογική και δεν εμφανίζονται κλινικές εκδηλώσεις. Συχνά βρίσκεται ελαφρά μείωση της αιμοσφαιρίνης, του MCV και της MCH. Στην ετερόζυγη α₁-μεσογειακή αναιμία η αιμοσφαιρίνη A₂ είναι ελαττωμένη. Πρακτικά η διάγνωση γίνεται με την ανεύρεση αυξημένης αιμοσφαιρίνης Bart's στο νεογνό. Η διάγνωση βοηθιέται πολύ από το σχετικό ρυθμό σύνθεσης α και β αλυσίδων σφαιρίνης (φυσιολογικά ο λόγος α/β είναι 1.0, αλλά στην ετερόζυγη α-μεσογειακή αναιμία ο λόγος είναι 0.75 – 0.95).

Η α-μεσογειακή αναιμία μπορεί να βρεθεί σε συνδυασμό με άλλες διαταραχές των α-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης (αιμοσφαιρίνη Constant Spring, αιμοσφαιρίνη Q, αιμοσφαιρίνη I) ή σε συνδυασμό με διαταραχές των β-αλυσίδων (αιμοσφαιρίνη S, E, C). Ο συνδυασμός α και β-

μεσογειακής αναιμίας έχει φαινότυπο ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας με αυξημένο ποσό αιμοσφαιρίνης A₂.¹⁷

3.4.6. Διάγνωση

Η διάγνωση όλων των παραπάνω καταστάσεων γίνεται με ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης σημειώνεται ότι οι Hb's, Η και Bart's κινούνται ταχέως κατά την ηλεκτροφόρηση. Υπάρχει όμως, και μία άλλη εξέταση, η αναζήτηση κυτταρικών εγκλείστων. Τα εγκλείστα αυτά δεν είναι τίποτε άλλο παρά ιζήματα αιμοσφαιρίνης, που σχηματίζονται μετά από προσθήκη κάποιας χρωστικής. Είναι προφανές ότι αυτό ισχύει για ασταθή μόρια αιμοσφαιρίνης, ενώ στην περίπτωση επώασης φυσιολογικών ερυθρών με αυτή τη χρωστική δε δημιουργούνται ενδοκυτταρικά εγκλείστα. Η μέθοδος αυτή είναι πολύ χρήσιμη για την ανίχνευση της α₁-μεσογειακής αναιμίας όπως και της αιμοσφαιρινοπάθειας Η. Στην περίπτωση της α₂-μεσογειακής αναιμίας, η μέθοδος δε θέτει διάγνωση. Η διάγνωση της α₂-μεσογειακής αναιμίας γίνεται κυρίως με βιοσύνθεση αιμοσφαιρίνης.

Πρέπει επίσης να ειπωθεί ότι στην περίπτωση της α₁-μεσογειακής αναιμίας η Hb A₂ είναι ελαττωμένη και αυτό χρησιμοποιείται σαν διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο της νόσου από την ετερόζυγη β-θαλασσαιμία όπου η Hb A₂ είναι αυξημένη. Περαιτέρω στοιχεία για τη διαφοροδιάγνωση παρέχουν οι μέθοδοι της αναζήτησης ενδοκυτταρικών εγκλείστων, της βιοσύνθεσης της αιμοσφαιρίνης, αλλά και της ανίχνευσης ανωμαλιών στο DNA.

3.4.7. Θεραπεία

Ασθενείς με α₁-μεσογειακή αναιμία δεν εμφανίζουν κλινικές εκδηλώσεις και δε χρήζουν υποστηρικτικής αγωγής. Οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια Η θα πρέπει να λαμβάνουν συμπλήρωμα φυλλικού οξέος από το στόμα και να αποφεύγουν τη λήψη οξειδωτικών φαρμάκων, όπως οι σουλφοναμίδες. Μπορεί επίσης να χρειαστούν μεταγγίσεις κατά τη διάρκεια εγκυμοσύνης ή περιόδων stress.

Η σπληνεκτομή ενδείκνυται σε περιπτώσεις υπερσπληνισμού όταν αυτός αυξάνει τις ανάγκες του ασθενούς σε μεταγγίσεις.

Η δεσφεροξαμίνη η οποία είναι χηλικός, σιδηροδεσμευτικός παράγοντας, χορηγείται για τον περιορισμό της αιμοσιδήρωσης (θεραπεία αποσιδήρωσης).⁸

3.5. Β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Οι β-θαλασσαιμίες χαρακτηρίζονται από ελάττωση της σύνθεσης των β-αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Η σύνθεση των β-αλυσίδων ελέγχεται από 2 γονίδια τα οποία βρίσκονται στα χρωμοσώματα 11 και προέρχονται ένα από κάθε γονέα. Μετάλλαξη σε ένα από τα γονίδια οδηγεί σε αναστολή της έκφρασής του και τη δημιουργία ελάσσονος β-θαλασσαιμίας. Το ελαττωματικό γονίδιο μεταφέρεται στους απογόνους σύμφωνα με τους νόμους του Mendel. Αν κάποιος κληρονομήσει από τους γονείς του 2 ελαττωματικά γονίδια, εμφανίζει την ομόζυγο μορφή της β-θαλασσαιμίας (αναιμία Cooley), η κλινική εικόνα της οποίας είναι πιο βαριά. Σε όλες τις μορφές β-θαλασσαιμίας παρατηρείται ελάττωση της παραγωγής των β-αλυσίδων και περίσσεια των α. Ως αποτέλεσμα έχουμε αναποτελεσματική ερυθροποίηση και αιμόλυση σε διάφορους βαθμούς.

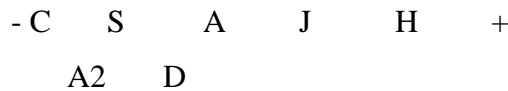
Η ανεπάρκεια σύνθεσης των αλυσίδων β έχει σαν αποτέλεσμα την ανεπάρκεια παραγωγής αιμοσφαιρίνης Α. Η ανεπάρκεια στη σύνθεση των αλυσίδων β μπορεί να είναι ολική (β^0 – μεσογειακή αναιμία) ή μερική (β^+ , β^{++} , $\beta^{\text{στωπηλή}}$ – μεσογειακή αναιμία). Ο γόνος βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Ενίοτε η βλάβη αφορά και τις δ αλυσίδες (δβ-μεσογειακή αναιμία).

Οι άλλες αλυσίδες συντίθενται κανονικά. Αρκετά από τα προβλήματα στη β-μεσογειακή αναιμία οφείλονται στην περίσσεια των α-αλυσίδων που καθιζάνουν και μπορεί να αποτελούν το 75% της αιμοσφαιρίνης του ερυθρού που φέρει το έγκλειστο. Τα έγκλειστα των α-αλυσίδων έχουν σαν αποτέλεσμα πρόωρη καταστροφή των ερυθρών, εκλεκτική αφαίρεση των εγκλείστων από τον σπλήνα και επανακυκλοφορία των ερυθρών. Η περίσσεια α αλυσίδων είναι μικρότερη σε όσα ερυθρά έχουν αυξημένο ποσό αιμοσφαιρίνης F (αν το σύνολο παραγωγής β και γ αλυσίδων ανέρχεται σε ένα ικανοποιητικό επίπεδο ώστε να ελαττώνεται η περίσσεια των α αλυσίδων σε τέτοιο ποσό που να γίνεται ανεκτό από το κύτταρο και τότε μειώνεται σημαντικά ο κίνδυνος πρόωρης καταστροφής του). Η κλινική εικόνα καθορίζεται από το βαθμό α) της ανεπάρκειας παραγωγής των β-αλυσίδων, β) της περισσειας των α αλυσίδων και γ) ικανότητα αναπλήρωσης του ελλείμματος από άλλες αλυσίδες.

Μερικές αιμοσφαιρίνες κινούνται μαζί και ιδιαίτερα οι αιμοσφαιρίνες S και D καθώς και η αιμοσφαιρίνη C με την A_2 . Η αιμοσφαιρίνη F ξεχωρίζει από την αιμοσφαιρίνη A και κινείται αργότερα. Ηλεκτροφορηση σε άμυλο αλλά σε pH 6.8 διαχωρίζει την αιμοσφαιρίνη H από την αιμοσφαιρίνη Bart's που κινούνται μαζί σε pH 8.6.

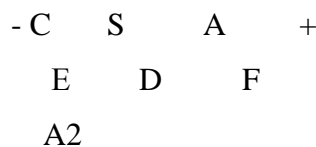
Ηλεκτροφόρηση σε οξεική κυτταρίνη σε pH 8.9 είναι η καλύτερη μέθοδος για ποσοτικό προσδιορισμό των αιμοσφαιρινών παρά σαν μέθοδος screening και χρησιμοποιείται ιδιαίτερα

για την ποσοτική μέτρηση της αιμοσφαιρίνης A₂ (διάγνωση φορέων β-μεσογειακής αναιμίας) ενώ έχει το πλεονέκτημα ότι δίνει γρήγορα αποτελέσματα.

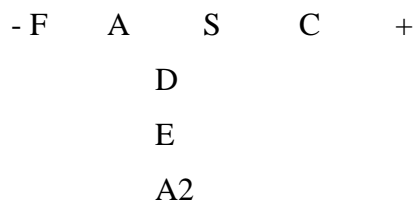


Ηλεκτροφόρηση σε άγαρ σε όξινο pH 6.3 διαχωρίζει διάφορες ομάδες αιμοσφαιρινών που κινούνται όμοια με τις άλλες μεθόδους ηλεκτροφόρησης. Διαφορίζεται έτσι με αυτόν τον τρόπο η αιμοσφαιρίνη S από την αιμοσφαιρίνη D, η αιμοσφαιρίνη C από την E και η αιμοσφαιρίνη E από την O. Επίσης διαφορίζεται η αιμοσφαιρίνη A από την F (χρήσιμη όταν η κύρια αιμοσφαιρίνη είναι η F για να δείξει την ύπαρξη μικρής ποσότητας αιμοσφαιρίνης A όπως π.χ. σε νεογνά με β-μεσογειακή αναιμία).

Άμυλο pH 8.6



Άγαρ pH 6.3



Όταν γίνει ηλεκτροφόρηση σε άμυλο, άγαρ και οξεική κυτταρίνη μπορεί να γίνει διάκριση των συνήθων ποικιλιών αιμοσφαιρινών, ενώ για διάφορες σπανιότερες αιμοσφαιρίνες χρησιμοποιούνται άλλες τεχνικές.¹⁸

3.5.1. Ταξινόμηση των β-θαλασσαιμιών

Υπάρχουν πολλά σχήματα ταξινόμησης των β-θαλασσαιμιών. Απλούστερη θεωρείται η διάκρισή τους σε 4 κλινικούς τύπους, καθένας από τους οποίους περιλαμβάνει αρκετούς γονότυπους, μερικοί από τους οποίους καλύπτονται από δύο τύπους. Ο πιο σοβαρός κλινικός τύπος είναι η μείζων θαλασσαιμία (thalassemia major), στην οποία υπάρχει σοβαρή αναιμία, συνοδευόμενη από υπερσιδήρωση. Ο επόμενος σε βαρύτητα κλινικός τύπος είναι η ενδιάμεση θαλασσαιμία (thalassemia intermedia) , με μέτρια αναιμία και ακολουθούν η ελάσσων θαλασσαιμία (thalassemia minor), ένας ασυμπτωματικός τύπος, ο οποίος ενίοτε μπορεί να συνοδεύεται από ήπια αναιμία, και, τέλος, η ελάχιστη θαλασσαιμία (thalassemia minima), η

οποία είναι συμπτωματική και χωρίς ανιχνεύσιμα εργαστηριακά ευρήματα στις εξετάσεις ρουτίνας.

Η ομόζυγη β^+ - θαλασσαιμία ονομάζεται και ομόζυγη β -Μεσογειακή αναιμία ή νόσος του Cooley ή ερυθροβλαστική αναιμία (λόγω της εμφάνισης ικανού αριθμού ερυθροβλαστών στο περιφερικό αίμα) ή και συγγενής λευκοκυττάρωση λόγω του μικρού πάχους των στοχοκυττάρων που απαντούν στη νόσο. στην Ελλάδα, επικρατέστερος είναι ο όρος «Μεσογειακή αναιμία», που χρησιμοποιείται και διεθνώς, λόγω του υψηλού επιπολασμού της νόσου στο χώρο της Μεσογείου. Η νόσος οφείλεται στο συνδυασμό δύο παθολογικών β -γονιδίων, που έχουν κληρονομηθεί ένα από κάθε γονιό. Η σύνθεση β -πεπτιδικών αλυσίδων είναι μηδενική ή ελάχιστη, με αποτέλεσμα η HbA να απουσιάζει ή να είναι ελάχιστη. Ως αντιστάθμισμα, στους ερυθροβλάστες ενεργοποιούνται τα γ -γονίδια, με αποτέλεσμα τη σύνθεση γ -αλυσίδων, οι οποίες με την περίσσεια των α -αλυσίδων σχηματίζουν HbF. Οι ερυθροβλάστες στο μυελό των οστών και τα ερυθροκύτταρα στο περιφερικό αίμα εμφανίζουν περίσσεια α -αλυσίδων. Αυτές κατακρημνίζονται σε αδρά κοκκία, με συνέπεια την καταστροφή των ερυθροβλαστών στο μυελό (ενδομυελική αιμόλυση) και των περιφερικών ερυθροκυττάρων στο σπλήνα (εξωαγγειακή αιμόλυση), με αποτέλεσμα την ανάπτυξη αναιμίας (ιστική υποξία), που οδηγεί σε αύξηση παραγωγής ερυθροποιητίνης και, συνακόλουθα, σε έντονη ερυθροποίηση (υπερπλασία μυελού)¹

Πίνακας 3.4. Σύνδρομο β -Μεσογειακής Αναιμίας¹⁸

I. Ασυμπτωματική β -μεσογειακή αναιμία

- Ετερόζυγη β^0 - μεσογειακή αναιμία
- Ετερόζυγη β^+ - μεσογειακή αναιμία
- Ετερόζυγη $(\delta\beta)^0$ - μεσογειακή αναιμία
- Ετερόζυγη $(\delta\beta)$ – crossover

Τα άτομα δεν είναι άρρωστα, δεν εμφανίζουν κλινικά ευρήματα και η διάγνωση γίνεται εργαστηριακά.

II. Ενδιάμεση β -μεσογειακή αναιμία

- Ομόζυγη $(\delta\beta)^0$ - μεσογειακή αναιμία (με υψηλή αιμοσφαιρίνη F)
- Ομόζυγη β^0 - μεσογειακή αναιμία (Dutch type)
- Ομόζυγη β^{++} -μεσογειακή αναιμία (ήπια)
- Διπλές ετερόζυγες:

$\beta^0/(\delta\beta)^0$

β^0/β σιωπηλός

β^0/γ γόνος κληρονομικής παραμονής αιμοσφαιρίνης F (HPFH)

$\beta^+ /(\delta\beta)$ (υψηλή αιμοσφαιρίνη F)

β^+/β σιωπηλός

β^+ / HPFH

$\alpha+\beta$ μεσογειακή αναιμία

- Βαριές ετερόζυγες:

Πολύ ασταθής β αλυσίδα

Τριπλασιασμός α -γόνου

Η ομάδα της ενδιάμεσης β -μεσογειακής αναιμίας είναι πολύ ετερογενής. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης F ποικίλλουν ευρέως (100% στην ομόζυγη $(\delta\beta)^0$ με υψηλή F και μόνο μικρό ποσοστό όταν υπάρχει β σιωπηλός γόνος).

III. Μείζων β -μεσογειακή αναιμία

- Ομόζυγη β^0 - μεσογειακή αναιμία
- Ομόζυγη β^+ - μεσογειακή αναιμία
- Ομόζυγη $\delta\beta$ – crossover (αιμοσφαιρίνη Lepore)

3.5.2. Παθοφυσιολογία των β -θαλασσαιμιών

Στη β -Μεσογειακή αναιμία υπάρχει μερική ή ολική έλλειψη της β αλυσίδας, ενώ η α αλυσίδα παράγεται σε φυσιολογικά επίπεδα. Η μειωμένη σύνθεση της β αλυσίδας συνεπάγεται μείωση της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα έντονη υποχρωμία και μικροκυττάρωση. Η περίσσεια της α αλυσίδας διατίθεται για την παραγωγή της HbA_2 ($\alpha_2\delta_2$) ή της HbF ($\alpha_2\gamma_2$) και το υπόλοιπο υφίσταται πρωτεολυτική διάσπαση ή καθιζάνει υπό μορφή εγκλείστων σωματίων.

Στην ετερόζυγη β -Μεσογειακή αναιμία η απομάκρυνση της α αλυσίδας με πρωτεόλυση είναι επαρκής και δεν ανευρίσκονται έγκλειστα στους ερυθροβλάστες. Στην ομόζυγη β -Μεσογειακή αναιμία δημιουργείται μεγάλο περίσσειμα α αλυσίδας (μη επαρκής πρωτεόλυση), με αποτέλεσμα την καθίζηση και το σχηματισμό εγκλείστων που οδηγούν σε βλάβη της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροβλαστών.

Τα ερυθροκύτταρα χάνουν νερό και πηγές ενέργειας. Οι βλάβες αυτές οδηγούν σε ενδομυελική καταστροφή μεγάλου αριθμού ερυθροβλαστών και σε πρόωρη καταστροφή των ερυθροκυττάρων στην περιφέρεια, κυρίως στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα του σπλήνα, ο

οποίος υπερπλάσσεται και διογκώνεται σημαντικά. Η σημαντική διόγκωση του σπλήνα προκαλεί λίμναση μεγάλης ποσότητας αίματος και επιγενή αύξηση του όγκου του πλάσματος, παράγοντες που επιδεινώνουν την αναιμία. Η βαρεία αναιμία συνεπάγεται υποξία και παραγωγή ερυθροποιητίνης. Η τελευταία διεγείρει το μυελό προς αιμοποίηση και η προκαλούμενη υπερπλασία του μυελού των οστών ευθύνεται για τις οστικές παραμορφώσεις. Μερικές φορές συμβαίνει εξωμυελική επέκταση των ερυθροποιητικών κυττάρων, τα οποία σχηματίζουν μάζες (αιμοκυττοβλαστώματα) κυρίως στο θώρακα και παρασπονδυλικά (κίνδυνος πίεσης νωτιαίου μυελού).

Έτσι αυτοί οι ασθενείς έχουν τις χαρακτηριστικές παραμέτρους της μη αποτελεσματικής ερυθροποίησης (μειωμένη κυκλοφορία σιδήρου πλάσματος, μειωμένη ενσωμάτωση σιδήρου στα ερυθρά αιμοσφαίρια) και της περιφερικής αιμόλυσης. Επειδή αυτά τα ερυθρά αιμοσφαίρια διατρέχουν διπλό κίνδυνο, υπάρχει τεράστιο αντιρυθμιστικό ερέθισμα ερυθροποίησης, με αποτέλεσμα επέκταση του ερυθρού μυελού και εξωμυελική αιματοποίηση στο ήπαρ και το σπλήνα. Η μη ισόρροπη παραγωγή αλυσίδων στη β-θαλασσαιμία εξασθενεί σε ποικίλο βαθμό από την "αντισταθμιστική" σύνθεση γ-αλυσίδων που μπορούν να συνδυάζονται με περίσσεια ελεύθερων αλυσίδων και να σχηματίζουν σταθερό τετραμερές (AbF)⁻¹¹

3.5.3. Μοριακή βάση της β-Μεσογειακής Αναιμίας

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει γνωστές 179 μεταλλάξεις β-Μεσογειακής Αναιμίας. Απ' αυτές οι 56 συναντώνται σε πληθυσμούς Μεσογειακής καταγωγής. Πρόκειται για μοριακές βλάβες που οφείλονται σε μια απλή αλλαγή μίας μόνο βάσης, (σημειακές μεταλλάξεις) που δημιουργήθηκαν από πρόσθεση, είτε αφαίρεση, είτε αντικατάσταση μιας βάσης από κάποια άλλη, ή ακόμα και μικρά ελλείμματα βάσεων (μικρότερα από 17 βάσεις).

Όλες αυτές οι μοριακές βλάβες επηρεάζουν πολλές φάσεις στην όλη λειτουργία του γονιδίου, την μεταγραφή, την αποκοπή, επανασυγκόλληση και μετάφραση του mRNA .

ι) Μεταλλάξεις του προαγωγέα του β-γονιδίου: Στην περιοχή του προαγωγέα του β-γονιδίου έχουν ανιχνευθεί πολλές μεταλλάξεις, οι οποίες επικεντρώνονται στην περιοχή TATA και στις CACACCC αλληλουχίες στις θέσεις -30 και -105. Δημιουργούν ήπιους κλινικούς φαινότυπους (β⁺ MA) επειδή προκαλούν ελάττωση της παραγωγής m-RNA σε ποσοστό 10-25%. Δεν έχουν ανιχνευθεί μεταλλάξεις στην περιοχή CCAAT στη θέση -70. Η μετάλλαξη στη θέση -101 (C→T) προκαλεί μια πολύ ήπια μορφή β-Μεσογειακής αναιμίας που σε ετεροζυγώτες είναι εντελώς σιωπηλή και ανιχνεύεται σε διπλούς ετεροζυγώτες όταν συνδυάζεται με μετάλλαξη β-Μεσογειακής αναιμίας βαριάς μορφής.

ii) Μεταλλάξεις στην περιοχή έναρξης της μεταγραφής: Μέχρι σήμερα έχει περιγραφεί μια μετάλλαξη στη θέση αυτή, η οποία δημιουργεί φαινότυπο β^+ MA. Το νουκλεοτίδιο στη θέση +1 είναι το σημείο έναρξης της μεταγραφής, θέση σημαντική για τη δημιουργία του πρόδρομου RNA. Η μετάλλαξη A \rightarrow C στη θέση αυτή δημιουργεί ελαττωματικό κάλυμμα. Τα καλύμματα είναι σημαντικά για το σωστό μάτισμα και τη σταθερότητα του RNA, αφού προστατεύουν τα 5' άκρα από τη δράση φωσφατασών και νουκλεασών. Οι ομοζυγώτες της μετάλλαξης αυτής έχουν αιματολογικά στοιχεία ενός φορέα β -MA και οι ετεροζυγώτες παρουσιάζουν φυσιολογικές τιμές HbA₂.

iii) Μεταλλάξεις στο 3' άκρο του mRNA: Στην περιοχή αυτή έχουν βρεθεί 4 διαφορετικές μεταλλάξεις μιας βάσης καθώς επίσης και δύο ελλείμματα, 5 και 2 βάσεων. Όλες οι παραπάνω σχηματίζουν β^+ MA φαινοτύπους.

iv) Μεταλλάξεις στις περιοχές ματίσματος του mRNA: Όλα τα εσώνια αρχίζουν με GT και τελειώνουν με AG. Αλλαγές στα νουκλεοτίδια αυτά παράγουν αλληλόμορφα γονίδια β^0 MA. Τόσο στο πρώτο όσο και στο δεύτερο εσώνιο, (IVS-I και IVS-II αντίστοιχα) έχουν βρεθεί μεταλλάξεις μιας μόνο βάσης που έχει σαν αποτέλεσμα να δίνεται λανθασμένα το μάτισμα του mRNA. Σ' αυτά τα γονίδια η αλληλουχία GT έχει μεταλλαχθεί σε AT ή TT (Treisman et al, 1982).

Το πόσο σημαντικό είναι το δινουκλεοτίδιο AG φαίνεται σε μια σημειακή μετάλλαξη A \rightarrow G στο εσώνιο 2 (IVS-II) σ' ένα γονίδιο β -MA. Εξαιτίας αυτής της μετάλλαξης το μάτισμα γίνεται λανθασμένα αφού θα χρησιμοποιηθεί άλλο δινουκλεοτίδιο AG που βρίσκεται μέσα στο εσώνιο 2 με αποτέλεσμα να παραμείνει στο mRNA ένα μεγάλο τμήμα της αλληλουχίας του εσωνίου (Atweth et al, 1985).

Πάνω στους κόμβους αποκοπής εσωνίων – εξωνίων έχουν βρεθεί 15 συνολικά μεταλλάξεις, οι οποίες δημιουργούν β^+ MA. Απ' αυτές οι μεταλλάξεις IVS-I-1 (G \rightarrow A), IVS-II -1 (G \rightarrow A), IVS-I-5 (G \rightarrow T/A) και IVS-I-6 (T \rightarrow C) παρουσιάζουν ενδιαφέρον καθώς συναντώνται σε μεσογειακούς πληθυσμούς. Η μετάλλαξη στο νουκλεοτίδιο στη θέση 6 δημιουργεί πολύ πιο ήπιο γονίδιο β -MA, ενώ οι άλλες δύο στη θέση 5 έχουν σαν αποτέλεσμα διαφορετικούς αιματολογικούς φαινότυπους.

v) Μεταλλάξεις στο εσωτερικό τμήμα των εσωνίων: Το πρώτο γονίδιο με μοριακή βλάβη αυτού του τύπου που μελετήθηκε, έχει την μετάλλαξη G \rightarrow A στη θέση 110 του εσωνίου 1 (IVS-I-110). Η μετάλλαξη αυτή δημιουργεί την αλληλουχία A G, όμοια με την αλληλουχία τερματισμού του εσωνίου, με αποτέλεσμα το 90% του mRNA που παράγεται να εμπεριέχει 19 επί πλέον νουκλεοτίδια από την αλληλουχία του πρώτου εσωνίου, γεγονός που δημιουργεί

γονίδιο μη λειτουργικό. Επειδή όμως παράγεται και μια μικρή ποσότητα φυσιολογικού mRNA (10%), η μετάλλαξη αυτή έχει σαν αποτέλεσμα β⁺ MA.

Μεταλλάξεις παρόμοιες έχουν βρεθεί συνολικά 6 μέχρι τώρα. Γενικά οι μεταλλάξεις αυτές δημιουργούν λανθασμένες θέσεις αποκοπής και επανασυγκόλλησης του mRNA μέσα στα εσώνια με αποτέλεσμα αυτές να συναγωνίζονται τις φυσιολογικές θέσεις και να παράγεται λανθασμένο mRNA.

vi) Μεταλλάξεις μέσα στα εξώνια: Μεταλλάξεις μέσα στα εξώνια δημιουργούν τροποποιημένες τριπλέτες, οι οποίες δημιουργούν λανθασμένες τοποθετήσεις αμινοξέων στην πρωτεϊνική αλυσίδα. Συνήθως δημιουργούν ήπια γονίδια β-MA. Μια τέτοια μετάλλαξη στο κωδικόνιο 26 περιέχει μια αλλαγή στο αμινοξύ 26 (Glu → Lys).

Επίσης το ίδιο συμβαίνει για τη μετάλλαξη στο κωδικόνιο 27 το οποίο δημιουργεί λανθασμένο αμινοξύ (Ala → Ser) στη θέση 27 της πρωτεϊνικής αλυσίδας.

vii) Μεταλλάξεις που εμποδίζουν τη μετάφραση: Οι μεταλλάξεις αυτού του τύπου επηρεάζουν τη μετάφραση του mRNA και οδηγούν στην πλήρη κατάργηση της β αλυσίδας. Είναι δυνατό να οφείλονται σε μεταλλάξεις που μετατρέπουν φυσιολογικά κωδικόνια σε κωδικόνια λήξης, οπότε και τελειώνει πολύ νωρίς η μετάφραση, είτε να οφείλονται σε παρεμβολή ή απώλεια 1, 2, 4 ή 7 νουκλεοτιδίων σε αλληλουχία εξωνίου, είτε ακόμα και σε μεταβολή του κωδικονίου έναρξης (AGT) για τη μετάφραση.

viii) Μεταλλάξεις εξαιτίας ελλείμματος: Ένας μικρός μόνο αριθμός ελλειμμάτων των β-γονιδίων έχει περιγραφεί και έχει σαν αποτέλεσμα τη δημιουργία ελαττωματικού β-γονιδίου. Μια τέτοια μετάλλαξη αποτελεί ένα έλλειμμα 44 βάσεων, που αρχίζει από το κωδικόνιο 24 και φτάνει μέχρι το νουκλεοτίδιο 26 του πρώτου εσωνίου.

iv) Πολυμορφισμοί στο β-γονίδιο: Όλα τα φυσιολογικά άτομα δεν έχουν την ίδια επακριβώς αλληλουχία νουκλεοτιδίων του DNA. Υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία που μπορεί να οφείλεται είτε σε αντικατάσταση νουκλεοτιδίων, είτε ένθεση ή έλλειμμα των κατά σειρά επαναλαμβανόμενων GT σε μία θέση και ποικιλομορφία στο μήκος των 3' άκρων των Alu αλληλουχιών. Κατά κανόνα η ποικιλομορφία αυτή, βρίσκεται στις παράπλευρες αλληλουχίες μεταξύ των γονιδίων και μέσα στα εσώνια, ενώ ένα μικρό μέρος αυτής της ποικιλομορφία οδηγεί σε μεταλλάξεις που θα προκαλέσουν νόσο. Τέτοιες σιωπηρές ή ουδέτερες ποικιλομορφίες στο μόριο του DNA χαρακτηρίζονται σαν πολυμορφισμοί.

Οι πολυμορφισμοί αυτοί είναι δυνατό να ανιχνευθούν είτε με ανάλυση της αλληλουχία του DNA (Sequencing), είτε με διάφορα περιοριστικά ένζυμα ή και με τη μέθοδο ηλεκτροφόρησης με κλίση συγκέντρωσης αποδιατακτικών παραγόντων (DGGE).

Περιοριστικές ενδονουκλεάσες, που έχουν τη δυνατότητα να κόβουν το DNA όταν αναγνωρίσουν κάποια συγκεκριμένη αλληλουχία, χρησιμοποιούνται για την ανίχνευση τέτοιων πολυμορφικών θέσεων που βρίσκονται σε όλη την έκταση που καταλαμβάνει το σύμπλεγμα των β-γονιδίων. Οι θέσεις χαρακτηρίζονται θετικές ή αρνητικές ανάλογα με το αν οι ενδονουκλεάσες κόβουν ή όχι το DNA στα σημεία αυτά. Έτσι σχηματίζεται ένα πλέγμα από πολυμορφικές θέσεις στην περιοχή του συμπλέγματος των β-γονιδίων. Οι θέσεις αυτές καθορίζουν και τον απλότυπο που χαρακτηρίζει το κάθε χρωμόσωμα.

Επίσης, ανάλογα με τις θέσεις αυτές, το β-γονιδίο διαχωρίζεται σε τρία πλαίσια , χρήσιμα στο να αποκλειστεί μητρική μόλυνση σε προγεννητική διάγνωση.¹⁶

Πίνακας 3.5. Τα διάφορα πλαίσια του συμπλέγματος των β-γονιδίων¹⁶

				Εσώνιο	II
πλαίσιο (framework)	codon 2	16	74	81	666
1	CAC	C	G	C	T
2	CAC	C	T	C	T
3	CAT	G	T	T	C
3α Ασιάτες, Μαύροι Αμερικής	CAT	G	T	C	C

Πίνακας 3.6. Οι συχνότητες των πλαισίων του πίνακα 2 σε διάφορες πληθυσμικές ομάδες¹⁶

πληθυσμοί		πλαίσιο	(framework)%	
	1	2	3	3α
Μεσόγειος	53	28	19	–
Μαύροι Αμερικής	79	12	–	9
Ινδοί	52	16	–	32
ΝΔ Ασία	18	35	–	47
Κίνα	21	27	–	52

3.6. ΟΜΟΖΥΓΟΣ Ή ΜΕΙΖΩΝ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΑ Ή ΑΝΑΙΜΙΑ COOLEY

(β₀ – ΟΜΟΖΥΓΗ)

Στην ομόζυγο μορφή της β-θαλασσαιμίας, παρατηρείται μεγάλη ελάττωση της παραγωγής των β-αλυσίδων και μεγάλη περίσσεια των α. Οι α-αλυσίδες που μένουν ελεύθερες στο εσωτερικό των ερυθροβλαστών, σχηματίζουν συσσωματώματα και καθιζάνουν. Οι καθιζήσεις αυτές επηρεάζουν τη διαβατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροβλαστών και οδηγούν σε παγίδευση των ερυθρών αιμοσφαιρίων από μακροφάγα του μονοκυτταρικού – φαγοκυτταρικού συστήματος και καταστροφή τους. Έτσι η ομόζυγη β-θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από ενδομυελική καταστροφή των ερυθροειδών κυττάρων και μείωση της διάρκειας παραμονής των ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία. Ο χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων μειώνεται στις 20 ημέρες. Εμφανίζουν δηλαδή οι ασθενείς αναποτελεσματική ερυθροποίηση και περιφερική αιμόλυση. Η ελάττωση αυτή των ερυθρών αιμοσφαιρίων οδηγεί σε έντονη διέγερση της ερυθροποίησης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τη διεύρυνση του μυελού των οστών και την εξωμυελική αιμοποίηση στο ήπαρ και το σπλήνα.

Οι ασθενείς που έχουν ομόζυγο β-θαλασσαιμία μπορούν να διακριθούν σε δύο ομάδες, ανάλογα με τις ανάγκες που παρουσιάζουν για αίμα. Οι ασθενείς με ενδιάμεση β-θαλασσαιμία μπορούν να ζήσουν χωρίς μεταγγίσεις αίματος, ενώ αυτοί με μείζονα θαλασσαιμία εξαρτώνται απολύτως από τις μεταγγίσεις.

Η μείζων θαλασσαιμία αποτελεί την πιο σοβαρή μορφή συγγενούς αιμολυτικής αναιμίας. Κατά τη γέννηση οι ασθενείς έχουν φυσιολογική αιματολογική εικόνα. Η παραγωγή των γ-αλυσίδων και η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης F γίνονται φυσιολογικά. Τα πρώτα σημεία της νόσου εμφανίζονται μεταξύ 6^{ου} και 9^{ου} μήνα της ζωής, όταν μειώνεται η σύνθεση των γ-αλυσίδων. Οι ασθενείς δεν μπορούν να παράγουν αλυσίδες β και αιμοσφαιρίνη A, οπότε εμφανίζεται σοβαρή αναιμία. Το βρέφος εμφανίζει ωχρότητα, ελαττωμένη ανάπτυξη και εκσεσημασμένη ηπατοσπληνομεγαλία. Η αιμοσφαιρίνη μπορεί να είναι 3-6 gr/dl και ο αιματοκρίτης κάτω από 20%. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια χαρακτηρίζονται από σοβαρή μικροκυττάρωση, υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, ενώ στοχοκύτταρα, δακρυοκύτταρα, σπασμένα ερυθρά και κύτταρα με σχήμα πούρου ανευρίσκονται. Νορμοβλάστες ανευρίσκονται συχνά, ειδικά σε ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή. Η ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης δείχνει έλλειψη ή χαμηλή HbA, πολύ αυξημένη HbF (έως 90%) και HbA₂ συχνά αυξημένη (4-10%). Έλεγχος των γονέων αποδεικνύει πως και οι δύο έχουν την ετερόζυγο μορφή της β-θαλασσαιμίας. Όταν ο ένας από τους δύο γονείς είναι υγιής

δεν υπάρχει πιθανότητα γέννησης παιδιού με μείζων θαλασσαιμία, εκτός αν είναι σιωπηλός φορέας της νόσου, ο οποίος ίσως να μην αναγνωρίζεται ούτε με μεθόδους DNA.

Πριν την εφαρμογή των μεταγγίσεων αίματος, οι ασθενείς αυτοί πέθαιναν συχνά μέχρι την ηλικία των 3 ετών, ενώ κανείς δεν επιβίωνε μέχρι την ενηλικίωση. Με τη σωστή εφαρμογή μεταγγίσεων και αποσιδήρωσης, οι ασθενείς αυτοί μπορούν σήμερα να ζήσουν φυσιολογική ζωή. Αν οι μεταγγίσεις γίνονται λιγότερο συχνά απ' ό,τι πρέπει, οι ασθενείς εμφανίζουν κάποια στίγματα της νόσου όπως οστικές ανωμαλίες, ηπατοσπληνομεγαλία, υπερσπληνισμό και διαταραχές της ανάπτυξης. Αν η αποσιδήρωση δεν γίνεται σωστά εμφανίζεται υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο (αιμοχρωμάτωση).

3.6.1. Κλινική εικόνα

Χαρακτηριστικές *οστικές διαταραχές* είναι η οστεοπόρωση, τα παθολογικά κατάγματα καθώς και μορφολογικές ανωμαλίες των ζυγωματικών και των οστών του θόλου του κρανίου. Οι ανωμαλίες αυτές οφείλονται στη διεύρυνση του μυελού των οστών και εμφανίζονται εντονότερα στους ασθενείς που δε μεταγγίζονται. Η διεύρυνση του μυελού των οστών μπορεί να οδηγήσει και σε μορφολογικές διαταραχές των σπονδύλων, συμπίεση του νωτιαίου μυελού και νευρολογικές διαταραχές.

Οι μεταγγίσεις αίματος πρέπει να συνδυάζονται με αποσιδήρωση για να αποφευχθεί η υπερφόρτωση με σίδηρο. Η ικανότητα του ανθρώπινου οργανισμού να αποβάλλει σίδηρο είναι πολύ περιορισμένη. Κάθε μονάδα αίματος που λαμβάνει ένας ασθενής, του δίνει περίπου 200 mg σίδηρο. Ακόμη και χωρίς μεταγγίσεις αίματος όμως μπορεί να αναπτυχθεί αιμοχρωμάτωση, αφού οι ασθενείς έχουν αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από το πεπτικό σύστημα. Ο αυξημένος σίδηρος εναποτίθεται σε όσα σχεδόν τα όργανα. Οι ιστοί αντιδρούν με την παραγωγή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης. Η αύξηση του σιδήρου στα κύτταρα του οργανισμού οδηγεί σε καταστροφή των μεμβρανών του κυττάρου, απελευθέρωση λυσοσωματικών ενζύμων, καταστροφή του κυττάρου και απελευθέρωση σιδήρου, οδηγώντας έτσι στη δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση. Τα όργανα που επηρεάζονται κατά κύριο λόγο είναι το ήπαρ, οι ενδοκρινείς αδένες και η καρδιά.

Το ήπαρ των θαλασσαιμικών είναι διογκωμένο και τα ηπατικά ένζυμα αυξημένα 2-4 φορές. Η βιοψία ήπατος μπορεί να δείξει ίνωση ή και κίρρωση. Παρά τα εργαστηριακά αυτά ευρήματα όμως, η ηπατική λειτουργία διατηρείται ικανοποιητική.

Οι ενδοκρινείς αδένες των θαλασσαιμικών δυσλειτουργούν, η αιτιολογία όμως παραμένει άγνωστη. Η σωματική τους ανάπτυξη είναι ελαττωμένη. Πολύ συχνά υπάρχει πρωτοπαθής υπογοναδισμός. Σακχαρώδης διαβήτης, υποθυρεοειδισμός και σπάνια υπερθυρεοειδισμός μπορεί να βρεθούν.

Τα καρδιακά κύτταρα των θαλασσαιμικών φέρουν αυξημένο αριθμό υποδοχέων τρανσφερρίνης. Από την καρδιά των θαλασσαιμικών μπορεί να βρεθεί περικαρδίτιδα, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια και αρρυθμίες. Η περικαρδίτιδα εμφανίζεται με επαναλαμβανόμενες προσβολές που διαρκούν 4-7 ημέρες και αυτοπεριορίζονται. Η αντιμετώπισή τους συνίσταται σε ανάπαυση, χορήγηση ασπιρίνης ή άλλων αντιφλεγμονωδών φαρμάκων όπως η ινδομεθακίνη. Σπάνια αναπτύσσεται συμπίεστική περικαρδίτιδα, οπότε απαιτείται περικαρδιακτομή.

Η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί όψιμη επιπλοκή της νόσου και οφείλεται στην υπερφόρτωση με σίδηρο. Η κατάσταση είναι σοβαρή και μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο του ασθενή σε διάστημα ενός έτους από την εμφάνιση της ανεπάρκειας. Η αντιμετώπιση γίνεται με τη χορήγηση διγοξίνης, διουρητικών και αγγειοδιασταλτικών.

Οι αρρυθμίες είναι συχνές, ιδίως σε ασθενείς που έχουν λάβει περισσότερες από 150 μονάδες αίματος. Έκτακτες κοιλιακές συστολές και κοιλιακή ταχυκαρδία είναι συχνές και μπορεί να είναι η αιτία θανάτου αυτών των ασθενών.

Οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία μετά από λοίμωξη από ιούς Parvo είναι δυνατό να εμφανίσουν κρίσεις απλαστικής αναιμίας. Συχνές είναι οι λοιμώξεις από Υερσίνια, διότι οι μικροοργανισμοί αυτοί αναπτύσσονται εύκολα σε περιβάλλον πλούσιο σε σίδηρο.¹⁷

Καθυστέρηση της ήβης και υπογοναδισμός, ήταν συνήθη ενδοκρινολογικά προβλήματα στη β-OMA, στις μέρες μας όμως ο όρος «διαταραχές της γοναδικής λειτουργίας» είναι μάλλον πιο δόκιμος. Ως κύριο αίτιο θεωρείται η αιμοσιδήρωση της υπόφυσης, αλλά διαταραχές τόσο στον υποθάλαμο, όσο και στις γονάδες (όρχεις – ωοθήκες) έχουν αποδειχθεί.

Ο βαθμός αιμοσιδήρωσης θεωρείται διεθνώς ως σαφής επιβαρυντικός παράγοντας για το γοναδικό status στη β-OMA. Έχει αποδειχθεί (με τη βοήθεια της μαγνητικής τομογραφίας), ότι ακόμα και ελαφριά αιμοσιδήρωση της υπόφυσης μπορεί να προκαλέσει σημαντική δυσλειτουργία στα γοναδοτρόφα κύτταρα, ίσως εν μέρει σχετιζόμενη με την εκλεκτική έκφραση υποδοχέων τρανσφερρίνης στα κύτταρα αυτά. Μια πρόσφατη μελέτη από την Τεχεράνη 220 ασθενών με β-OMA αναφέρει υπογοναδισμό στο 22.9% των ανδρών και στο 12.2% των γυναικών με μέση τιμή φερριτίνης 1787 ± 988 g/l, στατιστικώς σημαντικά μεγαλύτερη σε σύγκριση με ασθενείς χωρίς υπογοναδισμό. Καθυστερημένη εμμηναρχή 15.3 ± 1.7 έτη) καταγράφηκε στο 32.8% (19 από τις 58) των γυναικών και σε αυτή την ομάδα η φερριτίνη ήταν σαφώς μεγαλύτερη συγκριτικά με τις γυναίκες με φυσιολογική εμμηναρχή. Όσες ασθενείς συνέχιζαν να έχουν σταθερή έμμηνο ρύση, είχαν ακόμα μικρότερα επίπεδα φερριτίνης σε σχέση με τις ασθενείς με β' παθή αμηνόρροια ή αραιομηνόρροια. Μετά το 1979 ο αριθμός των

γυναικών που εμφανίζει έμμηνο ρύση έχει αυξηθεί αξιοσημείωτα, με παράλληλη όμως αύξηση και του πληθυσμού που παρουσιάζει δευτεροπαθή αμηνόρροια.

Τόσο οι άντρες, όσο και οι γυναίκες ασθενείς ανήκουν κατά κανόνα στην κατηγορία του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού (YY) (τάξη I κατά WHO). Υπάρχουν αναφορές αυτόματης σύλληψης σε ασθενείς με ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Αν και οι περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές επίτευξης ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με β-OMA αφορούν μικρή σειρά ασθενών, η χορήγηση και των δύο γοναδοτροφινών θεωρείται απαραίτητη και αποτελεί τον «χρυσό κανόνα». Μελέτες σε ασθενείς με YY άλλης αιτιολογίας αποδεικνύουν την συνεργική δράση της θυλακιοτρόπου (FSH) και της ωχρινοποιητικής (LH) για την παραγωγή ώριμου ωοθυλακίου, την εξασφάλιση επαρκούς οιστρογονικής δραστηριότητας (δεκτικότητα μήτρας) και την υποστήριξη της ωχρινικής λειτουργίας. Κλασική θεραπεία αποτελεί η χρήση μεικτών σκευασμάτων ανθρώπινων γοναδοτροφινών από μεταεμμηνόπαυσιακές γυναίκες (μετά από χημική επεξεργασία) σε διάφορες αναλογίες περιεκτικότητας FSH/ LH, καθώς και οι πιο πρόσφατες υψηλής καθαρότητας και μεγαλύτερης δραστηριότητας (High purified) γοναδοτροφίνες. Πραγματική επανάσταση όμως προκάλεσε η διάθεση των ανασυνδυασμένων ορμονών (αρχικά της rec-FSH και πολύ πρόσφατα της rec- LH) με καλύτερα αποτελέσματα και δυνατότητες ρύθμισης των δόσεων ανάλογα των αναγκών και της απαντητικότητας κάθε ασθενούς. Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες σε YY, η ωρίμανση υγιούς ωαρίου απαιτεί εξωγενή εξασφάλιση LH-δραστηριότητας (ως ανασυνδυασμένη LH, χορειακή γοναδοτροφίνη HCG, ή μεικτό σκεύασμα FSH/ LH) περίπου 75 IU/ημέρα. Οι ανάγκες για FSH καθορίζονται κυρίως από την αύξηση/ωρίμανση των ωοθυλακίων και συνήθως προσαρμόζονται στο ρυθμό απαντητικότητας κάθε ασθενούς. Η αιχμή της LH, απαραίτητη για την ωοθυλακιορρηξία, επιτυγχάνεται με άπαξ δόση χορειακής γοναδοτροφίνης (5000-10000 IU) όταν τα ορμονολογικά και απεικονιστικά δεδομένα καταγράψουν ικανοποιητική ωοθυλιακή ωρίμανση.

Η πρώτη περίπτωση υποβοηθούμενης τεκνοποίησης σε ομόζυγο ασθενή περιγράφηκε το 1989 από τους Mordel και συνεργάτες στο Ισραήλ, ενώ η πρώτη δίδυμη κύηση σε μεταγγιζόμενη ασθενή με in-vitro fertilization (IVF) από τον Seracchioli το 1994. Το ίδιο έτος αναφέρθηκε επιτυχής γονιμοποίηση με ωάρια δότριας, μετά από επανειλημμένες ανεπιτυχείς προσπάθειες των ωαρίων της ασθενούς, τονίζοντας ότι ακόμα και σε ωορηκτικούς κύκλους, τα παραγόμενα ωάρια ίσως παρουσιάζουν μειωμένη δυνατότητα γονιμοποίησης. Πρόσφατα αποδείχθηκε η ύπαρξη γονιδιακών βλαβών στο DNA σπερματοζωαρίων ασθενών με β-OMA, σχετιζόμενες με την οξειδωτική δράση του σιδήρου, που προκαλούν μείωση στην κινητικότητα και την γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος. Η πιθανότητα μετάδοσης τέτοιων διαταραχών με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (π.χ. ενδο-κυτταροπλασματική ένεση σπέρματος –

ICS) σε β-OMA πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη, όταν πρόκειται για oligo-ασθενο-
τερατοσπερμία λόγω αιμοσιδήρωσης και η απόφαση να λαμβάνεται με τον προσήκοντα
σεβασμό.

Στους άντρες η αναγκαιότητα και των δύο γοναδοτροφινών στηρίζεται στη θεωρία των
δύο κυττάρων / δύο γοναδοτροφινών, όπου η LH επάγει τη στεροειδογένεση και τον αντρικό
φαινότυπο (ανδρογενή χαρακτηριστικά), ενώ η FSH τη σπερματογένεση και τη γονιμότητα. Η
σπουδαιότητα των ανδρογόνων εξασφαλίζεται με την υποκατάσταση τεστοστερόνης (ενέσιμη,
διαδερμική ή peros), ενώ σε περίπτωση επιθυμίας τεκνοποίησης χορηγούνται και οι δύο
γοναδοτροφίνες). Η δοσολογία εξαρτάται από την ύπαρξη αιμοσιδήρωσης και την
απαντητικότητα των όρχεων, καθώς και από τον σωματότυπο του ασθενούς. Το συνηθέστερο
πρωτόκολλο περιλαμβάνει χορήγηση FSH (μέση δόση 150-250 IU) τρεις φορές εβδομαδιαίως,
σε συνδυασμό με χορειακή γοναδοτροφίνη (HCG), για διάστημα 6-20 μηνών. Σημειώνεται ότι η
αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι χρονο-εξαρτώμενη και θα πρέπει να εκτιμάται
αργότερα σε σχέση με το μοντέλο της ιδιοπαθούς YY, όπου η απαντητικότητα των κυττάρων
Sertoli και Lydig είναι λογικά ταχύτερη. Μεγάλες σειρές δεν είναι διαθέσιμες στη διεθνή
βιβλιογραφία, όμως τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι αρκετά ενθαρρυντικά για την επίτευξη
ικανού αριθμού και καλής ποιότητας σπερματοζωαρίων, ώστε να πραγματοποιηθεί αυτόματη
σύλληψη, σπερματέγχυση ή ICSI. Η χρήση ανασυνδυασμένης LH δεν έχει εγκριθεί ακόμα για
τον ανδρικό πληθυσμό.

Η μεταμόσχευση μυελού, ακόμα και όταν λαμβάνει χώρα νωρίς, δεν έχει αποδειχθεί ότι
προλαμβάνει την εκδήλωση υπογοναδισμού στους ασθενείς με β-OMA. Ελπιδοφόρα (αν και
ακόμα πρώιμα) αποτελέσματα φαίνεται να έχουν τόσο η κατάψυξη – διατήρηση σπέρματος όσο
και οι τεχνικές διατήρησης ωθηθικού ιστού, που εφαρμόζονται σε μικρότερες ηλικίες (με
λιγότερες ιστικές βλάβες) για μελλοντική γονιμοποίηση.¹⁹

Ε ρ γ α σ τ η ρ ι α κ ά ε υ ρ ή μ α τ α : στο περιφερικό αίμα (γενική αίματος) η εικόνα
είναι χαρακτηριστική. Υπάρχει υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία, με πολύ ελαττωμένο αριθμό
ερυθροκυττάρων ($1,5 \times 3,0 \times 10^{12}/L$), αιμοσφαιρίνη $< 7g/dl$ μειωμένο αιματοκρίτη. Ελαττωμένες
τιμές των ερυθροκυτταρικών δεικτών (MCV , MHC, MHCH) και μεταβολές του RDW.
Συνυπάρχει ήπια δικτυοερυθροκυττάρωση, ενδεικτική της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης.
Τα ερυθροκύτταρα είναι πολύ υπόχρωμα και παραμορφωμένα και σημειώνεται η παρουσία
μεγάλου αριθμού ερυθροβλαστών, που είναι ενδεικτική της έντονης υπερλειτουργίας του
μυελού των οστών. Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος διαπιστώνονται ακόμα
στοχοκυττάρωση, σχιστοκυττάρωση, βασεόφιλη στίξη, πολυχρωματοφιλία, ανισοκυττάρωση

και ποικιλοκυττάρωση. Ο αριθμός των λευκοκυττάρων είναι αυξημένος μέχρι 50.000/μL και αποτελεί σταθερό εύρημα, ενώ ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι φυσιολογικός.

Στο μυελόγραμμα παρατηρείται έντονη ερυθροποίηση. Ο μυελός είναι υπερπλαστικός, με επικράτηση των ερυθροβλαστών, οι οποίοι φέρουν έγκλειστα αποτελούμενα από α-αλυσίδες, που καθιζάνουν. Η αιμοσιδηρίνη στο μυελό είναι αυξημένη. Ο σίδηρος και η φερριτίνη του ορού είναι αυξημένοι με σχεδόν πλήρη κορεσμό της τρανσφερρίνης. Άλλα εργαστηριακά ευρήματα είναι η αυξημένη οσμωτική αντίσταση των ερυθροκυττάρων (λευκοκύτταρα) και η αυξημένη χολερυθρίνη του ορού, λόγω της αυξημένης καταστροφής των ερυθροκυττάρων. Τα ευρήματα στην ηλεκτροφόρηση εξαρτώνται από τον τύπο της θαλασσαιμίας. Η HbA και η HbA₂ μπορεί να ποικίλλουν ή και να ελλείπουν. Η HbF είναι πολύ αυξημένη.

Χαρακτηριστικές ακτινολογικές αλλοιώσεις είναι η πάχυνση της διπλής και η μεγάλη λέπτυνση της έξω κάψας των οστών του θόλου του κρανίου, που του προσδίδουν χαρακτηριστική ψηκτροειδή όψη. Αλλοιώσεις διαπιστώνονται επίσης στα μακρά οστά από τη μυελική υπερπλασία και την εοστική αφαλάτωση.¹

3.6.2. Εξέλιξη

Η νόσος χωρίς καμιά θεραπευτική φροντίδα εξελίσσεται θανατηφόρα μέσα στην πρώτη δεκαετία της ζωής. Με την εφαρμογή θεραπευτικών μέτρων η επιβίωση έχει παραταθεί πολύ και η κατάληξη μπορεί να συμβεί λόγω των επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων κυρίως λόγω των επιπλοκών της εμφανιζόμενης αιμοχρωμάτωσης (ανεπάρκεια ενδοκρινών αδένων, κίρρωση και κυρίως καρδιακή ανεπάρκεια που επιτείνεται και λόγω της χρόνιας υποξαιμίας).¹⁸

Έχει περιγραφεί περίπτωση σηψαιμίας από *Yersinia Enterocolitica* σε αγόρι ηλικίας 15,5 χρονών με ομόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία. Η νόσος άρχισε με υπερπυρεξία και ευρήματα οξείας νεφρικής ανεπάρκειας. Η διάγνωση τέθηκε από την απομόνωση του μικροβίου στην καλλιέργεια αίματος. Η πορεία της νόσου ήταν βαριά με παρατεταμένο πυρετό, ενώ η οξεία νεφρική ανεπάρκεια υποχώρησε σε λίγες ημέρες.²⁰

3.6.3. Θεραπεία

Η θεραπεία της μείζονος β-θαλασσαιμίας περιλαμβάνει την προληπτική αγωγή, την προγεννητική διάγνωση, τη συμπτωματική αγωγή με μεταγγίσεις αίματος και αποσιδήρωση και τη ριζική θεραπεία με μεταμόσχευση μυελού των οστών.

Η προληπτική αγωγή περιλαμβάνει την αναγνώριση των ετερόζυγων μορφών της νόσου (των φορέων δηλαδή της β-θαλασσαιμίας) και την ενημέρωσή τους για τους κινδύνους που έχουν, δύο φορείς να αποκτήσουν παιδιά με τη μείζονα μορφή της β-θαλασσαιμίας. Όταν δύο

φορείς της μείζονος θαλασσαιμίας αποφασίσουν να αποκτήσουν παιδιά είναι απαραίτητο να γίνει προγεννητικός έλεγχος στο έμβρυο. Η αναγνώριση των φορέων της νόσου γίνεται με τη μέτρηση της ποσότητας της ιμοσφαιρίνης A_2 και των ερυθροκυτταρικών δεικτών. Η προγεννητική διάγνωση γίνεται σε περιπτώσεις που και οι δύο γονείς είναι φορείς της β-θαλασσαιμίας. Η προγεννητική διάγνωση γίνεται με έλεγχο του DNA κυττάρων του εμβρύου. Τα κύτταρα που χρησιμοποιούνται βρίσκονται στο αμνιακό υγρό και λαμβάνονται με αναρρόφηση αμνιακού υγρού κατά τη 14^η εβδομάδα της κύησης. Ο κίνδυνος διακοπής της κύησης μετά την εξέταση αυτή υπολογίζεται σε 1%. Η προγεννητική διάγνωση μπορεί να γίνει ακόμη νωρίτερα κατά τη 10^η εβδομάδα της κύησης, αν χρησιμοποιηθούν κύτταρα από βιοψία χοριακής λάχνης. Οι κίνδυνοι για διακοπή της κύησης είναι μεγαλύτεροι σ' αυτή την περίπτωση και φτάνουν το 5%.

Οι μεταγγίσεις αίματος είναι απαραίτητες για τους περισσότερους ομοζυγώτες. Όταν οι μεταγγίσεις αίματος αρχίσουν νωρίς και γίνονται έτσι ώστε η αιμοσφαιρίνη να διατηρείται σε επίπεδα πάνω από 12 g/gI, η ερυθροποίηση είναι σε αρκετό βαθμό κατεσταλμένη. Έτσι δεν παρατηρείται διεύρυνση του μυελού και παραμόρφωση των οστών, ούτε σημαντική αιμόλυση και η αύξηση των παιδιών με μεσογειακή αναιμία γίνεται φυσιολογικά. Πριν αρχίσουν οι μεταγγίσεις αίματος, οι ασθενείς πρέπει να εμβολιάζονται για ηπατίτιδα Β, εφόσον βέβαια δεν έχουν αντισώματα κατά του ιού της ηπατίτιδας Β. Πρέπει επίσης να ελέγχονται όλες οι αντιγονικές ομάδες των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Στους ασθενείς αυτούς χορηγούνται πλυμένα ή φιλτραρισμένα ερυθρά. Προτιμούνται ερυθρά αιμοσφαίρια που λήφθησαν πρόσφατα. Τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των μεταγγίσεων είναι 3-4 εβδομάδες. Η ποσότητα αίματος που χορηγείται κάθε φορά είναι ανάλογη με την αιμοσφαιρίνη του ασθενούς.

Οι ανάγκες ενός ασθενούς σε αίμα μπορεί να αυξηθούν σημαντικά αν αναπτυχθεί υπερσπληνισμός. Η σπληνεκτομή ενδείκνυται σ' αυτές τις περιπτώσεις και μειώνει τις ανάγκες του ασθενούς σε αίμα και αυξάνει τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των μεταγγίσεων. Πριν τη σπληνεκτομή απαιτείται ο εμβολιασμός του ασθενούς για πενυμονιόκοκκο, αιμόφιλο ινφλουένζας και μηνιγγιτιδόκοκκο. Μετά την επέμβαση χορηγείται προφυλακτικά πενικιλίνη V, 250 mg, δύο φορές την ημέρα, εφ' όρου ζωής.

Όπως έχει ήδη αναφερθεί, οι μεταγγίσεις μπορεί να οδηγήσουν σε υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο. Η φερριτίνη ορού, η μέτρηση του σιδήρου που υπάρχει σε ηπατικό ιστό που λαμβάνεται με βιοψία, η μέτρηση της ποσότητας σιδήρου που αποβάλλεται με τα ούρα μετά από μια συγκεκριμένη δόση δεσφεριοξαμίνης και η μαγνητική τομογραφία ήπατος είναι χρήσιμα στον υπολογισμό των αποθηκών σιδήρου του οργανισμού. Η αποσιδήρωση γίνεται με τη χορήγηση δεσφεριοξαμίνης. Η δεσφεριοξαμίνη χορηγείται υποδορίως ή ενδοφλέβια. Η

καθημερινή δόση είναι 2-6gr και χορηγείται στάγδην σε διάρκεια 8-10 ωρών, 5-6 φορές την εβδομάδα. Η ακριβής δόση πρέπει να εξατομικεύεται. Αυξημένη δόση δεσφεριοξαμίνης μπορεί να προκαλέσει αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου. Παρόλα αυτά η καρδιοπάθεια που προκαλείται από την εναπόθεση σιδήρου, δεν είναι πάντα αναστρέψιμη. Γι' αυτό η αποσιδήρωση πρέπει να αρχίζει στην παιδική ηλικία, όταν αρχίζουν να αυξάνουν οι αποθήκες σιδήρου του οργανισμού και η φερριτίνη του ορού αυξηθεί > 1000 μg/L.Σύντομα αναμένεται η κυκλοφορία σκευάσματος p.os.

Χαμηλές δόσεις βιταμίνης C, της τάξεως των 100 mg την ημέρα, βοηθούν την απέκκριση σιδήρου και είναι καλό να χορηγούνται.

Οριστική θεραπεία της μείζονος β-θαλασσαιμίας μπορεί να επιτευχθεί με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Οι καλύτεροι υποψήφιοι για μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι ασθενείς παιδικής ηλικίας που έχουν υποστεί λίγες μεταγγίσεις. Η επιτυχία της μεταμόσχευσης μυελού των οστών, φτάνει το 95% σε παιδιά χωρίς ηπατική νόσο.

Δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο και ίσως χρησιμοποιηθούν στο μέλλον. Η πρώτη περιλαμβάνει τη χορήγηση υδροξυουρίας και ερυθροποιητίνης. Έχει δειχθεί ότι τα δύο αυτά φάρμακα μπορούν να αυξήσουν το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης ασθενών με μείζονα β-θαλασσαιμία. Η δεύτερη θεραπεία που βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο είναι η γονιδική θεραπεία.¹⁸

3.7. ΕΤΕΡΟΖΥΓΗ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΑ Ή ΕΛΑΣΣΩΝ ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΑ

(ΣΤΙΓΜΑ β⁰ – β⁺ ΕΤΕΡΟΖΥΓΗ)

Πρόκειται, γενικά, για μια ασυμπτωματική β-θαλασσαιμική ανωμαλία, στην οποία η αναιμία είναι ελάχιστη ή και πλήρως απύσασ, αν και η μορφολογία των ερυθροκυττάρων του περιφερικού αίματος δεν είναι φυσιολογική. Στην κατηγορία αυτή ανήκουν τρεις καταστάσεις, οι οποίες κλινικά και αιματολογικά είναι δυσδιάκριτες, εκτός από την ετερόζυγη Hb Lepore, η οποία ανιχνεύεται ηλεκτροφορητικά, κινούμενη στο μέσο της απόστασης μεταξύ HbA και HbA₂. Στην Ελλάδα η περίπτωση Hb Lepore ανιχνεύτηκε στην Πύλο. Το συνηθέστερο σύνδρομο ελάσσονος θαλασσαιμίας είναι η ετερόζυγη β⁰ ή β⁺-θαλασσαιμία., που ονομάζεται και στίγμα β-θαλασσαιμίας (Μεσογειακής αναιμίας). Προκαλείται από το συνδυασμό ενός φυσιολογικού β-γονιδίου και ενός β⁰ ή β⁺ - γονιδίου. Λόγω της παρουσίας ενός φυσιολογικού β-γονιδίου, η συνολική παραγωγή β-αλυσίδων είναι μειωμένη (αλλά όχι μηδενική), με αποτέλεσμα να συντίθεται λιγότερη HbA, ενώ οι αντίστοιχες α-αλυσίδες, που μένουν αδέσμευτες, απομακρύνονται από το κύτταρο με διάφορους μηχανισμούς. Ως αποτέλεσμα της πιο πάνω ανωμαλίας, τα ερυθροκύτταρα είναι μικρότερου μεγέθους και περιέχουν λιγότερη αιμοσφαιρίνη (υπόχρωμα), συγκριτικά με τα φυσιολογικά. Ο μυελός των οστών, στην προσπάθειά του να αντισταθμίσει το έλλειμμα της αιμοσφαιρίνης, παράγει περισσότερα ερυθροκύτταρα, από τα οποία μερικά προσλαμβάνουν και ανώμαλο σχήμα.

Συμπερασματικά, πρόκειται για διαταραχή της σύνθεσης της μίας από τις δύο β-αλυσίδες. Κλινικά, δεν υπάρχουν διακριτά χαρακτηριστικά ανάμεσα στους δύο γονότυπους και η διαφοροποίηση γίνεται μόνο με ειδική ανάλυση του DNA (εάν είναι αναγκαίο). Η ηλεκτροφόρηση θα δείξει αυξημένη HbA₂, έως και 8%.¹ Η ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία είναι συνήθως ασυμπτωματική. Μικρός αριθμός ατόμων έχει ήπια αναιμία με ελαφρό ίκτερο και μικρή σπληνική διόγκωση. Σοβαρή επιδείνωση της αναιμίας μπορεί να προκύψει κατά τη διάρκεια λοιμώξεων ή εγκυμοσύνης.¹¹

Ε ρ γ α σ τ η ρ ι α κ ά ε υ ρ ή μ α τ α : η νόσος πρέπει να διαφοροδιαγνωσθεί από τη σιδηροπενική αναιμία. Σε σύγκριση με τη σιδηροπενική αναιμία, η ελάσσων β-θαλασσαιμία παρουσιάζεται με μεγαλύτερη μικροκυττάρωση για ίδιο αιματοκρίτη. Ο MCH είναι φυσιολογικός. Στο αίμα ασθενών με ελάσσωνα β-θαλασσαιμία μπορεί να βρεθούν στοχοκύτταρα, βασεόφιλη στίξη ερυθρών καθώς και κύτταρα με σχήμα πούρου. Τα δικτυοερυθροκύτταρα είναι φυσιολογικά. Ο σίδηρος ορού είναι φυσιολογικός εκτός αν συνυπάρχει σιδηροπενική αναιμία. Ο χρόνος ζωής των ερυθρών είναι λίγο ελαττωμένος.

Στην ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης παρατηρείται αύξηση της HbA₂ σε επίπεδα 5% και μικρή αύξηση της HbF. Η αύξηση της HbA₂ είναι χρήσιμο διαφοροδιαγνωστικό στοιχείο, αφού είναι μειωμένη στη σιδηροπενική αναιμία, αλλά και στην ελάσσονα α-θαλασσαιμία. Όταν συνυπάρχει ελάσσων β-θαλασσαιμία και ιδιοπενική αναιμία, η HbA₂ είναι φυσιολογική.¹⁷

Η σημασία της συσχέτισης των ερυθροκυττάρων δεικτών MCV και RDW στον πληθυσμιακό έλεγχο ασθενών για ετερόζυγη β-Μεσογειακή Αναιμία και σιδηροπενική αναιμία είναι μεγάλη.

Δύο κύριες αιτίες μικροκυτταρικής υπόχρωμης αναιμίας είναι η έλλειψη σιδήρου και η β ετερόζυγη θαλασσαιμία. Διάφορες μέθοδοι έχουν προταθεί στο παρελθόν, με σκοπό τη διαφορική διάγνωση αυτών των δύο παθολογικών νόσων. Σκοπός της μελέτης ήταν να αξιολογήσουμε τη χρησιμότητα της σχέσης MCV- RDW στο διαχωρισμό της ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας από τη σιδηροπενική αναιμία. Επί συνόλου 5200 δειγμάτων αίματος που ελήφθησαν από εσωτερικούς και εξωτερικούς ασθενείς του Περιφερειακού Γενικού Νοσοκομείου Νοσημάτων Θώρακος "Η Σωτηρία" (ΠΓΝΝΘΑ), 192 περιπτώσεις συμπεριελήφθησαν στη μελέτη μας, θέτοντας ως όριο διαχωρισμού το MCV < 72 FL και το MCH < 27 PG. Ο περαιτέρω λεπτομερής έλεγχος που ακολούθησε (ηλεκτοφόρηση αιμοσφαιρίνης, σίδηρος ορού, φερριτίνη, ΔΕΚ) ανέδειξε 146 περιπτώσεις ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας (76,04%) και 46 ψευδώς θετικές περιπτώσεις (23,96%). Το συνολικό ποσοστό ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας στο υλικό μας ήταν 2,81% συγκρινόμενο με εκείνο της διεθνούς βιβλιογραφίας. Ο συσχετισμός του MCV και του RDW αξιολογήθηκε σε αυτές τις δύο ομάδες. Το MCV συσχετιζόμενο με το RDW αποτελεί ένα αξιόπιστο κριτήριο αδρού διαχωρισμού αυτών των δύο παθολογικών οντοτήτων.²¹

Θ ε ρ α π ε ί α: Δεν απαιτείται καμιά θεραπευτική αντιμετώπιση. Λόγω του κινδύνου γέννησης ατόμων με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία επί γάμου μεταξύ φορέων της νόσου είναι επιτακτική ανάγκη η τέλεση οικογενειακής μελέτης και η χορήγηση γενετικών συμβουλών (ενημέωση και σύσταση για την ανάγκη τέλεσης προγεννητικής διάγνωσης νωρίς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης).¹⁸

Τελειώνοντας την περιγραφή της ετερόζυγης β-μεσογειακής αναιμίας, θα πρέπει να τονισθεί ότι τα άτομα με το στίγμα της διαταραχής (υψηλό ποσοστό στην Ελλάδα) δεν εμφανίζουν κανένα πρόβλημα υγείας. Η γενετική ανωμαλία που φέρουν δε διορθώνεται και δεν εξαλείφεται, ενώ ενδέχεται να τη μεταβιβάσουν στους απογόνους τους, σύμφωνα με τους νόμους του Mendel.

3.7.1. Ελάχιστη μεσογειακή αναιμία (σιωπηλός γόνος β- θαλασσαιμίας)

Περιγράφει έναν τύπο β-θαλασσαιμίας στον οποίο δεν ανιχνεύονται κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα. Συνήθως ανακαλύπτεται τυχαία κατά τη διάρκεια μελέτης οικογενειακού ιστορικού. Τα αποτελέσματα της ηλεκτροφόρησης, ο αριθμός και η μορφολογία των ερυθροκυττάρων είναι φυσιολογικά. Για την ανίχνευση της διαταραχής θα πρέπει να γίνει μελέτη της σύνθεσης των αλυσίδων (ελαφρά μείωση παραγωγής της β-αλυσίδας).

3.7.2. Διάγνωση ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας (στίγμα)

Στις σοβαρές θαλασσαιμίες, τα χατακτηριστικά κλινικά σημεία και συμπτώματα, αλλά και η μορφολογική εικόνα των ερυθροκυττάρων δεν είναι δυνατό να δημιουργήσουν σύγχυση με τη σιδηροπενική αναιμία. Όταν όμως η μικροκυττάρωση είναι το πρώτο εύρημα που ανιχνεύεται, χωρίς να υπάρχουν άλλα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά, η πρώτη πιθανή διάγνωση οφείλει να είναι η σιδηροπενική αναιμία, λόγω της μεγάλης συχνότητάς της.¹

Οι εξετάσεις που πραγματοποιούνται για τη διάγνωση της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας είναι οι εξής:

1. Γενική αίματος:

Συνήθως δείχνει ελάττωση του MCV και του MCH. Μπορεί να είναι φυσιολογική ή να δείξει ελαφρά αναιμία.

2. Μορφολογία ερυθρών:

Είναι χαρακτηριστική στην ετερόζυγη β-θαλασσαιμία. Υπάρχουν και περιπτώσεις χωρίς παθολογική μορφολογία ερυθρών όπως επίσης και η περίπτωση της σιδηροπενικής αναιμίας στην οποία οι αλλοιώσεις μοιάζουν.

3. Οσμωτική αντίσταση ερυθρών:

Τα παθολογικά ερυθρά παρουσιάζουν αυξημένη οσμωτική αντίσταση. Παλαιότερα, η μέθοδος εφαρμοζόταν ως screening test, ενώ σήμερα τείνει να εκλείψει.

4. Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης:

Σήμερα είναι η καλύτερη εξέταση και στις περιπτώσεις ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας δείχνει αύξηση του ποσού της HbA₂ και μερικές φορές της HbF.

5. Βιοσύνθεση αιμοσφαιρίνης:

Εφαρμόζεται σε αμφίβολες περιπτώσεις, όταν το ποσό της HbA₂ δε βρεθεί ξεκάθαρα παθολογικό (οριακές τιμές). Στην εξέταση αυτή υπολογίζεται ο λόγος: β-αλυσίδες / α-αλυσίδες. Φυσιολογικά, ο λόγος αυτός είναι περίπου ίσος με 1. Αν ο λόγος βρεθεί ίσος με 0,5 ή 0,6, τότε πρόκειται για ετερόζυγη β-θαλασσαιμία, ενώ αν βρεθεί ίσος με 0,2 για ομόζυγη.

6. Ανάλυση DNA:

Εφαρμόζεται μόνο σε ερευνητικό επίπεδο. Σημειώνεται ότι η πρώτη και τέταρτη μέθοδος αποτελούν εξετάσεις ρουτίνας, οι οποίες αρκούν για να θέσουν τη διάγνωση στο μεγαλύτερο ποσοστό περιπτώσεων. Οι εξετάσεις αυτές αρκούν για ένα φυσιολογικό άτομο το οποίο θέλει να γνωρίζει αν έχει στίγμα.

Η πέμπτη και έκτη μέθοδος δε συμπεριλαμβάνονται στις εξετάσεις ρουτίνας, αλλά θέτουν τη διάγνωση με απόλυτη βεβαιότητα. Οι εξετάσεις αυτές πραγματοποιούνται κυρίως στις περιπτώσεις που ο σύντροφος του εξεταζόμενου ατόμου είναι ετερόζυγος έτσι ώστε να αποκλεισθεί η πιθανότητα γέννησης ομόζυγου παιδιού.

Παρατήρηση:

Υπάρχει ο λεγόμενος "σιωπηλός γόνος β-θαλασσαιμίας". Στους φορείς αυτού του γόνου οι εξετάσεις ρουτίνας (1-4) είναι φυσιολογικές και η διάγνωση τίθεται μόνο με βιοσύνθεση αιμοσφαιρίνης και ανάλυση DNA. Συνεπώς ο φορέας ενός σιωπηλού γόνου διαφεύγει της εξέτασης ρουτίνας.⁸

3.8. ΕΝΔΙΑΜΕΣΗ Β-ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΑ

Όπως προκύπτει και από την ονομασία, η ομάδα αυτή των θαλασσαιμιών περιλαμβάνει β-θαλασσαιμίες με ηπιότερη μορφή από τη μείζονα αλλά με πολύ σοβαρότερη από την ελάσσονα θαλασσαιμία. Οι τύποι αυτής της ομάδας είναι πολλοί, με μεγάλη κλινική, αλλά κυρίως εργαστηριακή ετερογένεια, ως αποτέλεσμα ποικίλων γενετικών διαταραχών.

Στην ενδιάμεση θαλασσαιμία, τα γονίδια έχουν επηρεαστεί λιγότερο και η βλάβη της σύνθεσης των β-αλυσίδων είναι μικρότερη από την αντίστοιχη της μείζονος β-θαλασσαιμίας. Πιθανώς, κάποιος άλλος παράγοντας θα πρέπει να καλύπτει την απουσία των β-αλυσίδων.¹

Οι ασθενείς εμφανίζουν μετρίου βαθμού αναιμία, σπληνομεγαλία και παρά την έλλειψη μεταγγίσεων δεν εμφανίζουν σημαντικές σκελετικές ανωμαλίες. Οι γενετικοί μηχανισμοί που μετριάζουν τη βαρύτητα του β θαλ. γόνου είναι η αυξημένη παραγωγή γ αλυσίδας (λιγότερες α-αλυσίδες βρίσκονται σε περίσσεια) ή η ταυτόχρονη παρουσία α θαλασ. Επίσης, συμμετέχει και η σχετική επάρκεια των ενδοκυτταρίων πρωτεολυτικών μηχανισμών με αποτέλεσμα την απομάκρυνση της α-αλυσίδας. Η ενδιάμεση μεσ. αναιμία συνοδεύεται όχι σπάνια από ποικίλης βαρύτητας επιπλοκές όπως: έλλειψη φυλλικού οξέος, υπερουριχαιμία (από την καταστροφή των ερυθροποιητικών κυττάρων), χολολιθίαση, αιμοσιδήρωση, υπερσπληνισμό, λοιμώξεις, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, έλκη κνημών, εξωμυελική ερυθροποίηση και μυελική απλασία (απλαστικές κρίσεις).¹¹

Οι ασθενείς αυτοί καταφέρνουν να διατηρούν ένα επίπεδο αιμοσφαιρίνης 6-7 gr/dl χωρίς μεταγγίσεις και έχουν καλύτερη πρόγνωση σε σχέση με τους έχοντες μείζονα β – θαλασσαιμία. Οι ασθενείς αυτοί έχουν μεγάλα ποσά HbA₂, σημαντικά ποσά HbF και ποικίλα ποσά HbA. Συχνά παρουσιάζουν μεγάλη αύξηση του σιδήρου στον οργανισμό και δευτεροπαθή αιμοχρωμάτωση, λόγω της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το πεπτικό σύστημα. Η αιμοχρωμάτωση μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχές των ενδοκρινών αδένων και της καρδιάς. Λόγω της διεύρυνσης του μυελού των οστών εμφανίζεται οστεοπόρωση και μορφή αρθρίτιδας. Μπορεί επίσης να παρατηρηθεί συμπίεση του νωτιαίου μυελού και παραπληγία λόγω διεύρυνσης του μυελού των σπονδύλων κι δημιουργία εξωμυελικής αιμόλυσης. Με τοπική ακτινοβολία μπορεί να αποφευχθεί αυτή η κατάσταση. Αν παρατηρηθεί υπερσπληνισμός απαιτείται σπληνεκτομή. Οι μεταγγίσεις αίματος, αν και δεν είναι απολύτως αναγκαίες, μπορεί να προφυλάξουν τον ασθενή από τις δυσάρεστες αυτές καταστάσεις.

Από γενετικής άποψης, η ενδιάμεση θαλασσαιμία οφείλεται σε διάφορες διαταραχές των γονιδίων που ελέγχουν τη σύνθεση των β-αλυσίδων, με αποτέλεσμα τη μείωση της έκφρασης των γονιδίων κατά 50-100%.¹⁸

Η βαρύτητα της κλινικής εικόνας της β-θαλασσαιμίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την περίσσεια των α-αλυσίδων. Η ετερόζυγη β-θαλασσαιμία είναι συνήθως ασυμπτωματική. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις που χαρακτηρίζονται ως ετερόζυγος β-θαλασσαιμία και έχουν φαινοτυπικό χαρακτήρα ενδιάμεσης θαλασσαιμίας. Σε αυτές τις περιπτώσεις πρέπει να αναζητηθεί μία επιπρόσθετη διαταραχή της αιμοποίησης. Περιγράφονται δύο περιπτώσεις ασθενών οι οποίοι προσήλθαν για διερεύνηση ικτέρου. Από την κλινική εξέταση διαπιστώθηκε σπληνομεγαλία ενώ από τον εργαστηριακό έλεγχο ανευρέθησαν: αναιμία με μορφολογικές αλλοιώσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων συμβατές με θαλασσαιμία, έμμεση υπερχολερρυθριναιμία και άυξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης F. Η χαρτογράφηση των γονιδίων της σφαιρίνης αποκάλυψε ότι οι ασθενείς ήταν διπλοί ετεροζυγώτες β-θαλασσαιμίας και τριπλασιασμού του α-γονιδίου της σφαιρίνης (triplicated-α ή γονότυπος ααα/αα). Συμπερασματικά, σε ασθενείς με ετερόζυγη β-θαλασσαιμία, η παρουσία χρόνιου αιμολυτικού συνδρόμου πρέπει να εγείρει την υποψία υπερπαραγωγής α-αλυσίδων λόγω τριπλασιασμού του α-γονιδίου της σφαιρίνης. Ο έλεγχος για τον τριπλασιασμό του α-γονιδίου προφυλάσσει από περιττές εξετάσεις για τη διερεύνηση της αναιμίας στα άτομα αυτά.²²

Η θεραπεία αυτού του κλινικού τύπου είναι περισσότερο υποστηρικτική παρά συμπτωματική, αφού οι πλείστοι των ασθενών διανύουν μια φυσιολογική ζωή.¹

3.8.1. Η καρδιά στην ενδιάμεση Μεσογειακή Αναιμία

Οι καρδιολογικές επιπλοκές αποτελούν την πρωταρχική αιτία θνητότητας των ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία, αντιπροσωπεύοντας το 71% των αιτίων θανάτου σε μια μεγάλη σειρά 1146 ασθενών. Ένας συνεχώς αυξανόμενος αριθμός μελετών έχουν περιγράψει διαφορετικές πτυχές της καρδιακής νόσου σε ασθενείς με τη μείζονα μορφή της β-μεσογειακής αναιμίας, η οποία χαρακτηρίζεται από διαταραχή της λειτουργικότητας κυρίως της αριστερής αλλά και της δεξιάς κοιλίας, με τελική κατάληξη την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας. Η καρδιακή βλάβη πιστεύεται ότι προκαλείται πρωταρχικά από την υπερφόρτωση του μυοκαρδίου σε σίδηρο, αποτέλεσμα των τακτικών μεταγγίσεων, ενώ πιθανή θεωρείται και η συμμετοχή άλλων παθογενετικών μηχανισμών, όπως οι ιογενείς λοιμώξεις του μυοκαρδίου και οι γενετικά καθορισμένες διαταραχές αντιοξειδωτικών παραγόντων.

Το 10-20% των ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία εμφανίζουν μια ηπιότερη κλινική μορφή της νόσου, την ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία (EMA). Η EMA χαρακτηρίζεται από λιγότερο σοβαρή αναιμία, η οποία επιτρέπει την επιβίωση χωρίς μεταγγίσεις, καθυστερημένη εμφάνιση των κλινικών εκδηλώσεων και μακρά επιβίωση των ασθενών. Παρά το γεγονός ότι και οι δύο μορφές της νόσου μοιράζονται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς, η EMA

παρουσιάζει αρκετές ιδιαιτερότητες, οι οποίες τη διαφοροποιούν από τη μείζονα μορφή, επιβάλλοντας την ξεχωριστή ερευνητική προσέγγισή της. Πιο συγκεκριμένα ο σημαντικά ηπιότερος κλινικός φαινότυπος της EMA οδηγεί σε πιο συντηρητική θεραπευτική αντιμετώπιση, με αποφυγή των συστηματικών μεταγγίσεων. Το αποτέλεσμα αυτής της προσέγγισης είναι η χρόνια διατήρηση ενός χαμηλότερου επιπέδου αιμοσφαιρίνης, σε σχέση με τους συστηματικά μεταγγιζόμενους ασθενείς. Αυτό, με τη σειρά του, οδηγεί σε αποφυγή της υπερφόρτωσης σε σίδηρο, αλλά και διαφορετική ποιοτική σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, με υψηλά ποσοστά αιμοσφαιρίνης F. Παράλληλα, η αυξημένη επιβίωση των ασθενών επιτρέπει θεωρητικά την ανάπτυξη επιπλοκών οι οποίες δεν προλαβαίνουν να εμφανιστούν στους μείζονες ασθενείς.

Μια πρώτη εικόνα της καρδιάς στην EMA προέκυψε από την καρδιολογική μελέτη μιας σειράς 7 μη μεταγγιζόμενων ασθενών με EMA και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, μέσης ηλικίας 37 ετών. Οι ασθενείς μελετήθηκαν υπερηχογραφικά και με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό. Όλοι οι ασθενείς βρέθηκαν να έχουν σοβαρή πνευμονική υπέρταση, με μέση τιμή συστολικής πίεσης στην πνευμονική αρτηρία 74 mmHg και παράλληλα, φυσιολογική συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας.

Τα ευρήματα αυτά οδήγησαν στη συστηματική μελέτη μιας μεγάλης σειράς 110 ασθενών με EMA, μέσης ηλικίας 32,5 ετών. Κανένας από τους ασθενείς αυτούς δεν μεταγγιζόταν συστηματικά. Οι μέσες τιμές αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης ήταν $9,1 \pm 1,1$ g/dl και 1657 ± 1477 ng/ml, αντίστοιχα. Τα κλινικά, ηλεκτροκαρδιογραφικά, ακτινογραφικά και υπερηχοκαρδιογραφικά ευρήματα των ασθενών αυτών συγκρίθηκαν με αυτά 74 υγιών ατόμων. Έξι από τους 110 ασθενείς (5,4%) βρίσκονταν σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια κατά το χρόνο της μελέτης και 9 (8,1%) είχαν ιστορικό οξείας περικαρδίτιδας. Υπερηχοκαρδιογραφικά, οι ασθενείς παρουσίαζαν διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων και αύξηση της μάζας της αριστερής κοιλίας. Όλοι οι ασθενείς, περιλαμβανομένων και αυτών σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, είχαν φυσιολογική συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας (κλάσμα βράχυνσης $43 \pm 5\%$) και ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα καρδιακής παροχής ($9.34 \pm 2,28$ l/min). Το 59.1% των ασθενών παρουσίαζαν υπερηχογραφικά πνευμονική υπέρταση. Η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας συσχετιζόταν θετικά με την ηλικία και την καρδιακή παροχή. Επιπλέον, πάχυνση του περικαρδίου, με ή χωρίς συλλογή υγρού ανευρέθηκε στο 34,5% των ασθενών, ενώ η μελέτη των καρδιακών βαλβίδων, ανέδειξε πάχυνση των γλωχίνων (48,1%). Οι 6 ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια υποβλήθηκαν σε δεξιό καρδιακό καθετηριασμό, ο οποίος ανέδειξε την παρουσία σοβαρής πνευμονικής υπέρτασης και υψηλών πνευμονικών αντιστάσεων σε όλους τους ασθενείς, με φυσιολογική πίεση ενσφήνωσης πνευμονικών τριχοειδών. Από τις δύο ανωτέρω μελέτες έγινε σαφές ότι η πνευμονική υπέρταση αποτελεί την κύρια αιτία

καρδιακής ανεπάρκειας στην EMA ενώ σε αντίθεση με τη μείζονα μορφή, η συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας παραμένει φυσιολογική.

Μια πρόσφατη μελέτη του remodeling και της λειτουργικότητας της αριστερής κοιλίας στην EMA επιβεβαίωσε τα ανωτέρω ευρήματα. Στη μελέτη αυτή, 24 ασυμπτωματικοί ασθενείς με EMA συγκρίθηκαν υπερηχοκαρδιογραφικά με 80 ασθενείς με μείζονα μεσογειακή αναιμία και 65 υγιείς μάρτυρες. Οι ασθενείς με EMA χαρακτηρίζονταν από μεγαλύτερη διάταση και υπερτροφία της αριστερής κοιλίας και υψηλότερα επίπεδα καρδιακής παροχής σε σχέση με τους μείζονες ασθενείς. Παράλληλα, οι ασθενείς με EMA είχαν φυσιολογική συσταλτικότητα της αριστερής κοιλίας ενώ οι μείζονες ασθενείς παρουσίαζαν μειωμένα κλάσματα βράχυνσης και εξώθησης.

Η παθοφυσιολογία της καρδιακής βλάβης στην EMA περιλαμβάνει δύο κύριους παράγοντες, την υψηλή καρδιακή παροχή και τις αυξημένες πνευμονικές αντιστάσεις. Ο κοινός παρονομαστής και για τους δύο αυτούς παράγοντες φαίνεται να είναι η χρόνια ιστική υποξία, προϊόν της χρόνιας αναιμίας.

Τα υψηλά επίπεδα καρδιακής παροχής αποτελούν αντιρροπιστικό μηχανισμό για την αντιμετώπιση της παρατεταμένης ιστικής υποξίας, η οποία προκαλείται από τη χρόνια αναιμία και την παρουσία υψηλών επιπέδων αιμοσφαιρίνης F στους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς. Παράλληλα, η επέκταση του μυελού των οστών και η ανάπτυξη εξωμυελικής αιμοποίησης για την αντιρρόπηση της χρόνιας αναιμίας, οδηγούν σε εκτεταμένα περιφερικά shunts, τα οποία, μαζί με τη συνυπάρχουσα ηπατική βλάβη, συμβάλλουν σημαντικά στην αύξηση των επιπέδων της καρδιακής παροχής.

Η αύξηση των αντιστάσεων στην πνευμονική κυκλοφορία είναι επίσης πολυπαραγοντική. Η χρόνια αιμόλυση είναι γνωστό ότι οδηγεί σε μείωση του NO, του βασικού αγγειοδιασταλτικού παράγοντα του ενδοθηλίου, οδηγώντας έτσι σε αγγειοσύσπαση και άυξηση των αντιστάσεων. Παράλληλα, η β-μεσογειακή αναιμία έχει συσχετιστεί με την παρουσία υπερπηκτικότητας, η οποία επιδεινώνεται σημαντικά από την απουσία μεταγγίσεων και η οποία οδηγεί σε θρομβοεμβολικά επεισόδια στην πνευμονική κυκλοφορία. Άλλοι παράγοντες οι οποίοι συσχετίζονται με τη διαταραχή της πνευμονικής κυκλοφορίας είναι οι περιοριστικές βλάβες του θωρακικού κλωβού από την εξωμυελική αιμοποίηση, η μηχανική βλάβη του ενδοθηλίου από την αυξημένη καρδιακή παροχή, οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού και τέλος η συχνή ανεύρεση αλλοιώσεων του ελαστικού ιστού. Οι αλλοιώσεις του ελαστικού ιστού, ειδικότερα, παρατηρούνται στην πλειοψηφία των ασθενών με EMA ηλικίας > 30 ετών και πιθανότατα συσχετίζονται και με τη συχνή ανεύρεση ασβεστιώσεων και βαλβιδικών βλαβών στους ασθενείς αυτούς.¹⁹

3.9. ΑΛΛΟΙ ΤΥΠΟΙ ΘΑΛΑΣΣΑΝΑΙΜΙΩΝ

3.9.1. Μεικτή ετεροζυγωτία δρεπανοκυτταρικού και β-θαλασσαιμικού γονυλλίου (Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία)

Στην Ιταλία, την Ελλάδα, αλλά και την Αφρική, το Λίβανο κ.λ., παρατηρείται μορφή συγγενούς αιμολυτικής αναιμίας που μοιάζει κλινικά με τη δρεπανοκυτταρική αναιμία από άποψη επώδυνων κρίσεων, αλλά παρουσιάζει τα ακόλουθα αιματολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία πείθουν ότι πρόκειται για μεικτή ετεροζυγωτία γονυλλίου S και θαλασσαιμικού γονυλλίου.

α. Από άποψη οικογενειακού ιστορικού ο ένας γονέας έχει ένα δρεπανοκυτταρικό γονύλλιο και ο άλλος ένα θαλασσαιμικό.

β. Υπάρχουν οι θαλασσαιμικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων, οι οποίες ελλείπουν σε ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbS/HbS).

γ. Η δοκιμασία δρεπάνωσης είναι θετική.

δ. Ηλεκτροφορητικά σε αντίθεση με την (ομόζυγη) δρεπανοκυτταρική αναιμία στην οποία υπάρχει, όπως ειπώθηκε, μόνο (HbS και λίγη HbF), υπάρχει HbS περίπου 70%, HbA περίπου 20%, λίγη HbF και σαφώς αυξημένη HbA₂, η οποία είναι το χαρακτηριστικό της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας. Αν το β-θαλασσαιμικό γονύλλιο είναι β⁰ και όχι β⁺, τότε η HbA ελλείπει τελείως οπότε διάκριση από τη δρεπανοκυτταρική αναιμία γίνεται από την αυξημένη HbA₂.

Η νόσος εξελίσσεται ηπιότερα από τη δρεπανοκυτταρική αναιμία και τη νόσο Cooley και μερικοί ασθενείς φτάνουν σε μεγάλη ηλικία.

3.9.2. δ-β θαλασσαιμία

Δικαιούται κανείς να μιλή για ομόζυγη δβ-θαλασσαιμία, για θαλασσαιμικά άτομα με επικράτηση της HbF (α₂γ₂) χωρίς HbA και HbA₂, ευρήματα που αποδεικνύουν έλλειψη β- και δ-αλυσίδας.⁹

3.9.3. γδβ, γ και δ-θαλασσαιμίες

Οι κληρονομικές εναλλαγές του συμπλέγματος γονιδίων των γ και δ-αλυσίδας και οι συνδυασμοί των γονιδίων της γ, δ και β-θαλασσαιμίας προκαλούν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών, που όμως δεν είναι τόσο συχνές όσο και τα α και β-θαλασσαιμικά σύνδρομα.

Οι γδβ-θαλασσαιμίες είναι σπάνιες και δεν έχουν βρεθεί σε ομόζυγη μορφή. Στα ετερόζυγα νεογνά, η κατάσταση συνήθως συνοδεύεται από αιμολυτική αναιμία, με υποχρωμία,

μικροκυττάρωση και ίκτερο, η οποία οφείλεται στην ελλειμματική σύνθεση των γ -αλυσίδων. Η αιμολυτική αυτή αναιμία παραμένει για λίγους μήνες. Οι ενήλικες ετεροζυγώτες έχουν παρόμοια εικόμα με τους ομοζυγώτες της β -θαλασσαιμίας (εκτός από τα επίπεδα της HbA και της HbF που είναι φυσιολογικά).

Οι γ -θαλασσαιμίες έχουν περιγραφεί μόνο σε μεμονωμένες περοπτώσεις και συνήθως αναγνωρίζονται από την ανώμαλη αναλογία των $^G\gamma$ με τις $^A\gamma$ -αλυσίδες σφαιρίνης. Κλινικά, πρόκειται για ασυμπτωματική διαταραχή.

Στις σπάνιες ομόζυγες και ετερόζυγες δ -θαλασσαιμίες, τα επίπεδα της HbA₂, είναι μηδενικά ή ελάχιστα, αντίστοιχα. Κλινικές ή αιματολογικές ανωμαλίες εκλείπουν.¹

3.10. ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΕΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Πρόκειται για μικρή ομάδα σπάνιων νοσημάτων στα οποία παρατηρείται και ποσοτική και ποιοτική διαταραχή της αιμοσφαιρίνης. Τα νοσήματα αυτά έχουν κλινική εικόνα θαλασσαιμίας και παράγουν ελαττωμένα ποσά αιμοσφαιρίνης με δομικές ανωμαλίες.

3.10.1. Τύπου Lepore

Στην κατάσταση αυτή, ενώ εκφράζεται ως θαλασσαιμία, συνυπάρχει ένα παθολογικό μόριο (Hb- Lepore).

Κατά τη μείωση δημιουργείται χιασματυπία μεταξύ των δύο ενδέκατων χρωμοσωμάτων με αποτέλεσμα ανώμαλη ανταλλαγή γενετικού υλικού.

Έτσι δημιουργείται δύο γονίδια:

- γονίδιο anti-Lepore

- γονίδιο Lepore: Είναι βραχύτερο του φυσιολογικού και φέρει τις περιοχές Gγ, Aγ και μία υβριδική περιοχή δβ (από συγχώνευση των γονιδίων δ και β). Το γονίδιο αυτό είναι προβληματικό διότι: α) βρίσκεται υπό τον έλεγχο του promoter της δ-αλυσίδας, ο οποίος δεν είναι ισχυρός κι έτσι τα παραγόμενα ποσά της Hb- Lepore είναι ελαττωμένα και β) το προϊόν του γονιδίου αυτού είναι υβριδικό με αποτέλεσμα η β-αλυσίδα που υπάρχει σ' αυτό να είναι ελλιπής. Έτσι, στα άτομα αυτά υπάρχει ένα μη λειτουργικό β-γονίδιο και γι' αυτό, η κατάσταση μοιάζει με την β⁺ θαλασσαιμία. Εάν από δύο γονείς που φέρουν το γονίδιο Lepore γεννηθεί ομόζυγο παιδί, τότε προκύπτει ομόζυγη θαλασσαιμία (πολύ σπάνια κατάσταση). Συνηθέστερη περίπτωση είναι η ύπαρξη ενός γονιδίου Lepore και ενός β⁰ ή β⁺, οπότε το άτομο πάσχει από βαριά ομόζυγη μεσογειακή αναιμία και χρειάζεται μεταγγίσεις. Η διαφορά από την κλασική β-θαλασσαιμία είναι ότι τα άτομα φέρουν υψηλότερα ποσά HbF (διότι τα γ-γονίδια λειτουργούν φυσιολογικά και υποκαθιστούν την έλλειψη β-αλυσίδων). Επίσης, παρατηρείται μεγάλη ελάττωση της HbA₂ επειδή δεν παράγονται καθόλου δ-αλυσίδες (στην ομόζυγη μορφή HbA₂ απουσιάζει).

Το συμπέρασμα που εξάγεται από τα παραπάνω είναι ότι η διάγνωση της ετερόζυγης μεσογειακής αναιμίας είναι δύσκολη διότι συγχέεται με τέτοιες περιπτώσεις αιμοσφαιρινοπάθειας Lepore.

Η Hb- Lepore στην ηλεκτροφόρηση πορεύεται όπως και η HbS, οπότε μπορεί να δημιουργηθεί σύγχυση στη διάγνωση (να εκλειφθεί ως ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία). Η διαφορά μεταξύ των δύο καταστάσεων είναι ότι τα ποσά της Hb- Lepore ποτέ δεν ξεπερνούν το 15%, ενώ η HbS στην ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία φτάνει το 40%. Εκτός αυτού, το

test δρεπανώσεως και άλλες δοκιμασίες θέτουν με μεγαλύτερη ακριβεια τη διάγνωση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Η μόνη περίπτωση κατά την οποία τα ποσά της HbS βρίσκονται στο 15%, στις περιπτώσεις δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι όταν το άτομο έχει μεταγγισθεί από ετεροζυγώτη S.

3.10.2. Τύπου Constant Spring

Η Hb- Constant Spring (Hb-CS) χαρακτηρίζεται από επιμήκυνση της α-αλυσίδας (170 αμινοξέα) με αποτέλεσμα αυτή να είναι πολύ ασταθής. Έτσι, οι α-αλυσίδες δε συνδέονται φυσιολογικά με τις β και γι' αυτό η Hb-CS καθιζάνει εντός του κυττάρου. Η κατάσταση η οποία μοιάζει κλινικά με την έλλειψη ενός α-γονιδίου (α₂-θαλασσαιμία), θεωρείται αντίστοιχη της αιμοσφαιρινοπάθειας Lepore στα α-γονίδια.

Η συνηθέστερη κατάσταση είναι η ύπαρξη 4 λειτουργικών α-γονιδίων, εκ των οποίων το ένα παράγει το 1% του φυσιολογικού ποσού αιμοσφαιρίνης, η οποία είναι Hb-CS. Η κατάσταση αυτή η οποία είναι σπάνια στην Ελλάδα, εμφανίζει ιδιαίτερο ενδιαφέρον σε χώρες της Ν.Α. Ασίας όπου τα περιστατικά στίγματος α-θαλασσαιμίας, με την οποία συγγέεται, είναι άφθονα.

Η Hb-CS ανιχνεύεται επίσης με ηλεκτροφόρηση⁸

3.10.3. Κληρονομική παραμονή HbF

Είναι μια ετερογενής ομάδα κληρονομικών ανωμαλιών, που χαρακτηρίζονται από τα αυξημένα επίπεδα της HbF στους ενήλικες και την απουσία των συνήθων κλινικών και αιματολογικών ευρημάτων των θαλασσαιμιών. Οφείλονται είτε σε έλλειψη είτε σε απενεργοποίηση του συμπλέγματος των β και δ-γονιδίων, με αποτέλεσμα την υπερλειτουργία του γ-γονιδίου, του οποίου η λειτουργία συνεχίζεται κατά τη μετεμβρυϊκή ζωή.¹

Η κατάσταση αυτή, η οποία αναφέρεται και ως HRFH (Hereditary Persistence of Fetal Hemoglobin), δεν κατατάσσεται στις θαλασσαιμικές αιμοσφαιρινοπάθειες. Στην οντότητα αυτή παρατηρείται συνεχής παραγωγή της HbF και στην ενήλικη ζωή, διότι, για αδιευκρίνιστους λόγους, ο promoter του γ-γονιδίου παραμένει λειτουργικός. Δεν υπάρχουν κλινικές επιπτώσεις παρά μόνο ελαφρά μετακίνηση της καμπύλης κορεμμού της αιμοσφαιρίνης προς τα αριστερά χωρίς ιδιαίτερες συνέπειες.

Η HRFH παρατηρείται με τις εξής μορφές:

1. Πανκυτταρική μορφή:

Σε αυτή τη μορφή η οποία χαρακτηρίζεται από απώλεια γενετικού υλικού της περιοχής που ρυθμίζει την καταστολή έκφρασης των γ-γονιδίων, όλα τα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν

αυξημένο ποσό HbF. Οι ομοζυγώτες αυτής της κατάστασης έχουν συνήθως ταυτόχρονη απώλεια το β-γονιδίου, οπότε ο τύπος της αιμοσφαιρίνης που φέρουν είναι αποκλειστικά HbF.

2. Ετεροκυτταρική μορφή:

Σε αυτή τη μορφή η αύξηση του ποσού της HbF (από 1% που είναι φυσιολογικά σε 2-3%) παρατηρείται μόνο σε μερικά ερυθροκύτταρα.

Γενικά, η ΗΡΡΗ έχει ιδιαίτερη σημασία διότι καθιστά δυσκολότερη τη διάγνωση της β-θαλασσαιμίας, στην οποία ούτως ή άλλως παρατηρείται αύξηση της HbF.⁸

Κεφάλαιο 4^ο

- *Εκτίμηση της κατάστασης του αρρώστου*
- *Προβλήματα του αρρώστου*
- *Σκοποί της φροντίδας*
- *Νοσηλευτική φροντίδα*
- *Η σπουδαιότητα της διατροφής στη μεσογειακή αναιμία*
- *Ο ρόλος της άσκησης*
- *Ιστορικό 1^ο*
- *Ιστορικό 2^ο*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ

4.1. ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΗΣ ΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ

1. Ιστορικό υγείας

- α. Οικογενειακό ιστορικό μεσογειακής αναιμίας
- β. Μεσογειακό καταγωγή γονιών
- γ. Ίκτερος
- δ. Παράπονα για εύκολη κόπωση, ανορεξία και μειωμένη αντοχή στην άσκηση
- ε. Ιστορικό γεννήσεων νεκρών παιδιών και θανάτων βρεφών στην οικογένεια

2. Φυσική εκτίμηση

- α. Ύψος, βάρος. Το διάγραμμα της σωματικής ανάπτυξης φαίνεται να υπολείπεται του φυσιολογικού
- β. Δέρμα: ωχρότητα, ίκτερος
- γ. Πρόσωπο: μογγολοειδές προσωπείο
- δ. Εξέταση καρδιάς: αναιμικά φυσήματα
- ε. Εξέταση κοιλιάς: ηπατοσπληνομεγαλίας
- στ. Άκρα: ανατομικές ανωμαλίες

3. Διαγνωστικές εξετάσεις

- α. Βαριά αναιμία (Hb 2-4 g/gL)
- β. Τυπικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων (ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, σχιστοκυττάρωση, στοχοκυττάρωση, υποχρωμία)
- γ. Αύξηση της HbF (αποτελεί το 30-90%). Η HbA λείπει πολλές φορές τελείως. Το ποσοστό της HbA₂ είναι φυσιολογικό ή ελαττωμένο
- δ. Μυελός. Παρατηρείται υπερπλασία της ερυθράς σειράς. Οι αποθήκες Fe είναι γεμάτες

ε. Η ακτινολογική εξέταση δείχνει αλλοιώσεις του κρανίου και του λοιπού σκελετού. Παρατηρείται αύξηση του πάχους της διπλής και λέπτυνση του έξω πετάλου. (Κρανίο δίκην ψήκτρας)

στ. Αμνιοκέντηση: Η β-μεσογειακή αναιμία μπορεί να διαγνωστεί προγεννητικά με την ανάλυση του DNA των εμβρυϊκών ινοβλαστών, που λαμβάνονται με αμνιοκέντηση.⁶

4.2. ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΤΟΥ ΑΡΡΩΣΤΟΥ

Τα νοσηλευτικά προβλήματα κυρίως δημιουργεί η κλινική εικόνα του αρρώστου, που την προκαλούν τα εργαστηριακά ευρήματα, οι μεταγγίσεις, η πρόγνωση της αρρώστιας, ο τρόπος που αντιδρά ο άρρωστος και το άμεσο περιβάλλον του στην αρρώστια.⁴

1. Διαταραχές θρέψης. (ανεπαρκής κάλυψη των αναγκών του σώματος που οφείλεται σε ανεπαρκή πρόσληψη, δυσαπορρόφηση ή διαταραχή στη χρησιμοποίηση του σιδήρου, της βιταμίνης B₁₂, ή φολικού οξέος).

2. Στοματικός πόνος. (οφείλεται σε φλεγμονή ή τραυματισμό της γλώσσας και των χειλιών, ιδιαίτερα στις γωνίες του στόματος, λόγω γλωσσίτιδας και χειλίτιδας που αναπτύσσονται λόγω έλλειψης σιδήρου, βιταμίνης B₁₂ ή φολικού οξέος).

3. Κεφαλαλγία. (λόγω διάτασης των εγκεφαλικών αρτηριών κατόπιν εγκεφαλικής υποξίας).

4. Αίσθημα δυσφορίας: δυσπεψία. (οφείλεται σε ατροφία του γαστρεντερικού βλεννογόνου λόγω ελατωμένης αναπαραγωγής και λειτουργίας του επιθηλιακού ιστού εξαιτίας έλλειψης σιδήρου, βιταμίνης B₁₂ ή φολικού οξέος – συμβαίνει συχνότερα σε αναιμίες λόγω έλλειψης βιταμίνης B₁₂ και φολικού οξέος).

5. Αίσθημα δυσφορίας: αίσθημα ψύχους και ρίγη. (οφείλονται σε αντιρροπιστική μείωση της ροής του αίματος στο δέρμα σε μια προσπάθεια να διατηρηθεί επαρκής αιμάτωση και οξυγόνωση των ζωτικών οργάνων).

6. Αυξημένος κίνδυνος δερματικής βλάβης. (οφείλεται 1) σε αξημένη ευθραυστότητα του δέρματος λόγω κακής θρέψης, 2) σε δερματική βλάβη και βλάβη των υποδοριών ιστών λόγω παρατεταμένης πίεσης, τριβής ή αποκόλλησης ιστών όταν η κινητικότητα είναι περιορισμένη, 3) σε αυξημένη τάση για ταυματισμούς λόγω μειωμένης αισθητικής λειτουργίας όταν υπάρχουν νευρολογικές βλάβες).

7. Διαταραχές του στοματικού βλεννογόνου: γλωσσίτιδα και χειλίτιδα. (οφείλονται σε ατροφία του στοματικού επιθηλίου λόγω έλλειψης σιδήρου, βιταμίνης B₁₂ ή φολικού οξέος).

8. Δυσανεξία στην κόπωση. (οφείλεται σε ιστική υποξία λόγω μειωμένης ικανότητας του αίματος για τη μεταφορά οξυγόνου που οφείλεται σε μείωση του αριθμού των ερυθροκυττάρων ή της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης).

9. Διαταραχές της νοητικής λειτουργίας. (οφείλονται 1) σε εγκεφαλική υποξία λόγω μειωμένης ικανότητας του αίματος για τη μεταφορά οξυγόνου, 2) σε εκφυλιστικές μεταβολές στον εγκεφαλικό φλοιό λόγω έλλειψης βιταμίνης B₁₂).

10. Αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης. (οφείλεται σε μείωση των αντιστάσεων στις λοιμώξεις λόγω 1) ανεπαρκούς επιπέδου θρέψης, 2) πιθανής παθολογικής παραγωγής λευκών ή και ελαττωματικής κυτταρικής ανοσίας λόγω έλλειψης βιταμίνης B₁₂, σιδήρου ή φολικού οξέος).

11. Αυξημένος κίνδυνος τραυματισμού. (οφείλεται σε 1) πτώσεις που οφείλονται σε ζάλη λόγω εγκεφαλικής υποξίας, διαταραχή της ισορροπίας λόγω νευρολογικών μεταβολών που μπορεί να οφείλονται σε έλλειψη B₁₂, αδυναμία, διανοητικές διαταραχές εφόσον υπάρχουν, διαταραχές της βάδισης που οφείλονται στην απομυελινωτική νευροπάθεια που μπορεί να έχει επέλθει λόγω έλλειψης B₁₂, 2) τραύματα από τέμνοντα αγγεία και εγκαύματα λόγω διανοητικών διαταραχών αν υπάρχουν, παραισθήσεων και μη συγχρονισμένων κινήσεων που οφείλονται στην απομυελινωτική νευροπάθεια λόγω έλλειψης βιταμίνης B₁₂).

12. Έλλειμμα γνώσεων, σχετικά με την εξωνοσοκομειακή αγωγή.¹³

13. Κακή διακίνηση οξυγόνου (αναιμία)

14. Θρεπτικό ανισοζύγιο (ανορεξία)

15. Οξεοβασικό ανισοζύγιο (μειωμένα κανονιστικά συστήματα)

16. Κίνδυνοι επιπλοκών (καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, χολολιθίαση)

17. Προβλήματα χρονιότητας της νόσου

18. Αλλαγή του σωματικού ειδώλου δευτεροπαθώς από τη νόσο και τη θεραπεία.⁶

19. Οστεοπόρωση. Τα προβλήματα των οστών στη μεσογειακή αναιμία αποτελούν ένα ιδιαίτερο μείζον πρόβλημα της νόσου. Η παθογένειά τους, αν και δεν έχει απόλυτα διευκρινισθεί, είχε αρχικά αποδοθεί στην έντονη υπερπλασία του μυελού των οστών, σαν συνέπεια της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης που χαρακτηρίζει τη νόσο. Επίσης αποδίδονται στην μέση τοξική επίδραση του σιδήρου ή της δεσφεριοξαμίνης στα οστά, αλλά και σε άλλα όργανα που με τις λειτουργίες τους συμβάλλουν ουσιαστικά στην ομαλή λειτουργία του μεταβολικού κύκλου των οστών (υπογοναδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης, ηπατική δυσλειτουργία κ.α.).

Οι ανωτέρω παράγοντες που ενοχοποιούνται για τις οστικές διαταραχές στη μεσογειακή αναιμία έχουν ελαχιστοποιηθεί με τους σύγχρονους τρόπους αντιμετώπισης της νόσου. Ωστόσο η οστεοπενία ή και η οστεοπόρωση παραμένουν. Σε μελέτη που έγινε σε συνεργασία του Τομέα Μεταβολισμού Μετάλλων του Ινστιτούτου Υγείας του Παιδιού και της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας του Νοσ/μείου «Η Αγ. Σοφία» κατά την οποία μετρήθηκε η οστική πυκνότητα σε 220 πάσχοντες από ο.β.Μ.Α. που είχαν διαιρεθεί σε ηλικιακές ομάδες (3-7 ετών, 8-12 ετών και 13-18 ετών) διαπιστώθηκε μείωση της οστικής πυκνότητας σε όλες τις ομάδες, η οποία ήταν εντονότερη με την αύξηση της ηλικίας.

Σε άλλη μελέτη των ίδιων κεντρων (στοιχεία από τη διδακτορική διατριβή της κ. Ζακλίν Ιουσέφ) σε πάσχοντες από ο.β.-Μ.Α. και ΕΜΑ, των οποίων η νόσος είχε αντιμετωπιστεί άριστα και δεν είχε διαπιστωθεί επιπλοκή που θα μπορούσε να επιδράσει δυσμενώς στα οστά, διαπιστώθηκαν διαταραχές στους δείκτες του μεταβολισμού των οστών, κυρίως σε αυτούς που αφορούν την οστική σύνθεση.

Συνεπώς, αν και οι οστικές παραμορφώσεις που παλαιότερα αποτελούσαν την κύρια αιτία δημιουργίας του χαρακτηριστικού προσώπιδου της νόσου έχουν εκλείψει, η οστεοπενία ή και η οστεοπόρωση παραμένουν σαν πρόβλημα που απαιτεί θεραπευτική αντιμετώπιση, με στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων.¹⁹

4.3. ΣΚΟΠΟΙ ΤΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ

1) Άμεσοι

- α. Διόρθωση τυχόν ανισοζυγιών
- β. Πρόληψη και αντιμετώπιση επιπλοκών
- γ. Τροποποίηση των καθημερινών δραστηριοτήτων ανάλογα με το βαθμό αναιμίας
- δ. Βοήθεια για παράταση της ζωής του αρρώστου και βελτίωση ποιότητάς της

2) Μακροπρόθεσμοι

- α. Παροχή βοήθειας στον άρρωστο και τους γονείς για κατανόηση της φύσης της μεσογειακής αναιμίας και των επιπτώσεών της
- β. Προσπάθεια για δημιουργία θετικού ρευματικού ειδώλου με ενθάρρυνση δραστηριοτήτων κατάλληλων για την ανάπτυξή του.⁶

4.4. ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ

1. Ενημέρωση των γονέων και μεγαλύτερων παιδιών σχετικά με την κληρονομικότητα της νόσου, τη διαταραχή που είναι υπεύθυνη για τη νόσο και την επίδρασή της στα ερυθρά αιμοσφαίρια.

2. Ζήτηση πληροφοριών σχετικά με προηγούμενη γνώση της οικογένειας για τη β-μεσογειακή αναιμία.²⁴

3. Ενημέρωση σχετικά με τη θεραπεία της νόσου. Ειδική θεραπεία δεν υπάρχει. Η υποστηρικτική αγωγή αποσκοπεί στην παράταση της ζωής του αρρώστου και αν είναι δυνατόν, στη βελτίωση της ποιότητάς της. Η αγωγή περιλαμβάνει ένα συστηματικό πρόγραμμα μεταγγίσεων. Ενδέχεται να περιλαμβάνει και χορήγηση δεσφεριοξαμίνης, για μείωση του φορτίου του σιδήρου. Επειδή όμως χρειάζεται να γίνονται συχνά ενδομυϊκές ενέσεις, ο άρρωστος δύσκολα το ανέχεται.⁶ Η νοσηλεύτρια γνωρίζει τους κινδύνους που διατρέχει ο άρρωστος από την κάθε μετάγιση γι' αυτό και παρακολουθεί τον άρρωστο για την έγκαιρη διάγνωση των επιδράσεων και είναι έτοιμη να δώσει την απαραίτητη βοήθεια που θα χρειαστεί. Ακόμη διδάσκει τον άρρωστο και κάποιο μέλος της οικογένειας πώς θα χρησιμοποιεί τη συσκευή της δεσφεριοξαμίνης για την αποσιδήρωση.⁴

4. Γενικά, για ανάπτυξη και λόγω προδιάθεσης στις λοιμώξεις από τη λευκοπενία υπάρχει ανάγκη για εμβολιασμούς και δραστηριότητες.⁶

5. Σε διαταραχή θρέψης αξιολογούμε και αναφέρουμε τα σημεία και τα συμπτώματα. Παρακολουθούμε τα γέυματα που καταναλώνει ο ασθενής και αναφέρουμε ανεπαρκή λήψη τροφής.¹³ Προσφέρουμε ένα δελεαστικό δίκσο με την ελπίδα ότι θα προαχθεί η όρεξή του και χορηγούμε άφθονα υγρά και χυμούς φρούτων.¹⁴ Επίσης, εφαρμόζουμε μέτρα για τη βελτίωση του επιπέδου θρέψης, όπως αύξηση της από του στόματος πρόσληψης της τροφής, συμβουλή και βοήθεια του ασθενή στην επιλογή τροφών που είναι καλά ισορροπημένες και καλύπτουν τις ειδικές διαιτητικές του ανάγκες και χορήγηση επί συμβουλής σκευασμάτων σιδήρου B12, φολικού οξέος.¹³ Μάλιστα τα βρέφη και τα νήπια απατούν περίπου 8 mg σιδήρου κάθε μέρα εξαιτίας της γοργής ανάπτυξης και την αύξηση του όγκου του αίματος.²³

6. Επί πόνου αξιολογούμε τον τρόπο αντίληψης του ασθενούς στον πόνο ανάλογα με την εντόπιση, την ένταση και τον τύπο του, καθώς και την ύπαρξη παραγόντων που φαίνεται να επιδεινώνουν ή να ανακουφίζουν τον ασθενή από τον πόνο. Εφαρμόζουμε μέτρα για την ύφεση του στοματικού πόνου και της κεφαλαλγίας και χορηγούμε επί εντολής αναλγητικά.

7. Σε δυσπεψία ελέγχουμε τον ασθενή για παράπονα που σχετίζονται με αυτή. Καθορίζουμε αν κάποιες συγκεκριμένες τροφές ευθύνονται για την πρόκληση δυσπεψίας και

εφαρμόζουμε μέτρα για τον περιορισμό της δυσπεψίας.¹³ Αποφυγή χορήγησης ερεθιστικών τροφών, πολύ ζεστών, ή ξινών όταν υπάρχουν εξελκώσεις στο βλεννογόνο του στόματος.¹⁴

8. Σε αίσθημα ψύχους και ρίγη ελέγχουμε τον ασθενή για ρίγη, ψυχρό δέρμα ή παράπονα ότι αισθάνονται ψύχος. Επίσης, εφαρμόζουμε μέτρα για την πρόληψη του ρίγους και του αισθήματος του ψύχους, όπως χορήγηση θερμών ροφημάτων και διατήρηση της θερμοκρασίας του δωματίου άνετη για τον ασθενή.¹³ Εάν υπάρχει πυρετός φροντίζουμε να του ελαττώσουμε με χλιαρό μπάνιο, χλιαρό σπόγγισμα ή χορήγηση αντιπυρετικών φαρμάκων κατόπιν ιατρικής οδηγίας και αύξηση της χορήγησης των υγρών.¹⁴

9. Για τον κίνδυνο δερματικής βλάβης ελέγχουμε το δέρμα για ωχρότητα, ερυθρότητα ή λύση της συνέχειάς τους. Επίσης, εφαρμόζουμε μέτρα για την πρόληψη της λύσης της συνέχειας του δέρματος, όπως ελαφρό μασάζ γύρω από τις ερυθρές περιοχές, επάλειψη λεπτού στρώματος πούδρας στο κάτω σεντόνι ή στο δέρμα για την απορρόφηση της υγρασίας και τη μείωση της τριβής, διατήρηση του δέρματος καθαρού και στεγνού και διατήρηση των κλινοσκεπασμάτων στεγνών και χωρίς πτυχώσεις.¹³ Φροντίζουμε να έχει πάντα κομμένα νύχια για να μην τραυματίζεται όταν έχει κνησμό και στη συνέχεια μολύνεται.¹⁴

10. Σε γλωσσίτιδα και χειλίτιδα ελέγχουμε τον ασθενή και αναφέρουμε τα σημεία και τα συμπτώματα: (διογκωμένη κόκκινη γλώσσα, επώδυνες ερυθρές σχισμές στα χείλη και στις γωνίες του σώματος). Επίσης, εφαρμόζουμε μέτρα για την πρόληψη ή τη μείωση της βαρύτητας της γλωσσίτιδας και της χειλίτιδας, όπως στοματική υγιεινή μετά από τα γέυματα, αποφυγή προϊόντων που περιέχουν λεμόνι ή γλυκερίνη ή αλκοόλ και αποφυγή καπνίσματος.¹³ Πλύσεις της στοματικής κοιλότητας πρέπει να γίνονται αμέσως μετά από κάθε λήψη φαγητού ή μετά από κάθε έμετο για να αποφευχθούν οι μολύνσεις. Επίσης, πλύσεις στόματος και αντισηψία ρινοφάρυγγα με κρύα και ήπια αντισηπτικά διαλύματα.¹⁴

11. Σε δυσανεξία στην κόπωση αξιολογούμε την ύπαρξη των σημείων και των συμπτωμάτων (δύσπνοια στην κόπωση, θωρακικός πόνος, εφίδρωση ή ζάλη) και εφαρμόζουμε μέτρα για τη βελτίωση της ανοχής στην κόπωση, όπως μέτρα για τη διευκόλυνση της ανάπαυσης και την εξοικονόμηση ενέργειας και αποθαρρύνουμε το κάπνισμα και την υπερβολική λήψη ποτών πλούσια σε καφεΐνη.¹³ Επίσης, περιορίζονται οι αθλητικές δραστηριότητες και το παιχνίδι σε αυτές που δεν επιβαρύνουν την αναπνευστική / καρδιακή ανταπόκριση.²³

12. Σε διαταραχές της νοητικής λειτουργίας (σύγχυση, παράνοια, διαταραχές μνήμης και προσοχής) ελέγχουμε τον ασθενή και εξακριβώνουμε μέσω των οικείων του το σύνηθες επίπεδο διανοητικής και συναισθηματικής λειτουργίας του ασθενούς καθώς και το εάν συνέβησαν μεταβολές της προσωπικότητας ενώ παράλληλα εφαρμόζουμε μέτρα διατήρησης του

καλύτερου δυνατού επιπέδου της νοητικής λειτουργίας. Χορηγούμε με προσοχή κατασταλτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος.

13. Για τον κίνδυνο λοίμωξης, αξιολογούμε και αναφέρουμε τα σημεία και τα συμπτώματα (αύξηση της θερμοκρασίας, ρίγη, ταχυκαρδία, πόνος, οίδημα, ερυθρότητα, αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, δύσσομα ούρα) και στέλνουμε δείγματα καλλιέργειας σύμφωνα με τις εντολές (ούρα, πτύελα, αίμα). Επίσης, εφαρμόζουμε μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων.¹³ Παράγοντες κινδύνου είναι συνήθως η κακή κατάσταση του δέρματος, η αναιμία με κακή διαπότιση και η μειωμένη αντίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος. Διδάσκονται στους γονείς τα σημάδια της λοίμωξης και ο τρόπος μέτρησης της θερμοκρασίας του παιδιού ενώ παράλληλα συστήνεται και η αποφυγή της έκθεσης σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου (π.χ. πλήθη, σχολείο, παιδικό σταθμό). Αν υπάρχει μεγάλος κίνδυνος, ίσως το παιδί θα πρέπει να πάει σε εναλλακτικό σχολείο.²³

14. Για τον κίνδυνο τραυματισμού, εφαρμόζουμε μέτρα για την πρόληψη πτώσεων και εγκαυμάτων ενώ βοηθάμε τον ασθενή σε ασχολίες που απαιτούν λεπτές κινήσεις (π.χ. το ξύρισμα) με σκοπό την πρόληψη μικροτραυματισμών.¹³ Ενημερώνουμε τους γονείς να χρησιμοποιούν για το πλύσιμο των δοντιών των παιδιών τους μαλακή οδοντόβουρτσα ή σπάτουλα για να αποφεύγονται οι τραυματισμοί. Τέλος, εφαρμόζουμε ελαφρά πιεστική περιδέση στα αιμορραγόντα αγγεία ή εφαρμόζουμε ψυχρές κομπρέσες αν ενδείκνυται. Παρακολουθούμε και αναφέρουμε τα σημεία εσωτερικής αιμορραγίας ή ασφυξίας.¹⁴

15. Ανακούφιση από τα συμπτώματα που δημιουργεί η αναιμία και περιορίζουν την άνεσή του. Όταν η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 5 g/100 gL ο άρρωστος μένει στο κρεβάτι κι όλες του οι φυσικές ανάγκες ικανοποιούνται από το νοσηλευτικό προσωπικό (ατομική καθαριότητα κ.α.).⁴ Ενώ όταν η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι 5-8 g/ gL η δραστηριότητα του αρρώστου θα είναι μέτρια με περιόδους ανάπαυσης κατά τη διάρκεια της ημέρας.⁶

16. Κάνετε συχνά λήψεις ζωτικών σημείων πριν, κατά και μετά τη μετάγγιση για να εντοπίσετε και να αντιμετωπίσετε συμπτώματα από υπερφόρτωση της κυκλοφορίας (δύσπνοια, βήχαμ κυάνωση). Εάν υπάρχουν διακόψτε αμέσως τη μετάγγιση και χορηγήστε O₂. Τοποθετήστε τον άρρωστο σε καθιστή θέση και καλέστε επειγόντως το γιατρό.

17. Μετρήστε τα προσλαμβανόμενα και αποβαλλόμενα υγρά του σώματός του, διότι υπάρχει κίνδυνος απόφραξης των ουροφόρων σωληναρίων από αιμόλυση του αίματος. Εάν εμφανιστούν συμπτώματα αντίδρασης από το αίμα, διακόψτε αμέσως τη μετάγγιση, χορηγήστε ισότονο διάλυμα γλωριούχου νατρίου και φάρμακα, κατόπιν ιατρικής εντολής. Δώστε μεγάλη

προσοχή στην ποιότητα της τροφής που του χορηγείτε. Προστατέψτε το παιδί από τις λοιμώξεις με εμβολιασμούς και διαφωτίστε τους γονείς του.

18. Βοηθήστε στην προεγχειρητική φροντίδα και στη μετεγχειρητική αντιμετώπιση των προβλημάτων του μετά από σπληνεκτομή.

19. Εάν παρουσιάζει δύσπνοια τοποθετήστε το σε καθιστή θέση στο κρεβάτι του και χορηγήστε O_2 σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.

20. Σωστή και επισταμένη παρακολούθηση για να αντιμετωπιστούν οι επιπλοκές από τη μετάγγιση αίματος.¹⁴

4.5. Η ΣΠΟΥΔΑΙΟΤΗΤΑ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Οι γενικοί κανόνες σωστής διατροφής είναι:

- η διατροφή να εξασφαλίζει επαρκή ποσότητα χρήσιμων ουσιών και να μην οδηγεί σε συσσώρευση επιβλαβών ουσιών
- να εξασφαλίζει διατήρηση του ιδανικού βάρους
- να έχει ως βάση τα στοιχεία της "μεσογειακής δίαιτας" (ελαιόλαδο, όσπρια, λαχανικά, φρούτα)
- να έχει ποικιλία τροφίμων σε σωστούς συνδυασμούς
- τα γέυματα να λαμβάνονται με σωστά μεσοδιαστήματα

Για τη σωστή διατροφή ατόμων με μεσογειακή αναιμία και δρεπανοκυτταρική νόσο πρέπει επιπλέον να λαμβάνονται υπ' όψιν οι **ιδιαιτερότητες που χαρακτηρίζουν τις αιμοσφαιρινοπάθειες** ώστε να διαφοροποιούνται οι γενικοί κανόνες και / ή να συμπληρώνονται με ειδικές οδηγίες.

Οι τροποποιημένοι κανόνες (λόγω ιδιαιτεροτήτων) είναι:

1. αποφυγή συχνής κατανάλωσης τροφών πλουσίων σε βιοδιαθέσιμο σίδηρο (λόγω αιμοσιδήρωσης). Ο σίδηρος της αίμης, άρα αυτός που περιέχουν τα κρεατικά, είναι πολύ πιο βιοδιαθέσιμος (απορροφήσιμος) από τον σίδηρο τον μη συνδεδεμένο με αίμη, δηλαδή τον σίδηρο που περιέχουν τα λαχανικά, τα δημητριακά κ.λ.π. Ο σίδηρος της αίμης δεν έχει ανάγκη από άλλες ουσίες για να απορροφηθεί αποτελεσματικά, ενώ αντίθετα η απορρόφηση σιδήρου μη συνδεδεμένου σε αίμη εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την σύγχρονη παρουσία άλλων ουσιών που είτε βοηθούν την απορρόφηση (όπως η βιταμίνη C), είτε την αναστέλλουν (όπως τανίνες που περιέχει το τσάι).

Προτείνουμε να γίνεται εξέταση του DNA για γόνους αιμοχρωμάτωσης σε όλα τα άτομα με κληρονομικές αναιμίες και να τους γνωστοποιείται το αποτέλεσμα. Άτομα με γόνους αιμοχρωμάτωσης πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση τροφίμων με πολύ βιοδιαθέσιμο σίδηρο (κόκκινο κρέας, εντόσθια, συκώτι, σπλήνα) και να παίρνουν μέτρα για παρεμπόδιση υπεραπορρόφησης σιδήρου των τροφών: να πίνουν τσάι «κοντά» σε κάθε κύριο γέυμα, να καταναλώνουν φρούτα και / ή χυμούς μόνο «μακριά» από τα κύρια γέυματα.

Άτομα που υποβάλλονται σε μεταγγίσεις με σχήμα που τους εξασφαλίζει προ κάθε νέας μετάγγισης τιμή αιμοσφαιρίνης περισσότερο από 9.5 g/dl, δεν υπάρχει λόγος να ανησυχούν ιδιαίτερα για την περιεκτικότητα της τροφής σε σίδηρο και μπορούν να μη στερούνται τρόφιμα

που τους αρέσουν, εάν δεν έχουν γονίδια ιδιοπαθούς αιμοχρωμάτωσης και κυρίως εάν υποβάλλονται σωστά σε αποσιδήρωση.

2. αποφυγή αλκοόλ διότι μεταβάλλει τον μεταβολισμό του σιδήρου, διευκολύνει την υπερφόρτωση του ήπατος με σίδηρο, επιβαρύνει τη χρόνια ηπατίτιδα C με δοσοεξαρτώμενο τρόπο.

3. Πολλή προσοχή στη βιταμίνη C. Η βιταμίνη C διευκολύνει την απορρόφηση του σιδήρου των δημητριακών και λαχανικών. Επίσης βοηθάει στην κινητοποίηση σιδήρου με δοσοεξαρτώμενο τρόπο, άρα και στην αποβολή του αλλά μόνο εφόσον ευρεθεί στην κυκλοφορία του αίματος χηλική ουσία όπως Desferal ή deferiprone, διότι άλλως ο σίδηρος όχι μόνο δεν μπορεί να αποβληθεί αλλά υπό μορφή ελεύθερων ιόντων είναι τοξικός για το μυοκάρδιο και άλλους ιστούς.

Άτομα με αιμοσιδήρωση πρέπει να λαμβάνουν σοβαρά υπ' όψιν τους την περιεκτικότητα των τροφίμων σε βιταμίνη C και να προγραμματίζουν σε ποια χρονική στιγμή θα τα καταναλώνουν. Δεν πρέπει να ξεχνούν πόσο πλούσια σε βιταμίνη C είναι τα λεμόνια, οι πιπεριές, τα φραγκοστάφυλα, οι φράουλες, τα πορτοκάλια, ακτινίδια κ.λ.π. για να τα καταναλώνουν μόνο «μακριά» από τα κύρια γεύματα, μόνο όταν γίνεται αποσιδήρωση (και μάλιστα 1,5-2 ώρες μετά την έναρξη υποδόριας έγχυσης Desferal) και μόνο σε δόση που δεν θα αποφέρει περισσότερο από 200-250 mg βιταμίνη C στους ενήλικες ή 5 mg/kg στα παιδιά. Αυτές εξάλλου είναι οι συνιστώμενες δόσεις βιταμίνης C με φαρμακευτική μορφή (π.χ. Cebion) σε όσους δεν παίρνουν φρούτα ή φρέσκο χυμό. Όσοι προτιμούν το χυμό, καλό είναι να αρκούνται σε ένα μικρό ποτήρι φρέσκου χυμού πορτοκαλιού.

Απορρύθμιση καρδιακής λειτουργίας (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια επ' ευκαιρία λοίμωξης από ιούσ Coxsackie) επιβάλλει την πλήρη διακοπή λήψης βιταμίνης C. Η ίσια η βιταμίνη C λαμβανόμενη σε μεγάλη δόση και σε ώρες που δε γίνεται αποσιδήρωση μπορεί να ευθύνεται για αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια.

4. Λόγω οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης χρειάζεται αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου, άρα κατανάλωση κυρίως γαλακτομικών προϊόντων και άλλων τροφίμων πλούσιων σε ασβέστιο έτσι ώστε να εξασφαλίζεται ημερήσια πρόσληψη 1000-1500 mg ασβεστίου , άλλως χρειάζεται συμπλήρωμα υπό φαρμακευτική μορφή. Προτιμάται λήψη αυτών των τροφών ή σκευασμάτων «κοντά» στα γεύματα διότι ανταγωνίζεται την απορρόφηση του σιδήρου της αίμης, πρέπει όμως να γίνεται σε απόσταση διώρου από τη λήψη σκευασμάτων ψευδαργύρου ή μαγνησίου για να μην εμποδίζει τη δική τους απορρόφηση.

Χρειάζεται προσοχή στα μεικτά σκευάσματα π.χ. ταμπλέτες ασβεστίου που περιέχουν και μεγάλη δόση βιταμίνης C. Όλα τα παραπάνω περιέχουν 1000 mg ασβεστίου: Calcium

Palma, Calcivit, Cal C Vita, Cidominent, Flavobion- C, Gluta Calcium. Αυτά δεν πρέπει να χρησιμοποιούνται από άτομα με αιμοσιδήρωση.

5. Χρειάζεται προσοχή στην κατανάλωση τροφών πλούσιων σε σάκχαρα και λίπη σε κάθε ασθενή με αιμοσιδήρωση, κυρίως εάν ήδη εμφανίζει διαταραχή στη δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (παθολογική καμπύλη σακχάρου). Με οδηγίες και εκπαίδευση από Διαβητολογικό Κέντρο, οι ασθενείς πρέπει να μάθουν «τα ισοδύναμα» των τροφίμων και να συνθέτουν κατάλληλα τα γεύματά τους.

6. Επιβάλλεται η τροφή να είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες διότι αύξηση οξειδωτικών παραγόντων, υπάρχει σε όλους όσους περίσσεια σιδήρου (ιδιαίτερα όταν έχουν κακή συμμόρφωση στις οδηγίες αποσιδήρωσης) λόγω έντονου οξειδωτικού stress. Ισχυρή αντιοξειδωτική δράση έχουν οι πολυφαινόλες. Πλούσια σε αντιοξειδωτικά είναι το ελαιόλαδο, τα σιτηρά ολικής αλέσεως, λαχανικά, φρούτα, το τσάι, η σοκολάτα, το κόκκινο κρασί.

Η βιταμίνη Ε χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, διότι ανάλογα με τη δόση δρα είτε ως οξειδωτικό είτε ως αντιοξειδωτικό, όπως η βιταμίνη C. Πλούσια σε βιταμίνη Ε είναι τα φυτικά έλαια, οι ηλιόσποροι, τα φουντούκια και τα μύγδαλα, επίσης τα πίτυρα των δημητριακών και τα ψάρια με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος, ο κρόκος του αυγού, τα πράσινα λαχανικά. Θεωρείται πιθανό να μην μπορεί να λάβει κανείς μόνο με τη διατροφή τις απαραίτητες για καρδιοπροστασία δόσεις και να χρειάζεται συμπλήρωμα με φαρμακευτική μορφή (Eviol). Η ακετυλοκυστεΐνη είναι αντιοξειδωτικό με αποδεδειγμένη προστατευτική δράση. Μπορεί να χορηγείται με φαρμακευτική μορφή (Mucomyst, Bioscal, Cross, Onocill, Spacyl Trebon N, Vaden, Vedilan T) όταν για κάποιον λόγο έχει διακοπεί η αποσιδήρωση και η διατροφή δεν είναι επαρκής σε αντιοξειδωτικά.

7. Όταν υπάρχει έντονη αυτόλογη αιμοποίηση (υπερλειτουργία του μυελού των οστών) και σπληνομεγαλία με ή χωρίς υπερσπληνισμό, είναι αυξημένες οι ανάγκες σε ενέργεια και σε φυλλικό οξύ, άρα χρειάζεται τροφή υψηλής θερμιδικής αξίας και επειδή υπάρχει περιορισμός στην κατανάλωση φρούτων, καλό είναι να λαμβάνεται συμπλήρωμα φυλλικού οξέος με φαρμακευτική μορφή (Filicine ή Buateron).

8. Χρειάζεται προσοχή στην κατανάλωση τροφών και κρόκου αυγού λόγω χολολιθίασης που υπάρχει σε ασυμπτωματική μορφή στη μεγάλη πλειονότητα των ασθενών. Σε ασθενείς που εμφανίζουν συμπτώματα δεν αρκεί η αποχή από αυτές τις τροφές αλλά χρειάζεται χολοκυσκτομή.

9. Ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με Sintron πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση λαχανικών, κυρίως των πλατύφυλλων, όπως λάχανο, αμρούλι, μπρόκολο,

κουνουπίδι, κ.λ.π, διότι αυτά λόγω της μεγάλης περιεκτικότητας σε βιταμίνη Κ αναστέλλουν τη δράση του φαρμάκου.

4.6. Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΑΣΚΗΣΗΣ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Στη μεσογειακή αναιμία εκτός από την ποικιλία των αιματολογικών ευρημάτων, ανάλογα με τη μορφή της, εμφανίζονται και πολλές οργανικές και μεταβολικές ανωμαλίες (αναπνευστικές και καρδιαγγειακές δυσλειτουργίες, διαβήτης, οστεοπόρωση, κ.λ.π.)

Η μεσογειακή αναιμία είναι μία σύνθετη ασθένεια με πολλές ατομικές ιδιαιτερότητες, όπου απαιτείται η παρέμβαση και συνεργασία ενός μεγάλου αριθμού ειδικών επιστημόνων. Τα μέλη της ομάδας εργάζονται υπό τον αιματολόγο, ο οποίος οργανώνει την παρέμβαση του εκάστοτε ειδικού, ανάλογα με τις ατομικές ανάγκες του ασθενή, έτσι ώστε να έχουμε την καλύτερη θεραπεία και πρόληψη των επιπλοκών.

Η συστηματική – ελεγχόμενη άσκηση έχει θετική επίδραση στη ψυχοσωματική υγεία του ατόμου. Αφιερώνοντας μέρος του ελεύθερου χρόνου στην αθλητική δραστηριότητα βοηθούμε την πρόληψη και ταυτόχρονα ενισχύουμε τις θεραπείες πολλών ασθενειών που ταλαιπωρούν τον δυτικό κόσμο, (παχυσαρκία, διαβήτης, υπέρταση, καρδιοπάθεια, οστεοπόρωση).

Ανάλογα με το χρόνο που χρειάζεται να διεξαχθεί ένα συγκεκριμένο αγώνισμα, συμμετέχουν στην παραγωγή ενέργειας διαφορετικοί ενεργειακοί μηχανισμοί και αναπτύσσονται διαφορετικές αθλητικές ικανότητες.

Αερόβια ικανότητα – αντοχή

Αναερόβια ικανότητα – ταχύτητα

Δύναμη

Τον ανώτατο όγκο οξυγόνου, που καταναλώνουν τα μυϊκά κύτταρα για να παράγουν ενέργεια κατά την μέγιστη προσπάθεια, τον ονομάζουμε Μέγιστη Πρόσληψη Οξυγόνου (VO_2max) ή αερόβια ικανότητα. Η αερόβια ικανότητα είναι συνώνυμη της αντοχής.

Αναερόβια ικανότητα είναι η ικανότητα των μυϊκών κυττάρων να παράγουν ενέργεια χωρίς οξυγόνο. Η αναερόβια ικανότητα καθορίζει ενεργειακά την ταύτητα του ατόμου.

Σπουδαίος παράγοντας της αθλητικής επίδοσης είναι η μυϊκή δύναμη η οποία εξαρτάται:

1. Από τον αριθμό και το είδος των μυϊκών ινών που χρησιμοποιούνται κατά τη διάρκεια της προσπάθειας.
2. Από την ικανότητα κινητοποίησης του νευρικού συστήματος που ελέγχει τις λειτουργικές μονάδες του μυός (ταχύτητα συστολής).

Η βασική επιδίωξη για την πρόληψη, αλλά και την ενίσχυση της θεραπείας είναι να πραγματοποιεί κανείς αθλητική δραστηριότητα ιδανική για τις ανάγκες, τα φυσικά και ψυχικά χαρακτηριστικά, την ηλικία και την κατάσταση της υγείας του με εξατομικευμένο πρόγραμμα ειδικών ασκήσεων.

- **Οστεοπόρωση – οστική πυκνότητα**

Η άσκηση με βάρη διατηρεί την οστική πυκνότητα, αλλά και ενδυναμώνει την σκελετική μάζα πολύ περισσότερο από άλλα είδη άσκησης. Η συμμετοχή σε τακτική άθληση, κατά τη οποία η βαρύτητα παίζει σημαντικό ρόλο βοηθάει την αύξηση της οστικής μάζας ή τουλάχιστον καθυστερεί τη μείωσή της, όποτε και εάν αρχίσει η ενασχόληση με τον αθλητισμό.

- **Διαβήτης – Γλυκόζη αίματος**

Κατά την μικρής έντασης και μεγάλης διάρκειας άσκηση προκύπτει καλύτερη ρύθμιση του σακχάρου αίματος και των αντίστοιχων ορμονών, αντιθέτως σε έντονη άσκηση αυξάνει πολύ η γλυκόζη αίματος. Στην επιλογή της έντασης και της διάρκειας άσκησης για τη ρύθμιση του διαβήτη πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν ο ορμονικός μεταβολισμός και οι μεταβολές του ηπατικού γλυκογόνου σε κάθε προτεινόμενη ένταση.

- **Καδριά – Πνεύμονες**

Η ύπαρξη καρδιαγγειακών και αναπνευστικών προβλημάτων σε άτομα με μεσογειακή αναιμία αρχικά οδήγησε στο συμπέρασμα ότι γίνεται προσαρμογή του οργανισμού προς τον αναερόβιο μεταβολισμό.

Νεότερες μελέτες του θέματος καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο αερόβιος και ο αναερόβιος μεταβολισμός ασθενών με μεσογειακή αναιμία, διαφόρων τύπων, είναι παρόμοιος με υγιή άτομα ομάδας αναφοράς. Αυξανόμενης έντασης αερόβια άσκηση επιδρά θετικά στην καρδιακή και αναπνευστική λειτουργία ατόμων με μεσογειακή αναιμία.

Ο καθορισμός προγράμματος άσκησης προοδευτικά αυξανόμενο σε χρόνο και ένταση για να πετύχουμε την προσαρμογή του οργανισμού γίνεται σε 3 φάσεις.

1. Δυναμικές ασκήσεις για τις μεγάλες μυϊκές ομάδες, ρυθμικού και αερόβιου τύπου (βάδην, χορός, στατικό ποδήλατο, κυλιόμενος τάπητας κ.λ.π.).

2. Στόχος είναι να βελτιωθεί η φυσική κατάσταση μέσω ενός διαρθρωμένου προγράμματος με ασκήσεις γενικής οργανικής αντοχής (καρδιοκυκλοφορικό), ασκήσεις γενικής δύναμης και μυϊκής αντοχής (μυϊκό) και ασκήσεις ευλυγισίας (μυοσκελετικό).

3) Αύξηση των φορτίων και της συχνότητας με στόχο να βελτιωθεί περαιτέρω η φυσική κατάσταση και η λειτουργία των βασικών συστημάτων του οργανισμού.¹⁹

4.7. ΙΣΤΟΡΙΚΟ 1^ο

Η Σ. Μ. γεννήθηκε στις 22/10/02. Πρόκειται για διπλό ετεροζυγώτη β-M.A. 1δβ Lepore. Οι γονείς, φαινοτυπικά υγείς, είναι και οι δύο ετεροζυγώτες της β-M.A. αλλά δεν το γνώριζαν γιατί δεν είχαν υποβληθεί ποτέ σε αιματολογικό έλεγχο, ούτε είχαν ενημερωθεί ποτέ ώστε να προηγηθεί προγεννητικός έλεγχος. Έχει ομάδα αίματος A Rh (-).

Η διάγνωση τέθηκε σχεδόν αμέσως μετά τη γέννηση σε ηλικία 50 ημερών, στις 22/1/03 όταν το βρέφος παραπέμφθηκε από το Γ.Ν.Ν. Μεσολογγίου στο Καραμανδάνειο νοσοκομείο λόγω μικρού βαθμού ΓΟΠ. Τότε εντοπίστηκε στον U/S μεσοκοιλιακή επικοινωνία. Στις 23/1/03 είχε Ht = 24,9 , Hβ = 7,2 και ΔΕΚ = 5,2%. Στις 24/1/03, ύστερα από συνεννόηση με την κ. Κ., έγινε η πρώτη μετάγγιση με 350 u (1 μονάδα) συμπυκνωμένα ερυθρά βάση φαινότυπου και MV (-). Άρχισε η χορήγηση tabl Filitine 5 mg (1/2 x 1). Στις 25/1/03 είχε Hb = 10,9 και Ht = 34,4 μετά την μετάγγιση. Το παιδί εξήλθε στις 25/1/03 σε καλή κατάσταση με αγωγή tabl Filitine 5 mg (1/2 x 1). Προγραμματίστηκε επανάληψη της γενικής αίματος σε 12 – 15 ημέρες και επικοινωνία με την κ. Κ. για την περαιτέρω αντιμετώπιση.

Η δεύτερη μετάγγιση έγινε μετά από δύο μήνες και σταδιακά μετά από ένα χρόνο μεταγγιζόταν μια φορά το μήνα.

Κατά την προσέλευση στη Μ.Μ.Α. του Καραμανδάνειου Νοσοκομείου για την προγραμματισμένη μετάγγιση αίματος και μετά από 30 λεπτά περίπου από την έναρξη της χορήγησης αίματος παρουσίασε ερυθρότητα προσώπου, ρίγος, ψύχος, κνησμό, δύσπνοια και κυάνωση. Αμέσως διακόπηκε η μετάγγιση.

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ (1)

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΤΟΜΟΥ / ΑΡΡΩΣΤΟΥ Ανάγκες – Προβλήματα Νοσηλευτική Διάγνωση	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΣΚΟΠΟΣ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΣΜΑΤΟΣ
1. Ερυθρότητα προσώπου λόγω αλλεργικής αντίδρασης	Αποκατάσταση της φυσιολογικής χροιάς του δέρματος μέσα σε τουλάχιστον 1 ώρα	Αερισμός του θαλάμου εφαρμογή ψυχρών επιθεμάτων στο πρόσωπο. χορήγηση επί εντολής αντιισταμινικού φαρμάκου	Εφαρμόστηκαν τα ψυχρά επιθέματα και χορηγήθηκε 1 amp Fenistil σε 100 cc N/S I.V.	Αποκατάσταση της φυσιολογικής χροιάς του δέρματος μετά από 1 ώρα
2. Αίσθημα ψύχους και ρίγος που οφείλεται σε αντιρροπιστική μείωση της ροής του αίματος	Απαλλαγή από το ψύχος και το ρίγος μέσα σε τουλάχιστον 1 ώρα	Να προστατέψουμε τον ασθενή από ρεύματα αέρος. Να διατηρήσουμε θερμοκρασία δωματίου άνετη για τον ασθενή. Να δώσουμε στον ασθενή μεγαλύτερο αριθμό κουβερτών και ρουχισμού καθώς και θερμά ροφήματα.	Εξασφαλίστηκε θερμοκρασία δωματίου. Δόθηκε στον ασθενή μεγαλύτερος αριθμός κλινοσκεπασμάτων και του χορηγήθηκαν θερμά ροφήματα	Ο ασθενής δεν εμφανίζει ρίγη ή αίσθημα ψύχους
3. Κνησμός που οφείλεται στην αλλεργική αντίδραση	Απαλλαγή από τον κνησμό μετά από περίπου 1 ώρα	Χορήγηση αντιισταμινικής αλοιφής Fenistil	Χορηγήθηκε τοπικά αλοιφή Fenistil	Το αίσθημα του κνησμού άρχισε να υποχωρεί ύστερα από 20 λεπτά
4. Δύσπνοια	Αποκατάσταση της αναπνοής	Τοποθέτηση του αρρώστου στην κατάλληλη θέση. Χορήγηση οξυγόνου και αποκατάσταση της αναπνοής αέρια	Χορηγήθηκε οξυγόνο με ρινική κάψουλα. Τοποθετήθηκε ο ασθενής σε ημικαθιστική θέση	Αποκαταστάθηκε η αναπνοή και ο ασθενής απαλλάχθηκε από τη δύσπνοια
5. Κυάνωση	Αποκατάσταση του φυσιολογικού	Να χορηγηθεί οξυγόνο	Χορηγήθηκε οξυγόνο με	Το χρώμα του ασθενούς αποκα-

	χρώματος άμεσα		ρινική κάψουλα στα 2 lt	ταστάθηκε
--	----------------	--	----------------------------	-----------

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΤΟΜΟΥ / ΑΡΡΩΣΤΟΥ Ανάγκες – Προβλήματα Νοσηλευτική Διεργασία	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΣΚΟΠΟΣ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ
6. Δυσπεψία	Περιορισμός της δυσπεψίας	Ελέγχουμε τον ασθενή για παράπονα που σχετίζονται με αυτή. Καθορίζουμε αν κάποιες συγκεκριμένες τροφές ευθύνονται για την πρόκληση δυσπεψίας	Αποφυγή χορήγησης ερεθιστικών τροφών, πολύ ζεστών ή ξινών όταν υπάρχουν εξελκώσεις στο βλεννογόνο του στόματος	Αποκατάσταση της φυσιολογικής λειτουργίας του πεπτικού συστήματος
7. Ανησυχία – Άγχος	Απαλλαγή του ασθενούς από το stress	Συζήτηση με τη νοσηλεύτρια η οποία με λόγια απλά και κατανοητά του εξηγεί πως δε συντρέχει λόγος ανησυχίας. Του προτείνει να δει τηλεόραση, να διαβάσει ένα περιοδικό ή να παίξει κάποιο παιχνίδι ή ακόμα και να ζωγραφίσει	Ενασχόληση του ασθενούς με δραστηριότητες που τον ηρεμούν και στρέφουν το ενδιαφέρον του σε αυτές. Ανάπτυξη σχέσης εμπιστο- σύνης με τη νοσηλεύτρια	Ο ασθενής δείχνει να έχει ηρεμήσει και το άγχος του υποχωρεί σταδιακά
8. Κίνδυνος λοιμώξης	Εφαρμογή μέτρων για την πρόληψη λοιμώξης	Αξιολογούμε και αναφέρουμε τα σημεία και τα συμπτώματα (αύξηση της θερμοκρα- σίας , ρίγη, ταχυκαρδία, πόνος, οίδημα κ.α.)	Διατήρηση καλής κατάστασης του δέρματος. Φροντίζουμε να έχει πάντα κομμένα	Προαγωγή της υγείας του ασθενούς

		<p>Στέλνουμε δείγματα καλλιέργειας (ούρα – πτύελα – αίμα). Διδάσκονται στους γονείς τα σημάδια της λοίμωξης και ο τρόπος μέτρησης της θερμοκρασίας ενώ παράλληλα συστήνεται η αποφυγή έκθεσης σε καταστάσεις υψηλού κινδύνου</p>	<p>νύχια για να μην τραυματίζεται όταν έχει κνησμό και στη συνέχεια μολύνεται. Πραγματοποίηση εμβολιασμών. Διαφώτιση των γονέων.</p>	
--	--	--	--	--

4.8. ΙΣΤΟΡΙΚΟ 2^ο

Ο Β.Τ. γεννήθηκε στις 24/11/81. Πάσχει από ομόζυγη β-M.A. Στην οικογένεια δεν υπάρχει άλλο άτομο με Μ.Α. Έχει ομάδα αίματος 0 Rh (+).

Η διάγνωση έγινε σε ηλικία 1,5 ετών οπότε και άρχισε μεταγγίσεις κάθε 22 ημέρες με πρώτη μετάγγιση στις 18/5/83 στην Αθήνα. Παράλληλα τον Ιούνιο του 1985 ξεκίνησε και θεραπεία αποσιδήρωσης στην οποία και ακολουθεί συστηματικά.

Έχει κάνει εμβόλια για ηπατίτιδα (1^η δόση = 14/9/83, 2^η δόση = 17/10/83, 3^η δόση = 1/12/83), πνευμονιόκοκκο, πνευμονιοβάκιλλο, καθώς επίσης και ακτινογραφίες κρανίου, θώρακα και μακρών οστών λεκάνης. Παράλληλα κάνει συχνά αιματολογικό έλεγχο για τα επίπεδα της Hb και της Ht και την κατάσταση των έμμορφων συστατικών του αίματος.

Κλινικά δεν εμφανίζει οστικές αλλοιώσεις ή μογγολοειδές προσωπείο μόνο μια ελαφριά ωχρότητα. έχει ύψος 1.64 cm και βάρος 55 kg. Ακολουθεί φαρμακευτική αγωγή με ιντερφερίνη και μεταγγίζεται κάθε 20 ημέρες με 1 μονάδα αίματος (350 cc).

Λόγω του ότι άρχισε από νωρίς τις μεταγγίσεις και τη θεραπεία της Μ.Α. εμφανίζει κατά καιρούς διάφορα προβλήματα που σχετίζονται με τη διαδικασία της μετάγγισης.

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ (2)

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΤΟΜΟΥ / ΑΡΡΩΣΤΟΥ Ανάγκες – Προβλήματα Νοσηλευτική Διεργασία	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΣΚΟΠΟΣ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΣΜΑΤΟΣ
1. Ρίγος – υψηλός πυρετός (39, 2° C) λόγω αιμολυτικής αντίδρασης	Απαλλαγή από το ρίγος και τον πυρετό μέσα σε τουλάχιστον 2 ώρες	Να διακοπεί αμέσως η μετάγγιση. Να ενημε- ρωθεί ο γιατρός. Ο ασθενής να μην εκτίθεται σε ρεύματα. Να χορηγηθούν άφθονα υγρά, να τοποθετηθούν ζεστά επιθέματα και να χορη- γηθούν αντιπυρετικά, επί εντολής, σε μη υπο- χώρηση του πυρετού. Λήψη θερμοκρασίας κάθε 3 ώρες	Διακόπηκε η μετάγγιση αίματος και χορηγήθηκε αντιπυρετικό σε Aprotel 100 cc N/S IV.	Ο πυρετός έπεσε Στα φυσιολογικά όρια
2. Κεφαλαλγία, λόγω διάτασης των εγκεφαλικών αρτηριών	Απαλλαγή από το άλγος μέσα σε 30' τουλάχιστον	Να εφαρμόσουμε μέτρα για την ελαχιστοποί- ηση των περιβαλλοντικών ερεθισμάτων π.χ. ήρεμο περιβάλλον, περιορισμός των επισκέ- ψεων. Να εφαρμόσουμε φαρμακολογικά μέτρα για την ύφεση του πόνου π.χ. ψυχρά επι- θέματα. Να χορηγήσουμε, επί εντολής, αναλ- γητικά. Να συμβουλευτούμε το γιατρό αν τα παραπάνω μέτρα αποτύχουν να επιφέρουν ύφεση του πόνου	Εξασφαλίστηκε ήρεμο περιβάλ- λον . Τοποθετήθηκαν ψυχρά επιθέματα και χορηγήθηκε αναλγητικό tb Mensulid	Ο ασθενής εμφανίζει μείωση του πόνου όπως φαίνεται από τα λεγόμενά του ότι ανακουφίστηκε από τον πόνο
3. Αιμορραγία από το σημείο της φλεβοκέντησης	Καταστολή της αιμορραγίας . Διατήρηση του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος	Να χορηγηθεί σύμφωνα με οδηγία του γιατρού ινωδογόνο εάν υπάρχει διάχυτη αιμορραγία και να γίνει περίδεση του αιμορραγούντος ή να εφαρμοστούν ψυχρές κομπρέσες αν	Δε χρειάστηκε να χορηγηθεί ινω δογόνο. Έγινε μόνο ελαφρά πιεστική περίδεση στο σημείο της φλεβοκέντησης	Η αιμορραγία αποκαταστάθηκε

		ενδείκνυνται		
4. Ολιγουρία – Ανουρία (150 – 200 cc /24h)	Απαλλαγή από τα συμπτώματα	Να διατηρείται πίνακας προσλαμβανόμενων – αποβαλλόμενων υγρών διότι υπάρχει κίνδυνος απόφραξης των ουροφόρων σωληναρίων από αιμόλυση του αίματος. Να διατηρείται ο όγκος του κυκλοφορούντος αίματος. Να τοποθετηθεί αν χρειαστεί καθετήρας κύστεως	Διατηρήθηκε πίνακας προσλαμβανόμενων – αποβαλλόμενων υγρών. Τοποθετήθηκε καθετήρας κύστεως . Χορηγήθηκε ισότονο διάλυμα NaCl.	Ο ασθενής ανακουφίστηκε από την επίσχεση
5. Ταχύπνοια – Ταχυκαρδία (30 αναπνοές/ min – 120 σφίξεις / min) λόγω αλλεργικής αντίδρασης	Ρύθμιστης καρδιοαναπνευστικής λειτουργίας σε λίγα λεπτά	Λήψη και καταγραφή ζωτικών σημείων κάθε 3 λεπτά. Χορήγηση φαρμάκων	Γίνεται λήψη ζωτικών σημείων κάθε 3 λεπτά και προσπάθεια μείωσης του άγχους και της αγωνίας του ασθενούς	Αποκαταστάθηκε η αναπνευστική λειτουργία (20 αναπνοές/min) και η καρδιακή (80 σφίξεις/ min)

ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΑΤΟΜΟΥ / ΑΡΡΩΣΤΟΥ Ανάγκες – Προβλήματα Νοσηλευτική Διεργασία	ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΙΚΟΣ ΣΚΟΠΟΣ	ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΦΡΟΝΤΙΔΑΣ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΟΣ
6. Δυσανεξία στην κόπωση (δύσπνοια στην κόπωση – εφίδρωση – ζάλη)	Βελτίωση της ανοχής στην κόπωση	Να εφαρμόσουμε μέτρα για τη διευκόλυνση της ανάπαυσης και την εξοικονόμηση ενέργειας και να αποθαρρύνουμε το κάπνισμα και την υπερβολική λήψη ποτών πλούσιων σε καφεΐνη	Οι δραστηριότητες του ασθενούς περιορίστηκαν σε αυτές που δεν επιβαρύνουν την αναπνευστική και καρδιακή ανταπόκριση	Ο ασθενής εμφανίζει βελτίωση της φυσικής του κατάστασης
7. Διαταραχή της θρέψης	Βελτίωση του επιπέδου θρέψης	Παρακολουθούμε τα γεύματα που καταναλώνει ο ασθενής και αναφέρουμε ανεπαρκή λήψη	Αύξηση της από του στόματος πρόσληψης της τροφής, συμβουλή	Το βάρος του ασθενούς διατηρείται στα φυσιολογικά

		τροφής. Προσφέρουμε ένα δελεαστικό δίσκο με την ελπίδα ότι θα προαχθεί η όρεξή του και χορηγούμε άφθονα υγρά και χυμούς φρούτων	και βοήθεια του ασθενή στην επιλογή των τροφών που καλύπτουν τις διαιτητικές του ανάγκες καθώς και χορήγηση σκευασμάτων Fe, B12 και φολικού οξέος	επίπεδα
8. Γλωσσίτιδα (διογκωμένη κόκκινη γλώσσα)	Μείωση της βαρύτητας της γλωσσίτιδας	Στοματική υγιεινή μετά από τα γεύματα, αποφυγή προϊόντων που περιέχουν λεμόνι ή γλυκερίνη ή αλκοόλ. Αποφυγή καπνίσματος	Πλύσεις της στοματικής κοιλότητας και αντισηψία του ρινο-φάρυγγα με κρύα και ήπια αντισηπτικά διαλύματα αμέσως μετά από κάθε λήψη φαγητού ή μετά από κάθε εμετό για να αποφευχθούν οι μολύνσεις	Τα συμπτώματα της γλωσσίτιδας υποχωρούν προοδευτικά

Κεφάλαιο 5^ο

- *Παθογενετικοί μηχανισμοί και αιτιολόγηση της θεραπείας*
- *Μετάγγιση Αίματος*
- *Αποσιδήρωση*
- *Σπληνεκτομή*
- *Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών*
- *Επιπλοκές της νόσου*
- *Μελλοντικές θεραπευτικές προοπτικές*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

5.1 ΠΑΘΟΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ ΚΑΙ ΑΙΤΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ

Η μείζων Μεσογειακή Αναιμία (Μ.Α.) είναι πολύπλοκο νόσημα. Η κλινική του εικόνα σχηματίζεται από εκδηλώσεις από όλα τα συστήματα και επιπλέκεται σημαντικά από τις ιατρικές παρεμβάσεις μας. Η θεραπευτική αντιμετώπιση είναι εξ ίσου πολύπλοκη. Ο ιατρός πρέπει να σταθμίζει πάντοτε το όφελος και το κόστος, λαμβάνοντας υπόψη όχι μόνον την ταλαιπωρία του ασθενούς, την ασφάλεια των θεραπευτικών προσεγγίσεων και τις ψυχολογικές τους επιπτώσεις, αλλά και την επίπτωση της νόσου στην οικογένεια, στο Σύστημα παροχής ιατρικών υπηρεσιών και στα οικονομικά της υγείας. Για τους λόγους αυτούς, ο σχεδιασμός της θεραπευτικής αντιμετώπισης πρέπει να είναι στην αρχή μεν ενιαίος και πάγιος, έπειτα όμως πρέπει να εξατομικεύεται για να καλύψει τις προσωπικές ανάγκες και ιδιομορφίες κάθε ασθενούς.

Ο σχεδιασμός της θεραπευτικής αγωγής της μείζονος Μεσογειακής Αναιμίας βασίζεται στην πλήρη κατανόηση των υποκείμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών. Με το σκεπτικό αυτό υπενθυμίζεται ότι η μείζων Μεσογειακή αναιμία (όρος που προοδευτικά υποκαθίσταται από το ξενόφερτο «θαλασσαιμία», έστω και αν αυτό εννοιολογικά δεν είναι σωστό) αποτελεί την ομόζυγη φαινοτυπική έκφραση της σοβαρής μείωσης ή και πλήρους κατάργησης της λειτουργίας των γονιδίων των β-αλύσων με συνέπεια την αδυναμία σχηματισμού και πλήρωσης των ερυθροκυττάρων του πάσχοντος με τετραμερή μόρια αιμοσφαιρίνης του ενηλίκου (HbA, α₂β₂). Η βλάβη των β γονιδίων επέρχεται με πολλούς μηχανισμούς. Συνοπτικά πρόκειται για σημειακές μεταλλάξεις (αντικατάσταση νουκλεοτιδικών βάσεων στην αλληλουχία του δεσοξυριβοπυρηνικού οξέος, DNA) ή αποσκόπες και ανακατατάξεις μεγαλύτερων τμημάτων γενετικού υλικού, οι οποίες επέρχονται πριν, μέσα και μετά τα δομικά β γονίδια και παραβλάπτουν ή καταργούν την έκφρασή τους. Οι μεταλλάξεις που έχουν αναγνωριστεί μέχρι σήμερα είναι πολλές και ποικίλες. Όταν αυτές καταργούν την έκφραση του γονιδίου, δηλαδή τη σύνθεση β-αλύσων, τότε η βλάβη χαρακτηρίζεται ως β^ο – θαλασσαιμία. Όταν η σύνθεση β-

αλύσων απλώς μειώνεται, τότε η βλάβη χαρακτηρίζεται ως β^- -θαλασσαιμία (σημαντική μείωση) ή β^{++} -θαλασσαιμία (μικρή μείωση της σύνθεσης β -αλύσων).

Η φαινοτυπική έκφραση της βλάβης σε ετερόζυγη μορφή (όταν αυτή αφορά το ένα μόνον β -αλληλίο) περιορίζεται στη σημαντική μείωση της πλήρωσης των ερυθροκυττάρων με αιμοσφαιρίνη (χαρακτηριστικά χαμηλή MCH) που γίνονται μικρά (χαμηλός MCV) και ποικιλόσχημα, ενώ ο ετεροζυγώτης φορέας είναι καλά, γιατί προφανώς αντισταθμίζει με άλλους μηχανισμούς το αιμοσφαιρινικό του έλλειμμα. Όμως όταν η βλάβη (όχι υποχρεωτικά η ίδια) αφορά και τα δύο β αλληλία, τότε οι συνέπειες είναι βαρύτερες και ο «διπλός» ή «σύνθετος» φορέας των δύο βλαβών (που συχνά αναφέρεται ως «ομοζυγώτης», με την ευρύτερη σημασία του αντίστοιχου γενετικού όρου) εμφανίζει βαρύτατη αναιμία και πολλές άλλες συνέπειες (ανασκόπηση). Η αναιμία της «μείζονος θαλασσαιμίας» είναι αποτέλεσμα (α) της μη αποδοτικής ερυθροποίησης στον μυελό και (β) της αιμόλυσης στην περιφέρεια. Ο υποκείμενος μηχανισμός δεν είναι μόνον η αδυναμία σύνθεσης αλύσων β με την απότοκη αδυναμία πλήρωσης των ερυθροβλαστών και ερυθροκυττάρων με HbA. Εδώ το πρόβλημα δημιουργείται από την τεράστια περίσσεια ελεύθερων αλύσων α , οι οποίες δεν είναι καθόλου διαλυτές και κατακρημνίζονται μέσα στα κύτταρα επιφέροντας αθρόα έκλυση οξειδωτικών ελεύθερων ριζών και πλήθος άλλων βιοχημικών διαταραχών που οδηγούν σε πρόωρο θάνατο των ερυθροβλαστών στον μυελό (μη αποδοτική ερυθροποίηση) και των ερυθροκυττάρων στο αίμα (περιφερική αιμόλυση). Τα ενδοκυττάρια ιζήματα των α -αλύσων αναγνωρίστηκαν το 1963 από τον Φέσσα και εμφανίζονται με ειδική χρώση ως έγκλειστα τύπου Heinz.

Αντισταθμιστικά, ο ερυθροποιητικός μυελός υπερπλάσσεται. Η υπερπλασία είναι εντυπωσιακή: μπορεί να φθάσει τις 30 και 40 φορές το μέγεθος του κανονικού ερυθροποιητικού μυελού και επιφέρει, επειδή δημιουργείται από την αρχή της ζωής, έντονες οστικές παραμορφώσεις και βαριά οστεοπόρωση. Σε άλλες περιπτώσεις, ο υπερπλαστικός μυελός ξεχύνεται μέσα από ρωγμές των οστών προς τα έξω και σχηματίζει εξωμυελικές μάζες που μπορούν να επιφέρουν πίεση και βλάβες ζωτικών οργάνων και ιστών. Μικροσκοπικά, ο μυελός είναι γεμάτος με ερυθροβλάστες σε όλα τα στάδια ωρίμανσης μέσα στους οποίους αναγνωρίζονται έγκλειστα α -αλύσων. Οι ερυθροβλάστες αυτοί πεθαίνουν πρόωρα πριν ωριμάσουν αποδίδοντας μεγάλες ποσότητες καταβολικών ουσιών (ουρικό οξύ κ.α.).

Οι λιγοστοί ερυθροβλάστες που επιβιώνουν εξελίσσονται σε ποικιλόσχημα σχεδόν άδει ερυθροκύτταρα που εξέρχονται στο περιφερικό αίμα, συχνά περιέχοντας έγκλειστα α -αλύσων, και καταστρέφονται πρόωρα στον σπλήνα και το υπόλοιπο ΔΕΣ αποδίδοντας χολερυθρίνη, σίδηρο και άλλες ουσίες. Συνέπεια των παραπάνω είναι η υπερπλασία του σπληνός που βαθμιαία φθάνει σε τεράστιες διαστάσεις, η διόγκωση του ήπατος και η ανάπτυξη χολολίθων

που συχνά προκαλούν αποφρακτικό ίκτερο. Παράλληλα, η βαριά αναιμία κουράζει την καρδιά (υπερκινητική κυκλοφορία) και, μαζί με άλλες βλαπτικές επιδράσεις που θα αναφερθούν στη συνέχεια, απολήγει σε ολική καρδιακή ανεπάρκεια με διόγκωση ήπατος, οιδήματα και επικίνδυνες αρρυθμίες. Έτσι, η κλινική εικόνα των πασχόντων συνεχώς επιβαρύνεται και δημιουργεί την ανάγκη διόρθωσης της αναιμίας με μεταγγίσεις. Η επιλογή των ασθενών που θα ωφεληθούν από τις μεταγγίσεις, ο τρόπος χορήγησης, ο τύπος και η ποσότητα του χορηγούμενου αίματος αποτελούν το πρώτο μέρος του κεφαλαίου αυτού. Οι τακτικές, δια βίου μεταγγίσεις έχουν το κόστος τους και δεν είναι ευχάριστη λύση για τους ασθενείς. Κάθε μονάδα αίματος έχει ελάχιστη μεν αλλά υπαρκτή πιθανότητα ασυμβατότητας, μεταφοράς λοιμογόνων παραγόντων ή δημιουργίας αλλεργικής αντίδρασης. Επιπλέον σε ασθενείς με λανθάνουσα ή έκδηλη καρδιακή ανεπάρκεια η μετάγγιση αίματος ενέχει πάντοτε τον κίνδυνο έκλυσης πνευμονικού οιδήματος ή άλλων διαταραχών. Κατά συνέπεια, οι κανόνες ασφάλειας των μεταγγίσεων αποτελούν αναπόσπαστο μέρος της θεραπευτικής αντιμετώπισης. Όμως το κύριο πρόβλημα των μεταγγίσεων δεν είναι οι παραπάνω δυνητικές παρενέργειες, οι οποίες, με τον ένα ή τον άλλο τρόπο μπορούν να προληφθούν ικανοποιητικά. Εδώ το αναπόφευκτο πρόβλημα είναι η συνεχής συσσώρευση του σιδήρου που εμπεριέχεται στα μεταγγιζόμενα ερυθροκύττρα, δεν έχει μηχανισμό αποβολής και αποτίθεται σε πολλά ζωτικά όργανα και ιστούς (μυοκάρδιο, πάγκρεας, ενδοκρινείς αδένες κ.α.) παραβιάζοντας σε άλλοτε άλλο βαθμό την λειτουργία τους. Επιπρόσθετα, η δευτεροπαθής αυτή αιμοσιδήρωση επιβαρύνεται και με τον σίδηρο της τροφής που απορροφάται αθρόα από το έντερο ως ανταπόκριση προς την υπεραυξημένη αλλά μη αποδοτική ερυθροποίηση. Η συσσώρευση σιδήρου στα ζωτικά όργανα επιφέρει πολλές και ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις και συχνά αποτελεί αιτία θανάτου των ασθενών. Κατά συνέπεια, η ανεύρεση ουσιών, οι οποίες θα μπορούσαν να δεσμεύουν την περίσσεια σιδήρου και να απεκκρίνονται από τους νεφρούς ή το έντερο μειώνοντας την αιμοχρωμάτωση του ασθενούς, αποτέλεσε κύριο στόχο πολλών φαρμακολογικών εργαστηρίων τα τελευταία χρόνια και η χρήση των φαρμάκων αυτών στους πάσχοντες αποτελεί πλέον την μόνη δυνατότητα για την μακρά τους επιβίωση, παρά την ταλαιπωρία που συνεπάγεται. Για τον λόγο αυτό, οι ενδείξεις και οι κανόνες που ισχύουν σήμερα για την σωστή αποσιδήρωση αποτελούν σημαντικό τμήμα του κεφαλαίου αυτού.

Το τελευταίο, όχι όμως αμελητέο, τμήμα της καθολικής θεραπευτικής αντιμετώπισης της μείζονος θαλασσαιμίας περιλαμβάνει την αντιμετώπιση των ιδιαίτερων προβλημάτων των ασθενών, όπως η βαριά οστεοπόρωση, ο υποπαραθυρεοειδισμός και άλλες ενδοκρινολογικές διαταραχές, ως και τα σημαντικά ψυχοκοινωνικά τους προβλήματα. Είναι σαφές ότι η θεραπευτική αγωγή που σκιαγραφήθηκε είναι πολύπλοκη, πολυέξοδη και συνεπάγεται μεγάλη

ταλαιπωρία για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Όμως δικαιολογείται από το όφελος. Η εικόνα δείχνει την επιβίωση των ασθενών με μείζονα Μ.Α. τα παλιότερα χρόνια χωρίς ουσιαστική θεραπεία, την επιβίωση των ασθενών με συχνές μεταγγίσεις αλλά χωρίς επαρκή αποσιδήρωση και την επιβίωση των ασθενών με τη σύγχρονη συμβατική πλήρη αγωγή. Είναι σαφές ότι η καμπύλη των τελευταίων δεν διαφέρει από εκείνη του κοινού πληθυσμού. Υπάρχουν περιθώρια βελτίωσης; Η απάντηση είναι θετική. Η μεταμόσχευση μυελού, η φαρμακολογική επαναγωγή της σύνθεσης εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και η πολλά υποσχόμενη γονιδιακή θεραπεία αποτελούν σοβαρές δυνατότητες λυσιτελούς θεραπείας της μείζονος θαλασσαιμίας.¹⁰

Πίνακας 5.1. Σύνοψη θεραπευτικών ενεργειών στη μείζονα Μεσογειακή Αναιμία

<p><i>Μεταγγίσεις αίματος</i></p> <p>Επαρκής οξυγόνωση ιστών. Κανονική ανάπτυξη. Μείωση «φθοράς» πάσχοντος</p> <p>Αποτροπή ανάπτυξης οστικών παραμορφώσεων και εξωμυελικών μαζών</p> <p>Μείωση αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το έντερο</p> <p>Μείωση περιφερικής αιμόλυσης. Αποτροπή σχηματισμού χολολίθων</p>
<p>Αποτροπή υπέρμετρης ανάπτυξης ΔΕΣ (σπληνομεγαλία, ηπατομεγαλία, αρτηριοφλεβώδεις επικοινωνίες μυελού)</p> <p><i>Αποσιδήρωση</i></p> <p>Μείωση του ελεύθερου σιδήρου του πλάσματος και των ιστών προς αποφυγήν έκλυσης ελεύθερων οξειδωτικών ριζών</p> <p>Μείωση των βλαπτικών αποθεμάτων σιδήρου στα παρεγχυματώδη όργανα (ενδοκρινείς αδένες, μυοκάρδιο, πάγκρεας, ήπαρ) κ.λ.</p> <p><i>Γενική Υποστήριξη</i></p> <p>Σπληνεκτομή όταν υπάρχουν οι κατάλληλες ενδείξεις</p> <p>Προφύλαξη από λοιμώξεις. Άμεση θεραπεία λοιμώξεων</p> <p>Διόρθωση ορμονικών διαταραχών</p> <p>Φροντίδα ατόνων ελκών</p> <p>Σωστή διατροφή. Συμπλήρωση διατροφής (βιταμίνες κ.λ.)</p> <p>Φροντίδα δοντιών</p> <p>Ψυχολογική Υποστήριξη. Αντιμετώπιση κοινωνικών προβλημάτων</p>

Εικόνα 5.1. Θεραπεία και σχετικές επιπλοκές της Μεσογειακής Αναιμίας

5.2. ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η μετάγγιση αίματος αποτελεί τη βασική αρχή για τη θεραπεία των πασχόντων από σοβαρή ομόζυγο β-μεσογειακή αναιμία (M.A.). Στόχος των μεταγγίσεων είναι η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα που να επιτρέπουν την ικανοποιητική οξυγόνωση των ιστών και να παρεμποδίζουν τις δευτεροπαθείς εκδηλώσεις από τη μη αποδοτική ερυθροποίηση, την υπερπλασία του μυελού και τη βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την αναστολή της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το γαστρεντερικό σύστημα.

Έχουν προταθεί διάφορα σχήματα μεταγγίσεων, η αποτελεσματικότητα των οποίων αποτελεί αντικείμενο διαρκούς μελέτης, ενώ οι δυνατότητες εφαρμογής τους εξαρτώνται τόσο από τη διαθεσιμότητα του αίματος όσο και από την ύπαρξη κατάλληλης υποδομής.

Σήμερα είναι διεθνώς αποδεκτή η διατήρηση της πριν από τη μετάγγιση αιμοσφαιρίνης σε υψηλότερα επίπεδα των 9 g/dl (moderate transfusion regime) και της μέσης αιμοσφαιρίνης σε συγκέντρωση περίπου 12 g/dl, εφόσον η έναρξη των μεταγγίσεων γίνεται έγκαιρα. Η εφαρμογή του «μετριοπαθούς» αυτού σχήματος μεταγγίσεων με έναρξη κατά την περίοδο της νηπιακής ηλικίας, έχει αποδειχθεί ότι έχει τα παρακάτω αποτελέσματα.

1. Κανονική φυσιολογική δραστηριότητα.
2. Βελτιωμένη ανάπτυξη σώματος.
3. Μείωση της χρόνιας υποξαιμίας και της υπερπλασίας του μυελού κι των σκελετικών αλλοιώσεων.
4. Μείωση του αυξημένου όγκου του αίματος (λόγω υπερπλασίας του μυελού) και επομένως του καρδιακού έργου.
5. Καθυστέρηση της σπληνομεγαλίας και του υπερσπληνισμού.
6. Μείωση της υπερβολικής αιμοσιδήρωσης.

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μετά την μετάγγιση, δεν πρέπει να ξεπερνούν τα 15 g/dl για τους ενήλικες και τα μεγαλύτερα παιδιά, και τα 14 g/dl για τα μικρά παιδιά. Με υψηλότερη τιμή αιμοσφαιρίνης υπάρχει κίνδυνος καρδιακής κάμψης, απορρυθμίσσης στην οξυγόνωση των ιστών και θρομβώσεων, ειδικά, όταν συνυπάρχουν παράγοντες όπως λοιμώξεις, διαβήτης, μεταβολική οξέωση κ.λ.π.¹⁹

Κριτήρια για την απόφαση είναι (1) η αδυναμία του πάσχοντος παιδιού να κρατήσει επίπεδα αιμοσφαιρίνης πάνω από 7,0 g/dl, (2) η αναστολή της αύξησης του παιδιού με βάση τα πρότυπα διαγράμματα των παιδιάτρων και (3) η προοδευτική ανάπτυξη οστικών παραμορφώσεων ιδίως στο πρόσωπο. Στην τελευταία περίπτωση, η σύγκριση διαδοχικών πλαγίων φωτογραφιών (ή και ακτινογραφιών) του παιδιού μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο

βοήθημα. Οι ενδείξεις για την τακτική χορήγηση μεταγγίσεων γίνονται δυσκολότερες στην «ενδιάμεση» Μεσογειακή Αναιμία. Ο όρος αυτός περιλαμβάνει φορείς δύο (κατά κανόνα) θαλασσαιμικών γονιδίων, οι οποίοι αναπτύσσονται και επιβιώνουν σχεδόν κανονικά, με μικρή αναιμία και χωρίς έντονες οστικές παραμορφώσεις. Οι περιπτώσεις αυτές εμφανίζουν σημαντική ετερογένει, έχουν όμως όλες, ως κοίνο παράγοντα για την ηπιότητα τους, την περιορισμένη μη αποδοτική ερυθροποίηση που αντανακλά την σχετικά μικρή βλαπτική περίσσεια ελεύθερων α – αλύσων. Συνήθως πρόκειται για πάσχοντες, οι οποίοι εμφανίζουν (α) υψηλά ποσοστά HbA και λιγοστή HbF (ήπιες β^{++} - θαλασσαιμικές μεταλλάξεις, όπως η -101C προς T, η -87C προς G, η IVS 1-nt 6 T προς C, η μετάλλαξη +6 μετά το 3 πέρασ του γονιδίου A προς C και μερικές άλλες), (β) υψηλά ποσοστά HbF και λίγη ή καθόλου HbA (δβ-θαλασσαιμίες ή άλλα γονίδια που ευνοούν την σύνθεση γ-αλύσων), η (γ) για περιπτώσεις μείζονος M.A., όπου η περίσσεια των α-αλύσων μειώνεται από την συνύπαρξη α- θαλασσαιμίας. Σύμφωνα με τα παραπάνω, στις περιπτώσεις αυτές η αναγνώριση των υποκειμένων μοριακών βλαβών επιτρέπει την πρόβλεψη της έκτασης της μη αποδοτικής ερυθροποίησης και η ένδειξη για μετάγγιση μπορεί δικαιολογημένα να καθυστερήσει μέχρις ότου εκτιμηθεί σωστά η έκταση και η ένταση της ερυθροποιητικής δραστηριότητας σε σχέση με το επίπεδο αιμοσφαιρίνης που αυτή επιτυγχάνει. Κατά συνέπεια, η ένδειξη μεταγγίσεων στην ενδιάμεση M.A τίθεται (α) σε παρατεινόμενες λοιμώξεις, όταν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μειωθούν κάτω των 7,0 g/dl ή ο ασθενής αισθάνεται δύσπνοια ή δυσφορία, (β) όταν διαπιστώνονται μεγάλες και δυνητικά επικίνδυνες εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης, δηλωτικές ότι για την επίτευξη ενός σχετικά ικανοποιητικού επιπέδου αιμοσφαιρίνης χρειάζεται μια δυσανάλογα μεγάλη μη αποδοτική ερυθροποίηση, (γ) όταν το πρόσωπο γίνεται δύσμορφο ή όταν η οστεοπόρωση προκαλεί έντονα οστικά άλγη, για τον ίδιο παραπάνω λόγο και (δ) όταν διαφαίνεται δυσανάλογη επιβάρυνση του καρδιακού μυός με έντονη υπερκινητική κυκλοφορία, δύσπνοια και κυρίως αρρυθμίες που ενοχλούν σημαντικά τον ασθενή σε κάθε προσπάθεια. Φυσικά, ένδειξη μεταγγίσεων υπάρχει (ε) στην κύηση και (στ) όταν επίκειται μείζων χειρουργική επέμβαση. Στις ενδιάμεσες M.A., όπου το μέγεθος του σπληνός είναι ή γίνεται σημαντικό, η σπληνεκτομή μπορεί να οδηγήσει σε βελτίωση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης του ασθενούς, προφανώς με μείωση της σπληνικής υδραιμίας.¹⁰

5.2.1. Χρόνος έναρξης των μεταγγίσεων

Οι ανάγκες αίματος εξαρτώνται από το βαθμό ύπαρξης ενδογενούς αποδοτικής ερυθροποίησης, επομένως τόσο η έναρξη των μεταγγίσεων όσο και το ποσό αίματος πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με τον φαινότυπο, το βαθμό αναιμίας και γενικά τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου με βάση το επιθυμητό επίπεδο της αιμοσφαιρίνης. Στην Ελλάδα πάνω

από 80% των αρρώστων έχουν κλασική ομόζυβο β⁰ ή β⁺ μεσογειακή αναιμία, με κλινικό φαινότυπο μείζονος μεσογειακής αναιμίας. Οι μεταγγίσεις στις περιπτώσεις αυτές αρχίζουν με τη διάγνωση, όπου κατά κανόνα η αιμοσφαιρίνη είναι σταθερά κάτω από 7 g/dl και δεν συνυπάρχουν παράγοντες που επιβαρύνουν την αναιμία π.χ. λοιμώξεις.¹⁹

Πίνακας 5.2. Πρωτόκολλο αιμοθεραπείας στη σοβαρή Μ.Α.¹⁹

A. Κριτήρια έναρξης μεταγγίσεων

- Εργαστηριακή διάγνωση και πρόγνωση
 - Ø Γενική αίματος. Hb < 7 g/dl σε δύο διαδοχικές εξετάσεις ενός 15νθήμερου
 - Ø Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
 - Ø Χρωματογραφία (HPLC)
 - Ø Εξετάσεις μοριακής βιολογίας
(β και α μεταλλαγές, παρουσία Xmn1)
- Κλινικά δεδομένα
 - Ø Παθολογικό προσωπείο
 - Ø Καθυστέρηση στην ανάπτυξη
 - Ø Παθολογικά κατάγματα
- Ομάδα αίματος και γονότυπος ερυθροκυτταρικών αντιγόνων
 - Φερριτίνη ορού
 - Ø Ηπατικές δοκιμασίες
 - Ø Ορολογικές εξετάσεις λοιμώξεων
(HBV, HCV, HTLV, CMV)
 - Ø Εμβολιασμός έναντι HBV

B. Είδος και ποιότητα αίματος προς μετάγγιση

- Συμπυκνωμένα ερυθρά από ολικό αίμα ή ερυθροαφαίρεση εντός αντιπηκτικού CPDA-1 και προσθετικού δαιλύματος SAGM. Απαιτείται λευκαφαίρεση και πλύσιμο.

Γ. Έλεγχοι στον πάσχοντα

- Διερεύνηση για νέα αλλοαντισώματα πριν από κάθε μετάγγιση
- Μέτρηση αναγκαίου όγκου αίματος
- Μετάγγιση 10 – 15 ml ερυθρών ανά /kg βάρους σώματος (επί απουσίας καρδιοπάθειας) και διάρκεια μετάγγισης 2 -3 ώρες / μονάδα
- Μετάγγιση 2 -5 ml ερυθρών ανά /kg βάρους σώματος/ ώρα επί καρδιοπάθειας
- Μέτρηση Hb πριν (9 - 10g/dl) και μετά τη μετάγγιση (14 – 15 g/dl)
- Παρακολούθηση και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας αιμοθεραπείας και καταγραφή τυχόν αντιδράσεων σχετικών με τη μετάγγιση
 - Ø Μείωση της Hb κατά 1g/dl/ εβδομάδα σε μη σπληνεκτομημένους και κατά 1,5 g/dl/ εβδομάδα στους σπληνεκτομημένους

5.2.2. Είδος και ποσότητα αίματος

Η σύγχρονη θεραπευτική της Μ.Α. αποσκοπεί στην παροχή κατάλληλης ποιότητας αίματος με σκοπό την εξασφάλιση: (α) μεγαλύτερης βιωσιμότητας και καλύτερης λειτουργίας των ερυθροκυττάρων (β) αποφυγή αλλοανοσοποίησης και (γ) περιορισμό της διασποράς λοιμωδών νόσων.

Για τη μετάγγιση χρησιμοποιούνται συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα (ΣΕ) φτωχά σε λευκοκύτταρα ($<1 \times 10^6$) και προσμίξεις πρωτεϊνικών στοιχείων του πλάσματος προς αποφυγή μη αιμολυτικών πυρετικών και αλλεργικών και άλλων αντιδράσεων. Η μείωση των λευκοκυττάρων $< 1 \times 10^6$ / μονάδα στα ΣΕ θεωρείται το κριτικό όριο για περιορισμό όχι μόνο μη αιμολυτικών πυρετικών αντιδράσεων αλλά και άλλων αντιδράσεων που σχετίζονται με την παρουσία αντισωμάτων HLA των λευκοκυττάρων, όπως η νόσος του ξενιστή κατά του μοσχεύματος (GVHD), οξεία πνευμονική βλάβη (TRALI), ανοσοτροποποίηση και μεταφορά λοιμογόνων παραγόντων (CMV, HTLV, *Yersinia enterocolitica* κ.λ.π.).

Όταν το αντιπηκτικό είναι CPDA-1 και δεν χρησιμοποιείται προσθετικό διάλυμα προτιμάται πρόσφατο αίμα ηλικίας μικρότερης των 7 ημερών γιατί αυτό σε σύγκριση με αίμα μεγαλύτερης ηλικίας, έχει μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης (διατήρηση ερυθροκυττάρων μέχρι 42 ημέρες) και υψηλότερα επίπεδα ATP μέχρι την 28^η ημέρα της αποθήκευσης του αίματος, ενώ τα επίπεδα του 2,3 DPG και P50 που εξασφαλίζουν καλή παραμορφωσιμότητα στα ερυθρά και φυσιολογική απόδοση οξυγόνου στους ιστούς δεν διαφοροποιούνται σημαντικά.

Ο ολικός όγκος χορηγούμενου αίματος κυμαίνεται μεταξύ 10 – 20 ml ΣΕ ανά kg βάρους σώματος εντός δύο έως τριών ωρών, ενώ επί παρουσίας καρδιακής ανεπάρκειας, συνιστάται χορήγηση μικρών δόσεων ΣΕ (μία μονάδα την εβδομάδα) με αργό ρυθμό εντός 3 – 4 ωρών.

Η αποτελεσματικότητα των μεταγγίσεων αποδεικνύεται με παρακολούθηση των αιματολογικών και κλινικών παραμέτρων κάθε πάσχοντα. Υπολογίζεται ότι μετάγγιση 3 ml ΣΕ με αιματοκρίτη 75% (6 ml ολικού αίματος) ανά kg βάρους σώματος προκαλούν άνοδο της αιμοσφαιρίνης του πάσχοντα κατά 1 gr. Τα δεδομένα αυτά ισχύουν κατά κύριο λόγο για σπληνεκτομημένα άτομα. Αν η ετήσια κατανάλωση αίματος ενός μη σπληνεκτομημένου ατόμου υπερβαίνει τα 200 – 250 ml/ kg, τότε απαιτείται σπληνεκτομή και διερεύνηση για αλλοανοσοποίηση. Η παρουσία σοβαρής λοίμωξης είναι μία επίσης παράμετρος επηρεασμού των αναγκών αίματος.

Η τήρηση αρχείων των πασχόντων (ιστορικό, αντιδράσεις κ.λ.π.) και η τακτική αξιολόγηση των δεικτών μετάγγισης (μέση ετήσια αιμοσφαιρίνη, ετήσια κατανάλωση αίματος, ημερήσια πτώση αιμοσφαιρίνης) σύμφωνα με τις οδηγίες της ομάδας αιμοσφαιρινοπαθειών και θαλασσαιμίας του Π.Ο.Υ. επιτρέπουν τόσο την καλύτερη παρακολούθηση τόσο των πασχόντων όσο και εκτιμήσεις για το επίπεδο λειτουργίας της μονάδας θεραπείας.

Στην ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία, η έναρξη και οι ενδείξεις μεταγγίσεων εξατομικεύονται με βάση τον γονότυπο, τις τιμές αιμοσφαιρίνης και τις κλινικές εκδηλώσεις της νόσου.¹⁹

Πίνακας 5.3. Πρωτόκολλο αιμοθεραπείας στην ενδιάμεση Μ.Α.¹⁹

Έναρξη

- Ø Εξατομικεύεται ανάλογα με τον φαινότυπο και τα κλινικά δεδομένα
- Ø Έναρξη μεταγγίσεων μετά το 3^ο έτος της ηλικίας, αυξάνει τον κίνδυνο αλλοανοσοποίησης

Ενδείξεις

- Ø Επί Hb < 8 – 10 g/dl κατά τη διάρκεια λοιμώξεων ή άλλων επιπλοκών που σχετίζονται με χρόνια αναιμία (καθυστέρηση στην ανάπτυξη, οστικές αλλοιώσεις, παθολογικά κατάγματα, εξωμυελική αιμοποίηση κ.λ.π.)
- Ø Στην εγκυμοσύνη με σκοπό την καλύτερη οξυγόνωση των ιστών
- Ø Επί υπερσπληνισμού συνιστάται σπληνεκτομή
- Ø Πριν μείζονα χειρουργική επέμβαση με σκοπό τον περιορισμό της προπηκτικής δραστηριότητας των θαλασσαιμιών.

Το είδος του μεταγγιζόμενου προϊόντος και τα μέτρα για ασφαλή μετάγγιση ακολουθούν τις οδηγίες που ισχύουν για την σοβαρή Μ.Α.

5.2.3. Χορήγηση του αίματος

Στις περισσότερες περιπτώσεις σήμερα στην Ελλάδα, το αίμα χορηγείται σε ειδικές Μονάδες Μεσογειακής Αναιμίας που έχουν αναπτυχθεί σε πολλά Νοσοκομεία της χώρας και εξυπηρετούν κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο τους ασθενείς χωρίς αυτοί να πρέπει να εισαχθούν στις Κλινικές. Ανάγκη και περιθώρια βελτίωσης υπάρχουν πολλά. Το αίμα χορηγείται με ρυθμό 3 – 5 ml ανά λεπτό (δύο μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών σε 3 – 4 ώρες). Ευνόητο είναι ότι όταν υπάρχει φόβος καρδιακής κάμψης, τότε η μετάγγιση γίνεται με βραδύτερο ρυθμό με μικρότερη ποσότητα και βραχύτερα μεσοδιαστήματα και υπό χορήγηση διουρητικών κ.λ.

5.2.4. Νεοκύτταρα

Η μέθοδος αξιολογεί τη μεγαλύτερη επιβίωση που εμφανίζουν τα νεαρά ερυθροκύτταρα σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό ερυθροκυττάρων στις συνήθεις μεταγγίσεις. Ο διαχωρισμός των ερυθροκυττάρων γίνεται με βάση το γεγονός ότι τα νεοκύτταρα είναι ελαφρότερα και παίρνουν θέση στις ανώτερες στιβάδες του ερυθροκυτταρικού πληθυσμού κατά την φυγοκέντρηση. Η μέση επιβίωση του επιλεγμένου ερυθροκυτταρικού πληθυσμού εκφρασμένη ως ημιπερίοδος ζωής με ραδιοχρώμιο υπολογίζεται σε 45 ημέρες περίπου, ενώ η μέση επιβίωση των ερυθροκυττάρων των κοινών μεταγγίσεων είναι 27 έως 29 ημέρες. Πλεονεκτήματα της μεθόδου είναι: (α) η επιμήκυνση του χρονικού διαστήματος μεταξύ δύο μεταγγίσεων κατά 30%, (β) η απότοκη μείωση του συνολικού ποσού των ερυθροκυττάρων που λαμβάνουν οι ασθενείς, (γ) η αντίστοιχη μείωση του σιδήρου που συσσωρεύεται, και η (δ) μείωση της ταλαιπωρίας των ασθενών. Μειονεκτήματα είναι: (α) η αλλοανοσοποίηση, (β) οι τεχνικές δυσκολίες (συσκευές και προσωπικό) που ανεβάζουν το κόστος, (γ) η σπατάλη αίματος που δεν δικαιολογείται αφού στη χώρα μας η έλλειψη αίματος αποτελεί μόνιμο πρόβλημα και η συγκέντρωση λευκοκυττάρων από πολλές μονάδες αίματος, η οποία αυξάνει τον κίνδυνο μετάδοσης λοιμώξεων, ιδιαίτερα ιογενών, που δεν μπορούν να ελεγχθούν πάντοτε.¹⁰

5.2.5. Κυτταροαφαίρεση

Η κυτταροαφαίρεση συνιστά μια σχετικά νέα προοπτική για την βελτίωση της ποιότητας του μεταγγιζόμενου αίματος στην Μ.Α. Ειδικότερα η λήψη με αυτόματο κυτταρικό διαχωριστή 2 μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών (500 ml με αιματοκρίτη 75%) από τον ίδιο αιμοδότη (ισχύουν ειδικά κριτήρια επιλογής) αποσκοπεί στην κατά 50% μείωση της έκθεσης των

πασχόντων σε αιμοδότες και αντίστοιχα φιλοδοξεί την μείωση της συχνότητας των επιπλοκών της μετάγγισης (λοιμώξεις, αλλοανοσοποίηση). Το λαμβανόμενο προϊόν της αφαίρεσης είναι προτυποποιημένο όσο αφορά την ποσότητα, τον αιματοκρίτη ενώ οι διαδικασίες πλύσης των ερυθρών και λευκαφαίρεσης διασφαλίζουν την ικανοποιητική απομάκρυνση προσμειξέων λευκών και πλάσματος.

Η εφαρμογή αφαιμαξομετάγγισης από μερικούς ερευνητές σε μικρές ομάδες ασθενών έχει δείξει ότι επιμηκύνει το διάστημα μεταξύ των μεταγγίσεων μειώνοντας έτσι τις ανάγκες αίματος. Συνδυασμός αφαιμαξομετάγγισης και υπερμετάγγισης σε μη τακτά μεταγγιζόμενους ασθενείς με ενδιάμεση Μ.Α. έχει εφαρμοστεί προκειμένου να βελτιώσει την οξυγόνωση των ιστών και καταπιέσει την εξωμυελική ερυθροποίηση.¹⁹

5.2.6. Επιπλοκές των μεταγγίσεων

Δυστυχώς οι συχνές μεταγγίσεις έχουν ως επακόλουθο την υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καρδιομυοπάθεια, ενδοκρινοπάθεια και ηπατικές βλάβες. Αν η καρδιομυοπάθεια επιδεινωθεί μπορεί να αποβεί μοιραία. Για την απομάκρυνση του σιδήρου από τον οργανισμό, χορηγείται στα παιδιά αυτά χειλικός παράγοντας που δεσμεύει το σίδηρο. Γίνονται υποδόριες εγχύσεις δεσφεριοξαμίνης η οποία χορηγείται καθ' όλη τη νύχτα στην κοιλιά. Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας εκτιμάται με μέτρηση των επιπέδων φερριτίνης στον ορό. Η συμμόρφωση στη θεραπεία μπορεί να είναι χαμηλή, ιδίως από τους εφήβους. Στα επόμενα χρόνια αναμένεται η κυκλοφορία χηλικών παραγόντων που λαμβάνονται από το στόμα.²⁵

Σε γενικές γραμμές, εκτιμάται ότι τα κορίτσια είναι πιο συνεργάσιμα και ακολουθούν με μεγαλύτερη πειθαρχία τις ιατρικές συμβουλές για τη διαδικασία μετάγγισης και αποσιδήρωσης, με αποτέλεσμα να παρουσιάζονται λιγότερα προβλήματα στη θεραπεία τους.² Οι συχνότερες αντιδράσεις από τη μετάγγιση αίματος είναι:

α. Αλλοανοσοποίηση

Η Αλλοανοσοποίηση έναντι των αντιγόνων των ερυθροκυττάρων, των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων (HLA) και του συστήματος Ag και χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών αποτελεί μία από τις κύριες επιπλοκές των μεταγγίσεων ασθενών με Μ.Α. Ο βαθμός της αλλοανοσοποίησης εξαρτάται τόσο από την ποσότητα, όσο και από το είδος του μεταγγιζόμενου αίματος, καθώς και από την ηλικία έναρξης των μεταγγίσεων.

Παλαιότερα η συχνότητα αλλοαντισωμάτων έναντι των αντιγονικών συστημάτων Rhesus και Kell ήταν πολύ αυξημένη. Πρόσφατα, περίπου 5% των πασχόντων εμφανίζουν αντισώματα έναντι σπανίων ερυθροκυττάρων αντιγόνων (Cw, Kp, κ.λ.π.) ή θερμά ή ψυχρά ή μη

ταυτοποιήσιμα αντισώματα. Από το σύνολο των ασθενών με αλλοανοσοποίηση περίπου οι μισοί έχουν ένα αλλοαντίσωμα, 20% έχει δύο αλλοαντισώματα και 15% εμφανίζουν πολλαπλά αντισώματα. Για ασθενείς με πολύ σπάνια ομάδα αίματος ή πολλαπλά αντισώματα η ανεύρεση συμβατού αίματος είναι δυνατή μέσω Τραπεζών κατεψυγμένων ερυθρών σπανίων ομάδων όπως αυτή των Κεντρικών Εργαστηρίων Αιμοδοσίας του Amsterdam.

Οι επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις παραμένουν ένα πολύπλοκο πρόβλημα για την αιμοθεραπεία σε μερικούς θαλασαιμικούς ασθενείς και απαιτείται εξειδικευμένος ορολογικός έλεγχος με ενζυματικές μεθόδους και μονοκλωνικά. Οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις στους θαλασαιμικούς ασθενείς είναι πολύ σπάνιες και προκύπτουν από σφάλματα στην ταυτοποίηση του δείγματος αίματος του ασθενούς και σε εξετάσεις συμβατότητας. Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία δεν είναι ασυνήθης στη Μ.Α. και οι έλεγχοι που επιβάλλονται τόσο για την διαφορική διάγνωση από υποκείμενη αλλοανοσοποίηση όσο και για την ανεύρεση συμβατού αίματος δημιουργούν επιπλέον δυσκολίες στις υπηρεσίες αιμοδοσίας που φροντίζουν θαλασαιμικούς πάσχοντες. Η σταδιακή μείωση αντισωμάτων κατά λιποπρωτεϊνικών αντιγόνων (Αντι- Ag) μετά από 500 μεταγγίσεις αποτελεί εύρημα των τελευταίων χρόνων στον έλεγχο των ασθενών με Μ.Α. Η σημασία του ευρήματος μπορεί να υποδηλώνει την ανάπτυξη ανοσιακής ανοχής εξαιτίας της συχνής επαφής με το αντιγονικό ερέθισμα.

Πρακτικά, επιβάλλεται ο προσδιορισμός του φαινότυπου των ερυθροκυττάρων αντιγόνων για κάθε νέο ασθενή και ο έλεγχος αντισωμάτων πριν από κάθε μετάγγιση. Επομένως οι θαλασαιμικοί θα πρέπει να μεταγγίζονται κατ' αρχήν με ερυθρά ταυτόσημα ως προς τις ομάδες ABO, DccFe και Kell και ως προς τα άλλα κλινικώς σημαντικά αντιγονικά συστήματα όταν απαιτείται.

Οι πυρετικές και αλλεργικές αντιδράσεις, η ανοσοτροποποίηση, η οξεία πνευμονική δυσφορία (TRALI) και η μετάδοση ιογενών και άλλων λοιμογόνων παραγόντων αποτελούν επίσης σοβαρές επιπλοκές της μεταγγισιοθεραπείας.¹⁹

β. Πυρετικές και Αλλεργικές Αντιδράσεις

Οι μεταγγίσεις αίματος συχνά συνοδεύονται από αντιδράσεις. Οι αλλεργικές αντιδράσεις (κνησμός, πομφώδες εξάνθημα, κ.λ.) συνήθως οφείλονται σε ξένες ουσίες που βρίσκονται σε ίχνη στην πλαστική σκευή, ή σε φάρμακα που είχε πάρει ο αιμοδότης ή και σε αυτό το μεταγγιζόμενο αίμα. Η αντιμετώπιση είναι συμπτωματική και εκτείνεται από τα απλά αντιαλλεργικά φάρμακα έως την ενδοφλέβια ένεση κορτικοειδών. Οι πυρετικές αντιδράσεις συνήθως οφείλονται στα λευκά αιμοσφαίρια του μεταγγιζόμενου αίματος. Για την αποτροπή του προβλήματος, τα τελευταία χρόνια έχει καθιερωθεί η χορήγηση του αίματος μέσα από κατάλληλα φίλτρα κατακράτησης των λευκών. Διατίθενται δύο τύποι: τα φίλτρα προσρόφησης

και τα φίλτρα μικροδιήθησης. Τα πρόσφατα φίλτρα συνδυάζουν τους δύο μηχανισμούς. Με τον τρόπο αυτό απομακρύνονται περισσότερα από 99% των λευκοκυττάρων του μεταγγιζόμενου αίματος και οι αντιδράσεις συνήθως αποφεύγονται. Τα αιμοπετάλια απομακρύνονται, ενώ η απώλεια ερυθροκυττάρων κατά κανόνα είναι μικρότερη του 5%. Ο ρυθμός ροής των συμπυκνωμένων ερυθρών μέσω του φίλτρου δεν επηρεάζεται σημαντικά. Σε ορισμένα Κέντρα για τον ίδιο σκοπό εφαρμόζονται κλειστά συστήματα έκπλυσης των ερυθρών σε συνδυασμό με διήθηση μέσω φίλτρων.

γ. Ισοευαισθητοποίηση

Η ισοευαισθητοποίηση των θαλασαιμικών ασθενών είναι ατυχώς συνήθες φαινόμενο και συχνά δημιουργεί δυσκολίες ή και αδυναμία συνέχισης των μεταγγίσεων. Στην Ελλάδα το ποσοστό των ευαισθητοποιημένων ατόμων φθάνει τα 15% και είναι μικρότερο στους ασθενείς που αρχίζουν τις μεταγγίσεις τους νωρίς και πολύ ψηλότερο σε εκείνους που μπαίνουν στο πρόγραμμα αργότερα, προφανώς γιατί οι πρώτοι αναπτύσσουν προοδευτικά ανοσολογική ανοχή. Τα υπόλογα αντιγόνα είναι τα αντιγόνα του συστήματος Rhesus, το αντιγόνο Kell και Lewis και πολλά άλλα αντιγόνα αναγνωρίσιμα και μη. Για την πρόληψη της ισοανοσοποίησης η ιδεώδης λύση θα ήταν το αίμα να δίνεται βάσει γονότυπου. Όμως αυτό σπάνια μόνον είναι δυνατό γιατί οι διατιθέμενες μονάδες αίματος είναι περιορισμένες και η εργαστηριακή επιβάρυνση που συνεπάγεται η πλήρης αναγνώριση του γονότυπου σημαντική. Έτσι στην συνήθη πράξη, ο έλεγχος συμβατότητας περιορίζεται στο σύστημα ABO/Rhesus και την έμμεση αντίδραση Coombs με το προς μετάγγιση αίμα. Επιπλέον, σκόπιμο είναι, πριν από την πρώτη μετάγγιση, να γίνει λεπτομερής αναγνώριση του πλήρους γονότυπου του ασθενούς και κατοχύρωση ότι ο ορός του δεν περιέχει κανενός είδους αντισώματα. Ατυχώς η ισοευαισθητοποίηση δεν θεραπεύεται. Η χορήγηση κορτιζόνης έχει αμφισβητούμενα και ίσως επιβλαβή αποτελέσματα, ενώ η πλασμαφαίρεση δεν ωφελεί. Στην περίπτωση αυτή οι μεταγγίσεις γίνονται με πλήρη γονοτυπική ταυτότητα, φυσικά μόνον αν το αντιγόνο αναγνωρισθεί.¹⁰

δ. Αλλεργικές / αναφυλακτικές αντιδράσεις, TRALI, Gv HD

Οι αλλεργικές αντιδράσεις προλαμβάνονται με το πλύσιμο ερυθρών, ενώ έχουν επίσης σχετιστεί με την παρουσία αντισωμάτων έναντι της ανοσοσφαιρίνης IgE και σπανιότερα με πλαστικά αναλώσιμα αποστείρωσης και αρνητικά φορτισμένα φίλτρα.

Άλλες κλινικές καταστάσεις στις οποίες απαιτείται πλύσιμο των ερυθροκυττάρων περιλαμβάνουν ανεπάρκεια της ανοσοσφαιρίνης IgA με σκοπό την πρόληψη σοβαρών αναφυλακτικών αντιδράσεων.

Η οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με μετάγγιση αίματος (TRALI) είναι σπάνια αλλά κλινικά πολύ σοβαρή αντίδραση. Οφείλεται σε ειδικά αντι-ουδετεροπενικά αντισώματα

μερικών αιμοδοτών τα οποία αντιδρούν με τα κοκκιοκύτταρα του πάσχοντα ή αντι-HLA αντισώματα και προκαλούν δύσπνοια, κυάνωση, βήχα και πτώση της αρτηριακής πίεσης. Διεθνώς εκτιμάται ότι το TRALI είναι η τρίτη σε συχνότητα αιτία θανάτου από μετάγγιση και καλεί σε ενεργοποίηση τα κλινικά τμήματα και τις υπηρεσίες αιμοδοσίας για την πρόληψη και αντιμετώπιση της αντίδρασης με στεροειδή, οξυγόνο και διουρητικά.

Άλλη σπάνια αλλά επίσης σοβαρή ή θανατηφόρος αντίδραση είναι η νόσος του ξενιστή κατά του μοσχεύματος και προκαλείται από αντιγόνα HLA ανοσοκατασταλμένων ασθενών που ενεργοποιούν τα T-λεμφοκύτταρα του δότη. Ανάλογη κατάσταση μπορεί να προκληθεί στις περιπτώσεις που ο αιμοδότης προέρχεται από το άμεσο συγγενικό περιβάλλον του ασθενούς με τον οποίο μοιράζεται τον ίδιο HLA-απλότυπο. Για την πρόληψη της αντίδρασης απαιτούνται συμβατότητα για το σύστημα HLA μεταξύ δότη και λήπτη και ακτινοβολήση του προς μετάγγιση αίματος.

ε. Μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων

Η μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων (ιοί, βακτηρίδια, παράσιτα, ερπητοϊοί) αποτελεί το μεγαλύτερο κίνδυνο των μεταγγίσεων αίματος.

Η παρακολούθηση των πολυμεταγγιζόμενων θαλασσαιμικών πασχόντων για την συχνότητα των σοβαρών λοιμωδών νόσων που μεταδίδονται με τη μετάγγιση αίματος (σύφιλη, ηπατίτιδα Β και C, HIV και HTLV) είναι απαραίτητη τόσο για αξιολόγηση της υγείας των πασχόντων όσο και για εκτίμηση της αξίας των μέτρων πρόληψης μετάδοσης λοιμωδών νόσων με το αίμα και προσδιορισμού του υπολειπόμενου κινδύνου των λοιμώξεων αυτών στους πολυμεταγγιζόμενους, ενώ παράλληλα προσφέρονται πληροφορίες για άγνωστες ή μη ελεγχόμενες λοιμώξεις στον αιμοδοτικό πληθυσμό.

Η συχνότητα των ιογενών και άλλων μικροβιολογικών λοιμώξεων στη θαλασσαιμία εξαρτάται από τον επιπολασμό των λοιμώξεων αυτών στον αιμοδοτικό πληθυσμό, την επιλογή του αιμοδότη, τους εφαρμοζόμενους εργαστηριακούς ελέγχους (ειδικότητα και ευαισθησία ορολογικών μεθόδων) και άλλα μέτρα που προσδιορίζουν τόσο την ποιότητα του αίματος όσο και την σωστή διαχείρισή του για όλες τις κατηγορίες των ασθενών που μεταγγίζονται.

Στα πολυμεταγγιζόμενα άτομα, ο αριθμός των μεταγγίσεων και η ηλικία παίζουν καθοριστικό ρόλο στη συχνότητα των ιογενών λοιμώξεων. Τα ελληνικά δεδομένα για τους θαλασσαιμικούς φαίνονται στον πίνακα 5.4.¹⁹

Πίνακας 5.4. Συχνότητα λοιμώξεων που μεταδίδονται με το αίμα στη θαλασσαιμία¹⁹

1987 – 1996		1997 – 2003	
HbsAg	1%		<1%
Αντι-HCV	53%		48%
Αντι- HIV	1%		0,3%
Αντι-HTLV	1,4%		0,8%
Γονοτυπική ανάλυση της λοίμωξης HCV		σε θαλασσαιμικούς πάσχοντες	
	<u>Τύπος</u>		<u>%</u>
	1β		50
	3 ^ο		18
	4		4
	μεικτός		18
	μη τυποποιημένος		6

i) Ηπατίτιδα Β. Εξακολουθεί να αποτελεί σοβαρό πρόβλημα υγείας σε ολόκληρο τον κόσμο. Αν και νόσημα υψηλής μολυσματικότητας, από τη δεκαετία του '70 που άρχισε να ανιχνεύεται η παρουσία του ιού στο αίμα και με την παρασκευή του εμβολίου για την ηπατίτιδα Β (δεκαετία '80), ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού με τις μεταγγίσεις έχει περιοριστεί σημαντικά. Για την προφύλαξη από την ηπατίτιδα Β, σήμερα είναι καθιερωμένο, πριν από την έναρξη των μεταγγίσεων να ελέγχεται η παρουσία των αντίστοιχων αντισωμάτων στο ορό του ασθενούς και σε αρνητική απάντηση, να γίνεται το κατάλληλο (ανασυνδυασμένο) εμβόλιο. Κατά βάση ελέγχονται τα αντιγόνα HbsAg (επιφανειακό αντιγόνο) και HbeAg ως και τα αντισώματα anti-HBc (anti-Hbcore), anti-Hbe και anti-HBs. Τίτλος αντισωμάτων μεγαλύτερος από 100 mU/I καλύπτει τον ασθενή για περίοδο μεγαλύτερο των 15 χρόνων. Όταν ο τίτλος μειώνεται κάτω από 10 mU/I πρέπει να διενεργείται επανεμβολιασμός. Θαλασσαιμικοί πάσχοντες οροθετικοί ως προς το επιφανειακό αντιγόνο (HbsAg) πρέπει να ελέγχονται και ως προς το αντιγόνο του ιού δέλτα (Hb_{delta}Ag). Οροθετικοί πάσχοντες που εμφανίζουν θετική αντίδραση πολυμεράσης για το RNA του ιού HBV και τρανσαμινάσες διπλάσιες του φυσιολογικού πρέπει να υποβάλλονται σε βιοψία ήπατος και θεραπεία με α-ιντερφερόνη (πρβλ. ηπατίτιδα C).

ii) Ηπατίτιδα C : Στις αρχές της δεκαετίας του '70, η ευρεία χρήση και η ακρίβεια των διαγνωστικών τεχνικών είχαν κάνει σαφές, ότι ποσοστό μεγαλύτερο του 90% των οξείων και

χρόνιων περιπτώσεων με μετά μετάγγιση ηπατίτιδα δεν ήταν δυνατόν να αποδοθεί ούτε στον ιό ηπατίτιδας Β (HBV) ούτε στον ιό της ηπατίτιδας Α. Σήμερα έχει διευκρινισθεί ότι το μέγιστο ποσοστό από τις ηπατίτιδες αυτές οφείλεται στον ιό της ηπατίτιδας C (HCV) ή στον ιό της ηπατίτιδας Ε (HEV). Ο επιπολασμός του ιού C είναι ευρύτατος και η ηπατίτιδα C αποτελεί ένα από τα πλέον σοβαρά προβλήματα των θαλασσαιμικών ασθενών. Στην Ελλάδα, πρόσφατα στοιχεία που βασίζονται σε μελέτη αιμοδοτών, έδειξαν, ότι ποσοστό 1 – 3% των φαινομενικά φυσιολογικών υγιών ατόμων είναι φορείς. Το ποσοστό αυτό για τους πολυμεταγγιζόμενους πάσχοντες από M.A στην Ελλάδα και την Νότια Ιταλία είναι 40 -90%. Η ηπατίτιδα C είναι λιγότερο μολυσματική από την ηπατίτιδα Β και δεν μεταδίδεται τόσο εύκολα στα άλλα μέλη της οικογένειας με χρήση κοινών σκευών ή σεξουαλική επαφή. Παρά την ήπια διαδρομή της η νόσος απολήγει σε χρόνια ηπατίτιδα με δυνητική απώτερη εξέλιξη σε κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα σε περισσότερους από 75% οροθετικούς ασθενείς. Για τον λόγο αυτό, οι οροθετικοί πάσχοντες (anti-HCV) που εμφανίζουν ιαμία C (θετική αντίδραση πολυμεράσης για το RNA του ιού HCV στο αίμα) και τρανσαμινάσες αυξημένες πάνω από το διπλάσιο του φυσιολογικού πρέπει να υποβάλλονται σε ηπατική βιοψία και, αν αυτή αποδείξει ενεργό ηπατίτιδα, σε θεραπεία με α-ιντερφερόνη. Οι ιντερφερόνες είναι πρωτεΐνες με αντιϊκή και ανοσοτροποποιητική δράση και συμβάλλουν σημαντικά στην άμυνα του οργανισμού έναντι διαφόρων ιών και βακτηριδίων. Σήμερα, οι ιντερφερόνες που χρησιμοποιούνται ευρύτερα για τη θεραπεία της χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας (B ή C) είναι η ανθρώπινη ανασυνδυασμένη ιντερφερόνη άλφα α-2b (Intron – A, schering – Plough, ΗΠΑ) και η ιντερφερόνη α-2 α (Roferon, Hoffman – LaRoche). Στόχοι της θεραπείας με ιντερφερόνη είναι:

- η μακρόχρονη αναστολή του πολλαπλασιασμού των ιών HBV ή HCV
- η εξαφάνιση του HbsAg και η εξάλειψη του HCV – RNA
- η μείωση της μολυσματικότητας
- η ομαλοποίηση των ηπατικών ενζύμων
- η υποχώρηση της ηπατικής φλεγμονής
- η μείωση του ρυθμού προόδου της ηπατικής νόσου
- η μείωση της συχνότητας ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος και
- η βελτίωση της επιβίωσης.

Οι συνήθεις δόσεις είναι 3.000.000 Μονάδες υποδορίως τρεις φορές την εβδομάδα. Στην αρχή της θεραπείας, η ένεση ιντερφερόνης μπορεί να ακολουθείται από πυρετό και συμπτώματα γρίπης που αντιμετωπίζονται εύκολα με παρακεταμόλη. Συνιστάται η θεραπεία να γίνεται το βράδυ πριν από τον ύπνο. Χρόνος θεραπείας 12 ή και 18 μήνες. Τα αποτελέσματα (μείωση

ηπατικών ενζύμων, αρνητικοποίηση ή μείωση του ιϊκού φορτίου HCV – RNA) είναι ευνοϊκά, όχι όμως τόσο άμεσα όσο στους συνήθεις ασθενείς που δεν έχουν υποκείμενο νόσημα, προφανώς γιατί η χρόνια αιμόλυση, η χολόσταση και κυρίως η δευτεροπαθής εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ επιβαρύνουν την εξέλιξη της νόσου και αναστέλλουν την θεραπευτική της ανταπόκριση στην ιντερφερόνη. Για τον λόγο αυτό, η πολύ καλή αποσιδήρωση και ο συνδυασμός της ιντερφερόνης με άλλα φάρμακα όπως η ριμπαβαρίνη, η θυμοσίνη κ.α. αναμένονται να δώσουν καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα στο μέλλον.

iii) Άλλες Λοιμώξεις που μπορούν να μεταδοθούν με τις μεταγγίσεις αίματος είναι η επίκτητη ανοσολογική ανεπάρκεια (HIV, που ελπίζεται ότι δεν θα αποτελέσει πρόβλημα στο μέλλον, αφού το προς μετάγγιση αίμα εξετάζεται προσεκτικά προς αυτήν την κατεύθυνση), ή λοίμωξη με κυτταρομελοΐο, η ελονοσία, η σύφιλη και οι ηπατίτιδες από άγνωστους ακόμη ιούς.¹⁰

Πίνακας 5.5. Αλλεργικές αντιδράσεις από τη μετάγγιση αίματος¹⁹

Ανοσολογικές	Μη ανοσολογικές
<u>Οξείες</u> - Αιμολυτική (ενδαγγειακή) - Αναφυλακτική Αλλεργική Μη αιμολυτική πυρετική TRALI (οξεία αναπνευστική δυσφορία)	<u>Επιβραδυνόμενες</u> - Αλλοανοσοποίηση - Αιμολυτική (εξαγγειακή) - Νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή
<u>Οξείες</u> Υπερφόρτωση της κυκλοφορίας Υποσβεστιαμία Υπερκαλιαιμία Υποθερμία Τοξικότητα κιτρικών Άλλα	<u>Επιβραδυνόμενες</u> Αιμοσιδήρωση Λοιμώξεις - Ιογενείς - Βακτηριακές - Παρασιτικές - Άλλες

5.2.7. Λευκαφαίρεση των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Εξ ορισμού όλοι οι ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία είναι εξαρτημένοι από τις μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η μεταγγισιοθεραπεία των ασθενών με μεσογειακή αναιμία εξαρτάται από την σοβαρότητα της αναιμίας τους και από τον βαθμό καθυστέρησης της ανάπτυξής τους. Έτσι οι κύριοι άξονες θεραπευτικής αντιμετώπισης των ασθενών με μεσογειακή αναιμία είναι οι μεταγγίσεις αίματος και η αντιμετώπιση των επιπλοκών, είτε της νόσου είτε των μεταγγίσεων. Στις συνήθεις επιπλοκές των μεταγγίσεων αναφέρονται, οι μη αιμολυτικές πυρετικές αντιδράσεις (NHTRs), η μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων, η αιμοσιδήρωση, η υπερφόρτωση της κυκλοφορίας, η ανοσοτροποποίηση. Κύριος παράγοντας για την πρόκληση μερικών εξ αυτών θεωρούνται τα λευκοκύτταρα που υπάρχουν στις μεταγγιζόμενες μονάδες αίματος. Τα φίλτρα λευκαφαίρεσης είναι συσκευές οι οποίες αφαιρούν τα λευκοκύτταρα από τις μεταγγιζόμενες μονάδες με μηχανισμούς όπως η **μηχανική κατακράτηση** (διαφορά στην ελαστικότητα και το μέγεθος μεταξύ ερυθροκυττάρων και λευκοκυττάρων επιτρέπει την διόδο των πρώτων λόγω βαρύτητας), η **άμεση προσκόλληση των λευκοκυττάρων** στις ίνες του φίλτρου, καθώς και η **έμμεση προσκόλληση των λευκοκυττάρων** στα προσκολλημένα αιμοπετάλια. Τα φίλτρα τέταρτης και πέμπτης γενεάς που χρησιμοποιούμε σήμερα είναι κατασκευασμένα από ένα αδόμητο δίκτυο από πολύ λεπτές ίνες (1-2 μm) από συνθετικό υλικό (πολυεστέρας ή πολυουρεθάνη) τοποθετημένες έτσι ώστε να καθορίζουν ένα ελεγχόμενο μέγεθος πόρων. Παράγοντες που επηρεάζουν την αποτελεσματικότητα της λευκαφαίρεσης είναι ο ρυθμός ροής, η θερμοκρασία, το πλύσιμο του φίλτρου μετά το πέρας της μετάγγισης, η περιεκτικότητα σε πλάσμα και πρωτείνες, η ηλικία του παραγωγού, η ύπαρξη αιμοσφαιρίνης S, αλλά και παράγοντες που προέρχονται από το φίλτρο όπως το υλικό, η διάμετρος, η πυκνότητα, η ολική επιφάνεια των ινών. Η αξιολόγηση ενός φίλτρου γίνεται με την μέτρηση του υπολειμματικού αριθμού των λευκοκυττάρων. Σύμφωνα με τον **Οδηγό για την Παρασκευή και την Διασφάλιση της ποιότητας των προϊόντων αίματος του Συμβουλίου της Ευρώπης οι προδιαγραφές** για τις λευκαφαιρεμένες ερυθροκυτταρικές μονάδες είναι:

- 1) Υπολειπόμενα λευκοκύτταρα $< 1.10^6$ ανά μονάδα στο 90% τουλάχιστον των μονάδων που εξετάζονται.
- 2) Η αιμοσφαιρίνη 40g/μονάδα.
- 3) Η αιμόλυση στο τέλος της αποθήκευσης $< 0,8\%$ της μάζας των ερυθροκυττάρων.

Οι στρατηγικές που ακολουθούνται για την αποτελεσματικότητα της λευκαφαίρεσης είναι:

- 1) Λευκαφαίρεση πριν την αποθήκευση των ερυθρών (εργαστηριακά φίλτρα, prestorage)
- 2) Λευκαφαίρεση μετά την αποθήκευση και πριν την απόδοση της μονάδος για χρήση (εργαστηριακά φίλτρα, ημιανοιχτό σύστημα)
- 3) Λευκαφαίρεση παρά την κλινική του ασθενούς πριν την μετάγγιση (bedside φίλτρα)

Η εργαστηριακή σε σύγκριση με την παρά την κλινική λευκαφαίρεση φαίνεται να κερδίζει έδαφος τα τελευταία χρόνια διότι στα Κέντρα Αιμοδοσίας είτε στις Νοσοκομειακές Μονάδες Μεταγγίσεων, όπου αυτή διενεργείται, υπάρχει η δυνατότητα για καλύτερο και ευχερέστερο έλεγχο της διαδικασίας λευκαφαίρεσης και εφαρμογή ποιοτικού ελέγχου στην όλη διαδικασία. Επιπλέον τα προ της αποθήκευσης φίλτρα ελαττώνουν την πιθανότητα απελευθέρωσης κυτοκινών από τα λευκοκύτταρα κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης.

Απόλυτες ενδείξεις για λευκαφαίρεση στη μετάγγιση των ασθενών με μεσογειακή αναιμία είναι:

- 1) Ελάττωση των μη αιμολυτικών πυρετικών αντιδράσεων (NHTRs) τύπου ρίγους και υπερθερμίας (συχνότητα έως και 30% στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς). Είναι πυρετικές αντιδράσεις που εκδηλώνονται κατά τη διάρκεια ή εντός οκτώ ωρών από τη μετάγγιση, συνοδεύονται από φρίκια ή έντονο ρίγος και συνήθως οφείλονται στην παρουσία αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων (αντιουδετεροφιλικών, αντι-HLA).
- 2) Ελάττωση της μετάδοσης κυρίως CMV λοίμωξης καθώς και άλλων ενδοκυττάρων παθογόνων μικροοργανισμών (EBV και άλλων ερπητοϊών, HTLV I-II, βακτηριδίων όπως *Yersinia enterocolitica*). Η λοίμωξη από CMV μπορεί να προκαλέσει πνευμονίτιδα, χρόνια ηπατίτιδα, γαστρεντερίτιδα, εγκεφαλίτιδα ιδιαίτερα σε σπληνεκτομήθέντες θαλασσαιμικούς ασθενείς. Η λευκαφαίρεση αποτελεί μια πολύ καλή εναλλακτική λύση στη χρησιμοποίηση οροαρνητικών προϊόντων.
- 3) Ελάττωση της HLA αλλοανοσοποίησης που αφορά ασθενείς που μεταγγίζονται κυρίως με αιμοπετάλια λιγότερο με ερυθρά καθώς και αυτούς που πρόκειται να υποβληθούν σε μεταμόσχευση.

Σχετικές ενδείξεις είναι α) η πιθανή ελάττωση της ανοσοτροποποιητικής δράσης των μεταγγίσεων η οποία θεωρείται ότι οδηγεί στην αύξηση των μετεγχειρητικών βακτηριδιακών λοιμώξεων και της σήψης και στην αύξηση της συχνότητας υποτροπών νεοπλασιών (ιδιαίτερα του πεπτικού), β) η ελάττωση του κινδύνου μετάδοσης πρωτεϊνών prions οι οποίες οδηγούν στην εκδήλωση της Creutzfeldt – Jacob disease (CJD), και της new variant CJD, γ) η ελάττωση του

κινδύνου ανάπτυξης νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή μετά από μετάγγιση (αντιμετωπίζεται με ακτινοβόληση του αίματος) ή συνδρόμου TRALI για το οποίο ενοχοποιούνται αντισώματα ή άλλες διαλυτές ουσίες στο πλάσμα του δότη. Για τις ανωτέρω παθολογικές καταστάσεις δεν υπάρχουν ικανοποιητικά κλινικά δεδομένα ούτε καλά σχεδιασμένες προοπτικές μελέτες που να αποδεικνύουν την απόλυτη συχέτισή τους με την παραμονή των λευκοκυττάρων στις μεταγγιζόμενες μονάδες. Τέλος, μια από τις επιπλοκές των μεταγγίσεων με φίλτρα λευκαφαίρεσης παρά την κλίση είναι τα σοβαρά υποτασικά επεισόδια, με υπεραιμία του προσώπου και απώλεια των αισθήσεων (ιδίως σε ασθενείς που παίρνουν αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου) λόγω απελευθέρωσης βραδυκινίνης από το πλάσμα, κατά τη διόδου του από αρνητικά φορτισμένα φίλτρα. Συμπερασματικά, η χρήση των φίτρων λευκαφαίρεσης βελτίωσε σημαντικά την νοσηρότητα των ασθενών με μεσογειακή αναιμία καθώς και την ποιότητα των συνθηκών στη διαδικασία μετάγγισης. Παραμένει όμως η μεταστροφή από την επιλεκτική προς την καθολική λευκαφαίρεση η οποία θα πρέπει να στηριχθεί όχι μόνον σε μελέτες λόγου κόστους / όφελος αλλά και στην προσδοκία για παροχή καλύτερων ποιοτικά παραγώγων και καλύτερων δυνατών υπηρεσιών στον ασθενή.¹⁹

5.3. ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗ

Ο οργανισμός δεν έχει τη δυνατότητα να απομακρύνει τον σίδηρο που περιέχουν τα μεταγγιζόμενα ερυθροκύτταρα και ο σίδηρος αποτίθεται αρχικά μεν στα κύτταρα του ΔΕΣ, έπειτα όμως και στα κύτταρα διαφόρων παρεγχυματωδών οργάνων, όπως το ήπαρ, το πάγκρεας, το μυοκάρδιο και οι ενδοκρινείς αδένες. Η εναπόθεση γίνεται με δέσμευση του μετάλλου από μόρια αποφερριτίνης, μιας μακρομοριακής πρωτεΐνης που συντίθεται αθρόα στα κύτταρα των παραπάνω οργάνων όταν ο σίδηρος βρίσκεται σε περίσσεια. Η σχηματιζόμενη φερριτίνη αρχικά έχει ειδική δομή, αργότερα όμως μετατρέπεται σε άμορφη αιμοσιδηρίνη. Ένα μικρό μέρος της φερριτίνης του ήπατος κάθε ατόμου διαφεύγει προς το αίμα και μπορεί να μετρηθεί με τις κατάλληλες τεχνικές. Εκτός ειδικών περιπτώσεων, το ποσό της φερριτίνης του πλάσματος είναι ανάλογο προς το ποσό της φερριτίνης των κυττάρων των οργάνων που προαναφέρθηκαν και, κατά συνέπεια, αντανακλά το ποσό του σιδήρου που βρίσκεται αποθηκευμένο σε κάθε άτομο. Οποσδήποτε, το γεγονός ότι η φερριτίνη αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσεως και συνεπώς μπορεί να αυξηθεί και σε άλλες φλεγμονώδεις / λοιμώδεις καταστάσεις επιβάλλει προσοχή στην ερμηνεία των επιπέδων της στο πλάσμα. Η φερριτίνη δεν είναι τοξική για τα κύτταρα. Οι βλάβες που διαπιστώνονται στην δευτερογενή αιμοσιδήρωση οφείλονται κατά βάση στην παρουσία ελεύθερου σιδήρου, δηλαδή σιδήρου που δεν έχει δεσμευθεί από την αποφερριτίνη και παραβιάζει τη δομή και λειτουργία των κυττάρων στόχων εκλύοντας δραστικές οξειδωτικές ρίζες. Υπολογίζεται ότι κάθε ml αίματος περιέχει 0,5 mg σιδήρου. Κατά συνέπεια, η μετάγγιση δύο μονάδων αίματος / μήνα προσδίδει στους θαλασσαιμικούς ασθενείς περίπου 400 mg σιδήρου, που συμποσούνται σε 4,8 έως 7,6 g σιδήρου κάθε χρόνο. Υπενθυμίζεται ότι το συνολικό ποσό σιδήρου ενός φυσιολογικού ατόμου είναι περίπου 4,0 g και ότι το ποσό αυτό, παρά τη συνεχή του απώλεια και πρόσληψη σε όλη τη ζωή, ανακυκλώνεται αλλά παραμένει σταθερό. Με την δέσμευση του σιδήρου από την αποφερριτίνη οι αρχικές μεταγγίσεις δεν φαίνεται να έχουν συνέπειες. Όμως όταν ο αριθμός των μεταγγίσεων υπερβεί τις 30, τότε ο μηχανισμός άμεσης δέσμευσης του ελεύθερου σιδήρου δεν λειτουργεί ομαλά και ο σίδηρος που σωρεύεται γίνεται τοξικός. Ένας ασθενής με πολλαπλές μεταγγίσεις συγκεντρώνει μέσα σε λίγα χρόνια τεράστιες ποσότητες σιδήρου και πεθαίνει πρόωρα από δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση. Οι κλινικές εκδηλώσεις της αιμοσιδήρωσης είναι γνωστές. Περιλαμβάνουν τον σακχαρώδη διαβήτη από βλάβη των ινσουλινοπαραγωγών κυττάρων του παγκρέατος, τις διαταραχές των γονάδων και των παραθυρεοειδών αδένων με εκδηλώσεις την αμηνόρροια και τις κρίσεις τετανίας, την βλάβη του ήπατος που επιβαρύνεται με τις παρεμπύπτουσες ηπατίτιδες και τα διάφορα φάρμακα και καταλήγει σε κίρρωση και την βλάβη του μυοκαρδίου, που επιβαρύνεται από την

υπερκινητική κυκλοφορία, τις ποικίλες αρρυθμίες, τις ιογενείς λοιμώξεις και την ανάπτυξη περικαρδιακού υγρού. Η καρδιακή ανεπάρκεια αποτελεί την συχνότερη αιτία θανάτου των ασθενών. Κατά συνέπεια, οι μεταγγίσεις είναι απαραίτητες για την επιβίωση των θαλασσαιμικών ασθενών, αλλά πάντοτε σε συνδυασμό με την απομάκρυνση του σιδήρου που συσσωρεύεται. Κατά συνέπεια, οι μεταγγίσεις είναι εξαιρετικά χρήσιμες για τους θαλασσαιμικούς ασθενείς, αλλά μόνον πρόσκαιρα, γιατί οδηγούν και αυτές στο θάνατο με άλλους μηχανισμούς. Για τον σκοπό αυτό, μέχρι σήμερα έχουν δοκιμασθεί διάφοροι «χημικοί» παράγοντες (από το «χηλή»: δαγκάνα), οι οποίοι δεσμεύουν και απεκκρίνουν το σίδηρο με ποικίλη απόδοση και παρενέργειες. Ένας ιδανικός χηλικός παράγοντας πρέπει να είναι εύληπτος και ευαπορρόφητος, να διαχέεται εύκολα μέσα στα κύτταρα (σχέση υδατο/λιπο-διαλυτότητας) και να έχει μεγάλη χημική συγγένεια με τον σίδηρο, ώστε να τον αποσπά από τις πρωτεΐνες που τον δεσμεύουν. Το σύμπλοκο πρέπει να απεκκρίνεται εύκολα και αθρόα μέσα στη χολή ή στα ούρα. Επιπλέον, ο ιδεώδης χηλικός παράγοντας πρέπει να δεσμεύει μόνον το σίδηρο και όχι άλλα μέταλλα (ασβέστιο, ψευδάργυρος κ.α.), ώστε να μην γίνεται τοξικός για τον οργανισμό. Στο κεφάλαιο αυτό θα σχολιασθούν δύο μόνον χημικοί παράγοντες που εφαρμόζονται σήμερα στην πράξη με καλή απόδοση και αποδεκτές παρενέργειες: η δεσφεριοξαμίνη και η δεφεριπρόνη.

5.3.1. Δεσφεριοξαμίνη

(α) Φαρμακολογικά – κλινικά δεδομένα. Η δεσφεριοξαμίνη είναι η σιδηροδεσμευτική πρωτεΐνη του μύκητα *Streptomyces Pilosus*. Κυκλοφορεί ως προϊόν της Εταιρείας CIBA – Geigy Ελβετίας (τώρα Novartis), ως λευκή σκόνη σε φιαλίδια των 0,5 gr. Διαλύεται εύκολα σε απεσταγμένο νερό για ενέσεις. Δεν πρέπει να διαλύεται σε «φυσιολογικό ορό», ((NaCl 0,9%) γιατί το διάλυμα γίνεται υπέρτονο και η υποδόρια ένεσή του είναι επώδυνη. Το εμπορικό όνομα της δεσφεριοξαμίνης είναι Desferal (DF). Η DF έχει εξαιρετικά υψηλή συγγένεια με τον σίδηρο και εκπληρώνει σε πολύ καλό βαθμό όλα τα φαρμακολογικά χαρακτηριστικά που προαναφέρθηκαν, δυστυχώς όμως δεν απορροφάται από το πεπτικό σύστημα και αποδίδει μόνον όταν χορηγηθεί παρεντερικά. Η DF δεν έχει μείζονες παρενέργειες. Το σύμπλοκο DF / Fe απεκκρίνεται μέσω της χολής στα κόπρανα και μέσω των νεφρών στα ούρα, που χρωματίζονται κόκκινα, ανάλογα με την πυκνότητά του. Η απέκκριση σιδήρου σε ένα 24ωρο μετά από χορήγηση 0,5 g DF ενδομυϊκά μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως μέτρο της ποσότητας σιδήρου που είναι αποθηκευμένη σε κάθε θαλασσαιμικό υπερμεταγγισμένο πάσχοντα. Φυσιολογικά είναι μηδέν. Γίνεται 2 – 4 mg όταν το φορτίο σιδήρου είναι 3 – 7 g, πλησιάζει τα 10 mg/24ωρο όταν το φορτίο είναι περίπου 25 g (120 μονάδες αίματος, τακτικές μεταγγίσεις μέχρι την ηλικία των

10 ετών) και φθάνει τα 15 και πλέον mg/24ωρο όταν το φορτίο σιδήρου υπερβεί τα 25 g. Η απέκκριση σιδήρου με την DF αυξάνεται όταν ο οργανισμός έχει επαρκή επίπεδα βιταμίνης C, η οποία φαίνεται ότι ευνοεί τη διακίνηση του μετάλλου. Για τον σκοπό αυτό η θεραπεία με DF συμπληρώνεται με χορήγηση μικρών δόσεων ασκορβικού οξέος (π.χ. 50 – 100 mg βιταμίνης C ή δύο πορτοκαλιών) καθημερινά. Επισημαίνεται ότι η χορήγηση μεγαλύτερων δόσεων βιταμίνης C (π.χ. 500 ή 1000 mg) απαγορεύεται γιατί η αθρόα διακίνηση του μετάλλου ευνοεί την έκλυση τοξικών ελεύθερων ριζών.

Η δραστηριότητα της DF διαρκεί όσο αυτή βρίσκεται μέσα στο πλάσμα, από όπου περνά μέσα στα κύτταρα. Η ημιπερίοδος ζωής της DF στο πλάσμα είναι περίπου 75 λεπτά. Αυτό σημαίνει ότι η απόδοση του φαρμάκου με μία μόνη χορήγηση είναι σχετικά μικρή. Για την μεγιστοποίηση της απόδοσης και μετά από πολλές δοκιμές, τα τελευταία χρόνια η χορήγηση της DF γίνεται κατά γενικό κανόνα με υποδόρια συνεχή (8 – 12 ώρες) έγχυση μέσω λεπτότατης βελόνας (αριθμός 27) που συνδέεται με ειδική αντλία βραδείας και σταθερής έγχυσης. Η συνήθης δόση DF είναι 40 ng/kg βάρους σώματος (25 – 50 mg/kg) καθημερινά, 4 -7 ημέρες την εβδομάδα. Η ποσότητα αυτή διαλύεται σε 10 περίπου ml νερού για ενέσεις σε μία σύριγγα, η οποία προσαρμόζεται εύκολα στη συσκευή έγχυσης. Στο εμπόριο διατίθενται αντλίες διαφόρων κατασκευών. Λειτουργούν με ηλεκτρικές στήλες και μέσω ενός κοχλία εξωθούν κατά διαστήματα μία μικροσταγόνα διαλύματος DF μέσα στον υποδόριο ιστό του ασθενούς. Συνήθως η έγχυση γίνεται τη νύκτα κατά τον ύπνο. Η βελόνα (τύπου «πεταλούδας» προσαρμοσμένης σε κατάλληλο πλαστικό σωληνίσκο, όλα μίας χρήσεως) τοποθετείται εύκολα αίροντας το δέρμα σε πτυχή. Η έγχυση γίνεται στον υποδόριο ιστό του κοιλιακού τοιχώματος, εναλλάσσοντας κυκλικά τις θέσεις της ένεσης για να αποφεύγεται ο συνεχής τοπικός ερεθισμός. Εναλλακτικά, η έγχυση μπορεί να γίνει και στις πρόσθιες επιφάνειες των μηρών ή την περιοχή του δελτοειδούς μυός στους βραχίονες. Όταν η έγχυση γίνεται αργά, η πιθανότητα ερεθισμού είναι μηδαμινή. Όταν υπάρχει έντονος ερεθισμός, συνιστάται η προσθήκη ελάχιστης ποσότητας υδροκορτιζόνης στο διάλυμα (έως 2 mg/ml). Η διάχυση του φαρμάκου ευνοείται με θερμά επιθέματα. Αληθινή αλλεργία προς την DF είναι σπάνια και ενδεχομένως χρειάζεται συστηματική απευαισθητοποίηση. Οι τοπικές αντιδράσεις που αναφέρθηκαν κατά καιρούς έχουν περισσότερη σχέση με αλλεργιογόνα παρά προϊόντα της παρασκευής του φαρμάκου. Η ποσότητα σιδήρου που απεκκρίνεται ανά 24ωρο μετά από 8ωρη έγχυση DF σε υπερμεταγγισμένο άτομο φτάνει πολλές δεκάδες mg, ανάλογα με το φορτίο σιδήρου του πάσχοντος.

(β) Παρενέργειες δεσφεριοξαμίνης.

- **Τοπικές αντιδράσεις:** Ερυθρότητα, άλγος και οίδημα στο σημείο της υποδόριας έγχυσης είναι οι πλέον συνήθεις. Ελέγχεται (1) εάν η βελόνα έγχυσης είναι πράγματι στον

υποδόριο ιστό και (2) εάν το Desferal είναι διαλυμένο στη σωστή αναλογία απεσταγμένου νερού (500 mg σε 2,5 – 5,0 ml απεσταγμένου νερού). Αν οι αντιδράσεις επιμένουν, τότε πρέπει να γίνει αναφορά προς την εταιρεία παρασκευής.

- **Αλλεργικές αντιδράσεις:** Είναι σπάνιες αλλά μπορούν να συμβούν. Διακρίνονται σε τοπικές και γενικευμένες. Πρέπει να γίνει προσπάθεια προσεκτικής απευαισθητοποίησης.
- **Λοίμωξη από Υερσίνια:** Η υερσίνια είναι σιδηρόφιλο Gram αρνητικό βακτηρίδιο (Pasteurella). Η μετάδοσή της γίνεται με μολυσμένες τροφές. Η λοίμωξη ευνοείται με τη λήψη δεσφεριοξαμίνης γιατί η τελευταία προάγει τη βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου για το βακτηρίδιο. Η λοίμωξη από υερσίνια χαρακτηρίζεται από υψηλό πυρετό, διαρροϊκό σύνδρομο, μεσεντέριο λεμφαδενίτιδα, και κλινικά σημεία που μοιάζουν με οξεία σκωληκοειδίτιδα. Η συνέχιση της χορήγησης δεσφεριοξαμίνης σε θαλασσαιμικούς με λοίμωξη (αμυγδαλίτιδα με υψηλό πυρετό, οξύ κοιλιακό άλγος, διάρροια) διευκολύνει την συστηματική διασπορά της υερσίνιας γι' αυτό και η αποσιδήρωση διακόπτεται. Η λοίμωξη με υερσίνια αποτελεί σοβαρό και επείγον περιστατικό.

(γ) Υπερβολή στη χρήση δεσφεριοξαμίνης.

Η χρήση δεσφεριοξαμίνης και μάλιστα σε πολύ υψηλές δόσεις σε ασθενείς που έχουν χαμηλά επίπεδα φερριτίνης μπορεί να προκαλέσει τις ακόλουθες παρενέργειες:

- **Τοξικότητα από τους οφθαλμούς:** Νυκταλωπία, περιορισμός των οπτικών πεδίων και της οπτικής οξύτητας, καταρράκτης. Η διακοπή της δεσφεριοξαμίνης συνήθως αναστρέφει τα συμπτώματα.
- **Απώλεια ακοής:** Μείωση της ακοής στους τόνους υψηλής συχνότητας και κώφωση, ιδιαίτερα στα παιδιά. Η κώφωση συνήθως δεν είναι αναστρέψιμη.
- **Καθυστέρηση ή αναστολή της ανάπτυξης:** Παρατηρείται σε μικρά παιδιά με χαμηλά επίπεδα φερριτίνης.
- **Σκελετικές αλλοιώσεις:** Ψευδορραχίτιδα, αλλοιώσεις στις μεταφύσεις, δυσανάλογα μακρά άνω και κάτω άκρα είναι οι πλέον συνήθεις. Οι αλλοιώσεις αυτές δεν αντιστρέφονται.

5.3.2. Δεσμευτικά φάρμακα χορηγούμενα από του στόματος.

Διφεριπρόνη

(α) Φαρμακολογικά δεδομένα. Κλινικές δοκιμές. Σιδηροδεσμευτικά φάρμακα χορηγούμενα από του στόματος έχουν δοκιμαστεί πολλά στο παρελθόν, κανένα όμως δεν εισήλθε στην κλινική πράξη είτε λόγω μικρής απόδοσης, είτε λόγω υπερβολικών παρενεργειών.

Οι φαρμακολογικές ομάδες των παραγόντων που έχουν κατά καιρούς προταθεί είναι οι ακόλουθες:

- Παράγωγα Πυριδοξίνης
- Σιδηροθειοσίνη
- Ροδοτορουλικό οξύ
- DTPA
- 2,3 – διϋδροβενζοϊκό οξύ
- Υδροξυ – πυριδινόνες. Περιλαμβάνουν πολλά παράγωγα, τα οποία διαφέρουν κατά βάση ως προς την ενδο-/εξωκυττάρια κατανομή τους. Από τα παράγωγα αυτά η 1,2, - διμεθυλο – 3- υδροξυπυριδ – 4 – όνη (διφεριπρόνη) συγκεντρώνει πολλές χρήσιμες ιδιότητες και έχει αρχίσει να αξιολογείται σε πολλά διεθνή Κέντρα σήμερα.

Η διφεριπρόνη παρουσιάστηκε στην φαρμακολογική βιβλιογραφία το 1986. Έκτοτε δημοσιεύθηκαν πολλές μελέτες της εφαρμογής της διφεριπρόνης σε πάσχοντες, η χρήση της όμως ποτέ δε γενικεύθηκε, γιατί όλες οι παραπάνω δοκιμές έγιναν ανορθόδοξα σε πολυμεταγγιζόμενους πάσχοντες, χωρίς να προηγηθούν οι απαραίτητες μακρόχρονες τοξικολογικές παρατηρήσεις σε μεγάλα πειραματόζωα (ανασκόπηση). Η διφεριπρόνη (γνωστή και ως L1) χορηγείται από του στόματος για να δεσμεύσει την τοξική περίσσεια του σιδήρου σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς (μείζων Μεσογειακή Αναιμία, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα). Παράγεται από διάφορες Εταιρείες, αλλά μέχρι σήμερα έχει εγκριθεί ως φάρμακο μόνο στην Ινδία. Η αποδεκτή σήμερα χρήση της περιορίζεται στους ασθενείς που έχουν αληθινή δυσανεξία και αδυνατούν να ακολουθήσουν τη συμβατική αγωγή με δεσφεριξαμίνη. Ωστόσο, το φάρμακο έχει αρχίσει να χορηγείται και σε πολλούς άλλους ενηλίκους ασθενείς, οι οποίοι δεν πείθονται για τη σωστή συνέχιση της συμβατικής αγωγής και επιθυμούν να το λάβουν, έστω και σε εθελοντική βάση. Οι συγγραφείς δε συμμερίζονται αυτήν την άποψη. Επιπλέον, οι παραπάνω κλινικές μελέτες έγιναν σε ήδη επιβαρυσμένους ασθενείς και μάλιστα, με μεθοδολογία που δε γίνεται από όλους αποδεκτή.

(β) Απόδοση. Η δεφεριπρόνη έχει χορηγηθεί μέχρι σήμερα σε πολλές εκατοντάδες πασχόντων από (βαριά) δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση (κατά μέγιστη πλειονότητα πολυμεταγγισμένοι ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία). Οι δόσεις του φαρμάκου κυμάνθηκαν από 50 έως 100 mg/kg βάρους – ημέρα, και ο χρόνος χορήγησης από λίγες ημέρες έως πολλούς μήνες. Η καθημερινή απέκκριση σιδήρου κυμάνθηκε από ελάχιστα έως 100 και πλέον mg/ημέρα. Σε όσες κλινικές μελέτες προσδιορίστηκε, η τιμή της φερριτίνης ορού μειώθηκε σε ποικίλο βαθμό. Αντίθετα, οι πληροφορίες για τον σίδηρο του ήπατος (που χρησιμοποιείται ως

«δείκτης» της συνολικής ποσότητας σιδήρου στον οργανισμό) είναι αντιφατικές, γιατί πολλές από αυτές δεν επιβεβαιώνουν το επιθυμητό ισοζύγιο ή υοδηλώνουν ακόμη και συνεχιζόμενη επιβάρυνση. Μια σημαντική επισήμανση είναι ότι οι παραπάνω μελέτες έχουν γίνει με διαφορετικής προέλευσης φάρμακα. Αν και η χημική σύνθεση της δεφεριπρόνης είναι σχετικά εύκολη, η παρατήρηση αυτή αποτελεί σήμερα κύριο επιχείρημα πολλών επιστημονικών αντιφάσεων και εμπορικών αντιδράσεων, γιατί η φαρμακοτεχνική παρασκευή των διαφόρων μορφών δεφεριπρόνης που κυκλοφορούν μπορεί να συνεπάγεται διαφορετική απάντηση ή παρενέργειες στους ασθενείς.

(γ) Παρενέργειες. Αποτελούν επίκεντρο ενδιαφέροντος και πολλών προβληματισμών. Συνοπτικά, οι παρενέργειες που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα δίνονται στον ακόλουθο πίνακα.

Σύνολο ασθενών: 167. Χρόνος παρακολούθησης 48 μήνες.

- | | |
|--|-----|
| • Γαστρική δυσανεξία | 20% |
| • Αρθραλγίες. Ανταποκρίνονται εύκολα στην ασπιρίνη | 29% |
| • Πλευρίτιδα, περιτονίτιδα | 10% |
| • Διαταραχή ηπατικών ενζύμων | 8% |
| • Μείωση του ψευδαργύρου του ορού | 5% |
| • Σημαντική ουδετεροπενία | 4% |

Χρονικά απρόβλεπτη και ανεξάρτητη δόσεως. Συνήθως αναστρέψιμη

- Ηπατική ίνωση. Υπό αμφισβήτηση, αλλά δυνητικά σοβαρή

Κατά το διάστημα της παρακολούθησης 7 ασθενείς (4 στην Ινδία και 3 στην Αγγλία) απεβίωσαν. Ο θάνατός τους δε σχετίζεται με τη λήψη δεφεριπρόνης.¹⁰

5.3.3. Επίπτωση της θεραπείας με δεσφεριοξαμίνη στην επιβίωση και ποιότητα ζωής των θαλασσαιμικών ατόμων

Παρά την πρόοδο που έχει γίνει τις τελευταίες δεκαετίες σε ό,τι αφορά την αντιμετώπιση της Μεσογειακής Αναιμίας, η μεταγγισιοθεραπεία εξακολουθεί να αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της νόσου. Όμως ενώ η ανά τακτά χρονικά διαστήματα, 2 – 4 εβδομάδων, μετάγγιση συμπτωκωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων περιορίζει στο ελάχιστο τις επιπλοκές της αναιμίας, μία δεύτερη «παράλληλη» νόσος αναπτύσσεται λόγω της συσσώρευσης σιδήρου στους ιστούς, απειλητική για τη ζωή του ασθενούς. Η αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς λόγω της βλάβης που τους προκαλεί έχει σαν αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία των προσβεβλημένων οργάνων, συνηθέστερα των ενδοκρινών αδένων, του ήπατος και κυρίως της καρδιάς με εκδηλώσεις ποικίλης βαρύτητας. Η συσσώρευση του σιδήρου αν αφαιρεθεί χωρίς την

κατάλληλη θεραπεία αποσιδήρωσης συνήθως οδηγεί σε θάνατο στη 2^η δεκαετία της ζωής όπως συνέβαινε στο παρελθόν και όπως συμβαίνει ακόμη και σήμερα στις μη αναπτυγμένες χώρες που δεν υπάρχει πρόσβαση σε θεραπεία αποσιδήρωσης. Υπολογίζεται ότι το προσδόκιμο επιβίωσης στις μη αναπτυγμένες χώρες δεν ξεπερνάει τα δώδεκα χρόνια.

Η θεραπεία αποσιδήρωσης στηρίζεται στη χρήση της δεσφεριωξαμίνης (DFO) ή οποία είναι μία σιδηροφόρος ουσία που παράγεται από τον *strptomyces pilosus* και είναι γνωστή από το 1960. Η DFO δεσμεύει επιλεκτικά τον τρισθενή σίδηρο και σχηματίζει σταθερό σύμπλοκο την Ferrioxamine, η οποία αποβάλλεται με τα ούρα και τα κόπρανα. Επί ελλείψεως της DFO ο σίδηρος δεσμεύεται με την τρανσφερρίνη του ορού και επί κορεσμού της με κιτρικά ή αλβουμίνη για να σχηματιστεί ο μη συνδεδεμένος με τρανσφερρίνη σίδηρος (NTBI), ο οποίος έχει την ικανότητα να παράγει υψηλής τοξικότητας ελεύθερες ρίζες. Η DFO χρησιμοποιήθηκε για πρώτη φορά σαν χηλικός παράγοντας σε θαλασσαιμικούς ενδομυϊκά το 1962 (Sephton – Smith). Το 1976 (Propper, Shurin et al) εφαρμόστηκε η συνεχής υποδόρια χορήγησή της για να καθιερωθεί το 1978 σαν ο αποτελεσματικότερος τρόπος χορήγησης (Pippard, Flynn et al).

Στα τέλη της δεκαετίας του 1980 και τις αρχές της δεκαετίας του 1990 τεκμηριώθηκε η ουσιαστική συμβολή της στην επιβίωση των θαλασσαιμικών (Zurto et al, Brittenham et al).

Η υποδόρια χορήγηση DFO για 8,12 ή και παραπάνω ώρες για 5 – 7 ημέρες την εβδομάδα στοχεύει στην επιτευξη αρνητικού ισοζυγίου σιδήρου.

Το ισοζύγιο του σιδήρου εκτιμάται υπολογίζοντας τον εισερχόμενο στον οργανισμό σίδηρο (απορροφούμενος σίδηρος τροφών και σίδηρος μεταγγίσεων) και τον αποβαλλόμενο με τα ούρα και τα κόπρανα.

Η ποσότητα του αποβαλλόμενου σιδήρου εξαρτάται από το φορτίο του σιδήρου, τα επίπεδα του ασκορβικού οξέος, την ερυθροποίηση αλλά κυρίως από τη δόση της DFO και τη συμμόρφωση του πάσχοντος με τη θεραπεία. Δείκτες εκτίμησης του φορτίου σιδήρου με σκοπό τη ρύθμιση της θεραπείας αποσιδήρωσης αποτελούν:

1. Φερριτίνη ορού. Αυξάνει ανάλογα με το φορτίο σιδήρου και είναι ο πλέον προσιτός δείκτης παρακολούθησης στην καθημερινή πράξη. Όμως μπορεί να αυξηθεί δυσανάλογα σε φλεγμονή ή ιστική βλάβη, ενώ βρίσκεται ψευδώς ελαττωμένη σε ανεπάρκεια της βιταμίνης C. Η αποτελεσματικότητα της DFO στη φερριτίνη του ορού σε σχέση με τον ολικό σωματικό σίδηρο και την κατανομή του εξαρτάται από τον τρόπο θεραπείας που θα ακολουθηθεί. Όμως είναι γενικά παραδεκτό ότι πάσχοντες με επίπεδα φερριτίνης σταθερά πάνω από 2.500 μg/L έχουν υψηλό φορτίο σιδήρου και διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής νόσου, γι' αυτό και θα πρέπει οπωσδήποτε να τροποποιηθεί η ακολουθούμενη θεραπευτική αγωγή.

2. Ηπατικός σίδηρος. Έχει άμεση συσχέτιση με τον ολικό σωματικό σίδηρο.

(Ο ολικός σωματικός σίδηρος μπορεί κατά προσέγγιση να υπολογιστεί εάν ο ηπατικός σίδηρος σε mg/g ξηρού ήπατος πολλαπλασιαστεί με 10,6 (Angelucci et al, 2000). Επίπεδα ηπατικού σιδήρου > 15 mg/g ξηρού ήπατος είναι δηλωτικά υψηλού φορτίου σιδήρου και επικείμενης καρδιακής νόσου και απαιτείται άμεση παρέμβαση. Μπορεί να μετρηθεί με βιομαγνητική ευαισθησιομετρία (SQUID), με βιοψία ήπατος και με MRI μέθοδο γενικά αποδεκτή με επαναληψιμότητα και εύκολη πρόσβαση.

3. Καρδιακός σίδηρος. Προσπάθεια εκτίμησης του καρδιακού σιδήρου γίνεται με τη χρήση του MRI – T2 και MRI T2.

Η θεραπεία αποσιδήρωσης έχει δύο στόχους. Πρώτος στόχος είναι η επίτευξη τέτοιας συγκέντρωσης σιδήρου στους ιστούς ώστε να μην προκαλείται βλάβη. Σημειωτέον ότι αιτία βλάβης των ιστών είναι αφενός μεν η αυξημένη συγκέντρωση σιδήρου, αφετέρου δε η διάρκεια έκθεσης στην αυξημένη συγκέντρωση που δεν είναι ίδιες σε όλους τους ιστούς. Ο χρόνος που απαιτείται για να επανέλθει ο σίδηρος στα φυσιολογικά επίπεδα μπορεί να κυμαίνεται από μήνες έως και χρόνια.

Ο δεύτερος στόχος είναι η αδρανοποίηση και απομάκρυνση του ήδη εγκατασθέντος σιδήρου και η αποκατάσταση ασφαλών επιπέδων του στους ιστούς.

Έχει αποδειχθεί πλέον από σειρά μελετών ότι ο κίνδυνος επιπλοκών από εναπόθεση σιδήρου είναι μικρός όταν η αποσιδήρωση με DFO αρχίζει στον κατάλληλο χρόνο με σωστή δόση και συχνότητα χορήγησης. Σε αντίθετη περίπτωση ο σίδηρος συσσωρεύεται στους ιστούς με συνέπεια ποικίλες κλινικές εκδηλώσεις οι συνηθέστερες των οποίων είναι διαταραχές σωματικής ανάπτυξης, υποθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, οστεοπόρωση, υπογοναδισμός, διαβήτης, ηπατική και καρδιακή νόσος.

Τα περισσότερα εντυπωσιακά αποτελέσματα της αποσιδήρωσης με DFO είναι εκείνα που σχετίζονται με την αύξηση της επιβίωσης και έχουν περιγραφεί από διάφορες ερευνητικές ομάδες ανεξάρτητες μεταξύ τους. Οι Ehgle και συν. (1964) ανακοίνωσαν ότι η επιβίωση σε θαλασσαιμικούς ασθενείς με έκδηλη καρδιακή νόσο πριν την ευρεία χρήση της DFO ήταν μόνο 50% στον ένα χρόνο.

Πολύ αργότερα οι Brittenham και συν. (1994) αναφέρουν επιβίωση 100% στην ηλικία των 25 ετών σε θαλασσαιμικούς με καλή συμμόρφωση στη θεραπεία αποσιδήρωσης ενώ η επιβίωση για την ίδια ηλικία στους μη έχοντες καλή συμμόρφωση ήταν μόνο 32%.

Στη μελέτη των Gabutti και Piga (1996) περιλαμβάνουσα 257 θαλασσαιμικούς με καλή συμμόρφωση στη θεραπεία αποσιδήρωσης, η επιβίωση ήταν 95% στην ηλικία των 30 ετών, ενώ στους πάσχοντες με μη καλή συμμόρφωση για την ίδια ηλικία το ποσοστό έφτασε μόλις το 12%.

Μια άλλη μεγάλη αφορώσα 1146 πάσχοντες που γεννήθηκαν μεταξύ 1960 και 1987, αυξημένη τάση επιβίωσης έδειξαν οι πάσχοντες που άρχισαν έγκαιρα θεραπεία αποσιδήρωσης. Στην ίδια μελέτη το προσδόκιμο επιβίωσης πασχόντων γεννηθέντων μεταξύ 1970 – 1974 ήταν 82% τουλάχιστον για την ηλικία των 25 ετών (Borgna – Pignatti 1998).

Οι Καττάμης Χ και συν. (1999) αναφέρουν για σειρά 594 θαλασσαιμικών προσδόκιμο επιβίωσης 72% για ηλικία 30 ετών και 68% για ηλικία 40 ετών.

Οι Davis και συν. (2001) επί 103 πασχόντων αναφέρουν προσδόκιμο επιβίωσης των γεννηθέντων μεταξύ 1955 και 1964 69% για την ηλικία των 40 και 78% για την ηλικία των 35 ετών, όσων έχουν γεννηθεί μεταξύ 1965 – 1974. Και κάτι ιδιαίτερα σημαντικό είναι ότι δεν αναφέρεται θάνατος μεταξύ των θαλασσαιμικών που έχουν γεννηθεί μετά το 1994.

Οι Davis και Porter (2000) επί 17 ασθενών υψηλού κινδύνου λόγω σοβαρής καρδιακής νόσου, μετά συνεχή ενδοφλέβια χορήγηση της DFO (Port – A – Cath) διαπίστωσαν μείωση στατιστικά σημαντική της φερριτίνης ορού και επιβίωση 62% για 13 χρόνια.

Σε πρόσφατη μελέτη στο τμήμα μας σε 11 πάσχοντες με υψηλό φορτίο σιδήρου (φερριτίνη ορού > 2.500 µg/L) χορηγήθηκε DFO σε δόση 40 mg/kg υποδόρια με την φορητή αντλία Silicone Balloon Pump – Accufuser συνεχώς για 24 ώρες επί 6 – 7 ημέρες την εβδομάδα για 1 έτος. Η συμμόρφωση στη θεραπεία που εκτιμήθηκε με βάση τον δείκτη συμμόρφωσης (compliance index) ήταν άριστη για όλους τους πάσχοντες. Τα επίπεδα της φερριτίνης καθώς και το T2 relaxation time του καρδιακού MRI έδειξαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μετά το τέλος της θεραπείας.

Οι παρενέργειες από τη θεραπεία αυτή ήταν ασήμαντες.

Όμως παρά τις εφαρμοζόμενες θεραπείες η κύρια αιτία πρόωρου θανάτου των θαλασσαιμικών ακόμα και στις αναπτυγμένες χώρες εξακολουθεί να είναι η καρδιακή νόσος σε ποσοστό 80%. Η καρδιακή νόσος οφείλεται σε σιδήρωση και βλάβη του μυοκαρδίου λόγω σχηματισμού ελευθέρων ριζών ενώ από πρόσφατες μελέτες πιθανολογείται και η συμμετοχή ιώσεων αλλά και ανοσολογικών και γενετικών παραγόντων (Κρεμαστινός, 1995, 2002). Ακολουθούν η ηπατική νόσος και ο διαβήτης.

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η συμμόρφωση στη θεραπεία αποσιδήρωσης αποτελεί βασικό στοιχείο αποφυγής συσσώρευσης σιδήρου. Για τον λόγο αυτό πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη έμφαση στην εφαρμογή πρωτοκόλλου παρακολούθησης της συμμόρφωσης (ειδικά ημερολόγια αποσιδήρωσης, ερωτηματολόγια, συζήτηση κατ' ιδία και καθ' ομάδες κ.λ.π.). Από παλαιότερες μελέτες βρέθηκε ότι καλύτερη συμμόρφωση στη θεραπεία με DFO έχουν πάσχοντες μεγαλύτερης ηλικίας, καλύτερης μόρφωσης, έγγαμοι και εργαζόμενοι. Επιπλέον η συμμόρφωση στη θεραπεία αποσιδήρωσης σχετίζεται άμεσα με ψυχικές διαταραχές (καταθλιψη) όπως αυτή

μετρήθηκε με την κλίμακα Hamilton. Πάσχοντες ελεύθεροι συμπτωμάτων είχαν άριστη συμμόρφωση στη θεραπεία αποσιδήρωσης σε αντίθεση με εκείνους που εμφάνιζαν σημεία ψυχικών διαταραχών.

Συμπέρασμα. Όλες οι μέχρι τώρα μελέτες επιβεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα της δεσφериοξαμίνης όσον αφορά την επιβίωση των θαλασσαιμικών. Είναι παραδεκτό από όλους ότι καλά αποσιδηρωμένοι πάσχοντες έχουν ανοιχτό όριο ζωής, αλλά και καλύτερη ποιότητα ζωής.

Είναι γεγονός ότι η καρδιακή νόσος εξακολουθεί να αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου κυρίως μεταξύ των πασχόντων με κακή συμμόρφωση στη θεραπεία με DFO, αλλά και κάποιων πασχόντων που ακολουθούν τη θεραπεία. Επιβεβλημένο είναι ως εκ τούτου οι προσπάθειες να στραφούν στην περαιτέρω διερεύνηση των αιτιών της καρδιακής νόσου για να καταστεί δυνατή η αντιμετώπισή της.

5.3.4. Εκτίμηση της σιδήρωσης του μυοκαρδίου- ο ρόλος της αποσιδήρωσης

Οι καρδιακές επιπλοκές ήταν πάντα και παραμένουν η κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στην Μεσογειακή Αναιμία (Μ.Α.). Η παθογένεση της καρδιακής νόσου συμπεριλαμβάνει ένα ποικίλο αριθμό μηχανισμών με κύριο όμως εκπρόσωπο την υπερφόρτωση με σίδηρο μέσα από ένα οξειδωτικό μηχανισμό. Το τακτικό πρόγραμμα μετάγγισης και κύρια μετά το 1975 η θεραπεία αποσιδήρωσης καθυστερεί την εκδήλωση των επιπτώσεων της αιμοσιδήρωσης στο μυοκάρδιο. Παρόλα αυτά όμως υπάρχουν άτομα με σοβαρή καρδιακή νόσο και καρδιακή λειτουργία. Οι καρδιολογικές επιπλοκές εκδηλώνονται συνήθως μετά την 2^η δεκαετία της ζωής και είναι η περικαρδίτιδα, η μυοκαρδίτιδα, οι δυσρυθμίες και η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια που οδηγεί σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια αλλά και σπανιότερα η περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια.

Ο ετήσιος υποχρεωτικός έλεγχος όλων των μεταγγιζόμενων ατόμων πρέπει να περιλαμβάνει κλινική εξέταση, τηλεακτινογραφία καρδιάς, ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα και επί ενδείξεων 24ωρη καταγραφή κατά Holter και τεστ κοπώσεως. Η επανάληψη των εξετάσεων σε συντομότερο χρονικό διάστημα εξαρτάται από την ανεύρεση συμπτωματολογίας ή άλλων διαγνωστικών εκτιμήσεων του φορτίου σιδήρου.

Η πρόωμη διάγνωση της καρδιακής βλάβης εμποδίζεται από το απρόβλεπτο της καρδιακής σιδήρωσης και την αργή εμφάνιση συμπτωματολογίας και ηχοκαρδιογραφικών ανωμαλιών, που από τη στιγμή που εμφανιστούν είναι συνήθως προάγγελοι χειροτέρευσης, παρά την εντατική θεραπεία αποσιδήρωσης.

Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε μεθοδολογία για τη μέτρηση του σιδήρου στην καρδιά. Η Μαγνητική Τομογραφία (MRI) βοήθησε στην ορθή εκτίμηση του φορτίου σιδήρου στο ήπαρ αλλά και στην καρδιά.

Η εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς προκαλεί μείωση του χρόνου T2 που έχει σαν αποτέλεσμα μια σημαντική ελάττωση της ευαισθησίας του σήματος από τους ιστούς αυτούς. Υπάρχει γραμμική συσχέτιση της ευαισθησίας του σήματος και της συγκέντρωσης του σιδήρου.

Η ταυτόχρονη μελέτη της σιδήρωσης του ήπατος με μαγνητική τομογραφία και η δυνατότητα διενέργειας βιοψίας ήπατος αποτέλεσε έναν άμεσο τρόπο ελεγγου της αξιοπιστίας της μεθόδου. Η εκτίμηση του καρδιακού σιδήρου με βιοψία δεν είναι ευχερής αφενός λόγω της μη ομοιόμορφης κατανομής του σιδήρου στην καρδιά αλλά και του σημαντικού σημαντικού ποσοστού επιπλοκών (3%).

Υπάρχουν πολλές τεχνικές διενέργειας της εξέτασης (Spin Echo, Gradient Echo, δείκτης έντασης σήματος, μετρήσεις σε σχέση με αέρα ή γραμμωτό μυ, ισχύς μαγνητικού τομογράφου-Telsa), με διαφορετικά μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα. Η τελική μέτρηση γίνεται με τον υπολογισμό σταθερών relaxation time (T2, T1) ή με υπολογισμό του δείκτη έντασης σήματος (SIR). Η GE τεχνική με τη μέτρηση του χρόνου 12 σε μαγνήτες > 1,5 Telsa φαίνεται να είναι από τις πλέον αξιόπιστες. Θα πρέπει πάντως να επισημανθεί ότι όλα τα αποτελέσματα με την MRI θα πρέπει να αξιολογούνται παράλληλα με συνεκτίμηση και άλλων κλινικών παραμέτρων και συμπτωμάτων.¹⁹

5.4. ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ

Ενδείξεις σπληνεκτομής είναι η παρουσία υπερσπληνισμού και μάλιστα όταν οι ανάγκες των πασχόντων σε μεταγγισόμενο αίμα υπερβαίνουν κατά 20 – 25 % τις εκτιμώμενες ανάγκες αίματος (175 ml συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων /kg βάρους ετησίως).

Επειδή η σπληνεκτομή συνεπάγεται μείωση της ανοσολογικής απάντησης του πάσχοντος σε διάφορα παθογόνα αίτια, σκόπιμο είναι να αποφεύγεται στην πολύ μικρή ηλικία (π.χ. μέχρι 5 ετών, αν και αυτό με τη σημερινή τακτική των συστηματικών μεταγγίσεων είναι εξαιρετικά απίθανο). Για τη διατήρηση μικρής ποσότητας σπληνικού ιστού πριν από λίγα χρόνια είχε προταθεί η «μερική» σπληνεκτομή, αυτή όμως δεν καθιερώθηκε στη συνέχεια. Επίσης, επί μερικά χρόνια εφαρμόστηκε και η μέθοδος της σπληνεκτομής με εμβολισμό, αλλά χωρίς να καθιερωθεί λόγω των συχνών της επιπλοκών. Η χειρουργική επέμβαση δεν είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη. Οι κύριες μετεγχειρητικές φροντίδες που επιβάλλονται είναι η έγκαιρη κινητοποίηση του αναπνευστικού συστήματος για την αποτροπή ατελεκτασιών και λοιμώξεων και, ενδεχομένως της ανάπτυξης αντιδραστικής υπεζωκοτικής συλλογής, που δεν είναι ασυνήθης. Επίσης επιβάλλεται έγκαιρη κινητοποίηση του ασθενούς για την αποφυγή φλεβοθρομβώσεων. Όταν η σπληνεκτομή είναι προγραμματισμένη, τότε κύριο μέλημα των θεραπόντων είναι ο εμβολιασμός των ασθενών 15 – 30 ημέρες πριν από την εγχείριση με αντιπνευμονιοκοκκικό εμβόλιο γιατί οι σπληνεκτομηθέντες ασθενείς έχουν εξαιρετική ευαισθησία προς τον πνευμονιόκοκκο. Τα εμβόλια που διατίθενται στην αγορά παρέχουν προφύλαξη έναντι των οροτύπων των πνευμονιόκοκκων που επικρατούν στο γενικό πληθυσμό των Η.Π.Α. (23 ορότυποι). Αντίστοιχες μελέτες για την Ελλάδα δεν υπάρχουν. Για τον ίδιο λόγο επιβάλλεται η συνεχής χορήγηση πενικιλίνης από του στόματος (πενικιλίνη V, 1,5 MU καθημερινά) επί πολλά χρόνια μετά την εγχείριση. Τα τελευταία χρόνια υπάρχει και το εμβόλιο για τον αιμόφιλο B (πρόληψη μηνιγγιτίδος από αιμόφιλο B και μηνιγγιτιδόκοκκο τύπου A και C).¹⁰

Όσον αφορά την επίδραση της σπληνεκτομής στον αριθμό και τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων των πασχόντων από Μεσογειακή Αναιμία, έγινε έρευνα σε 96 σπληνεκτομηθέντες ασθενείς με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία (M.A.). Μετρήθηκε ο αριθμός αιμοπεταλίων 1 – 29 χρόνια μετά τη σπληνεκτομή. Στο 68,75% των ασθενών ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν μεγαλύτερος των 450 χ 10³ ML και στο 31,25% φυσιολογικός. Στο χρονικό διάστημα των πρώτων δέκα χρόνων μετά τη σπληνεκτομή το 82,8% των ασθενών είχαν αυξημένα αιμοπετάλια, ποσοστό που σταδιακά μειώθηκε. Διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση αριθμού αιμοπεταλίων και χρόνου μετά τη σπληνεκτομή (P < 0,001). Ωστόσο, σημαντικό ποσοστό

σπληνεκτομηθέντων ασθενών με M.A. (40%) παρουσίαζε θρομβοκυττάρωση 11- 29 χρόνια μετά τη σπληνεκτομή. Επίσης, διαπιστώθηκε αρνητική συσχέτιση μεταξύ αριθμού αιμοπεταλίων και επιπέδων αιμοσφαιρίνης προ των μεταγγίσεων ($P < 0,02$). Συγκριτική μελέτη της λειτουργικότητας των αιμοπεταλίων σε δύο ομάδες σπληνεκτομηθέντων ασθενών με M.A. (με και χωρίς επιμένουσα θρομβοκυττάρωση) έδειξε ότι, ενώ δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές των παραγόντων "ενεργοποίησης" των αιμοπεταλίων μεταξύ των δύο ομάδων, οι παράγοντες αυτοί (αιμοπεταλιακός παράγοντας 4, Β-θρομβογλοβουλίνη και θρομβοξαμίνη) ήταν αυξημένοι στο σύνολο των ασθενών που μελετήθηκαν, ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη ή μη θρομβοκυττάρωσης. Οι δείκτες ενεργοποίησης του ενδοθηλίου των αγγείων που μελετήθηκαν βρέθηκαν φυσιολογικοί σε όλους τους ασθενείς, γεγονός που συνηγορεί για τη φυσιολογική κατάσταση του ενδοθηλίου και τον προστατευτικό του ρόλο στην πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων.²⁷

5.5. ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΜΥΕΛΟΥ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ

Αν και μέχρι σήμερα έχουν μεταμοσχευθεί επιτυχώς περίπου χίλιοι πάσχοντες από Μ.Α, η επιλογή της θεραπευτικής αυτής απόφασης εξακολουθεί να έχει τεχνικές και ηθικές δυσκολίες, οι αντιδράσεις και συζητήσεις για το ποιος έχει το ηθικό δικαίωμα να οδηγήσει τον ασθενή σε μία θεραπευτική πράξη με ποσοστά θανατηφόρας εξέλιξης εξακολουθούν να υπάρχουν. Σύμφωνα με τον Lucarelli και συν. αλλά και την γενική εμπειρία, κύριες προϋποθέσεις και ευνοϊκοί παράγοντες είναι η ύπαρξη ιστοσυμβατού δότη, η καλή γενική κατάσταση του ασθενούς, η καλή καρδιακή λειτουργία, το μικρό μέγεθος του ήπατος (ήπαρ ψηλαφητό < 2 cm κα΄τωθεν του δεξιού πλευρικού τόξου), η χαμηλή φερριτίνη (< 2000 ng/ml) και η απουσία πυλαίας ίνωσης). Κατά συνέπεια, η ΜΜΟ αντιμετωπίζεται μόνο όταν ο πάσχων έχει υγιή αδέρφια (πιθανότητα ιστοσυμβατότητας στα αντγόνα του συστήματος HLA 25%). Η ΜΜΟ από γονείς (ιστοσυμβατοί σε ποσοστό μικρότερο του 5%) δεν έδωσε ικανοποιητικά αποτελέσματα. Ως ευνοϊκοί παράγοντες επίσης αναφέρονται η μικρή ηλικία και η καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης με υπερμεταγγίσεις πριν από την ΜΜΟ. Η διαδικασία για την ΜΜΟ στην Μ.Α. δε διαφέρει από εκείνη της αλλογενούς μεταμόσχευσης.¹⁰ Πρόκειται για ενδοφλέβια χορήγηση κυττάρων και αίματος από το μυελό κατάλληλου δότη στον ασθενή (δέκτης). Προηγείται καταστροφή του παθολογικού δέκτη με ακτινοβολία όλου του σώματος ή χορήγηση υψηλών δόσεων κυτταροστατικών, όπως η κυκλοφωσφαμίδη. Με τον τρόπο αυτό καταστρέφονται όλα τα αιμοποιητικά κύτταρα του δέκτη, παραμένει όμως το στρώμα του μυελού το οποίο δεν μεταμοσχεύεται.

Το μόσχευμα περιέχει προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα τα οποία εγκαθίστανται στο στρώμα του μυελού και υπό την επίδραση αυξητικών παραγόντων πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται ξεκινώντας έτσι μία καινούρια διαδικασία αιμοποίησης.

Η λήψη του μοσχεύματος γίνεται από πολλά σημεία του δότη στα οποία υπάρχει ερυθρός μυελός.

Τα είδη των κυττάρων που περιέχει το μόσχευμα, τα οποία καθορίζουν και την εξέλιξη της μεταμόσχευσης, είναι τα εξής:

α) ώριμα Τ λεμφοκύτταρα.

β) αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα (stem cells) καθώς και εντεταλμένα (committed) μονοδύναμα προγονικά κύτταρα διαφόρων κυτταρικών σειρών.

γ) Λεμφοειδή προγονικά κύτταρα.⁸

Η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση έγινε το 1981 από τον Thomas και συν, στο Seattle και 2 εβδομάδες αργότερα ακολούθησαν ο Lucarelli και συν. στο Pesaro οι οποίοι έχουν

μεταμοσχεύσει σειρά ασθενών. Μέχρι σήμερα περισσότεροι από 2000 ασθενείς έχουν υποβληθεί σε MAK με δότες κυρίως HLA ιστοσυμβατά αδέρφια. Οι μεταμοσχεύσεις από συγγενείς μερικώς ιστοσυμβατούς ή συμβατούς ξένους δότες είναι πολύ περιοσμένες. Η κύρια πηγή των μοσχευμάτων είναι ο μυελός των οστών. Το ομφαλικό μόσχευμα αποτελεί εναλλακτική πηγή αιμοποιητικών κυττάρων (εύκολη συλλογή, μειωμένος κίνδυνος αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή GVHD). Σε αναφορά από το Eurocord σε 33 ασθενείς με β-M.A., η πιθανότητα εγκατάστασης του μοσχεύματος ήταν 90%, η οξεία αντίδραση μοσχεύματος κατά ξενιστή GVHD 8%, η χρόνια GVHD 6% και η πιθανότητα επιβίωσης 100%, με συνολική επιβίωση ελεύθερης νόσου 87%, γεγονός που προτρέπει στη σύσταση συγγενικής τράπεζας ομφαλικών μοσχευμάτων στις οικογένειες με αιμοσφαιρινοπάθειες. Η χρησιμοποίηση δε ξένων ομφαλικών μοσχευμάτων σε έλλειψη συγγενών θα διευρύνει το φάσμα των μεταμοσχεύσεων. Για τα αιματικά μοσχεύματα υπάρχει περιορισμένη χρήση λόγω της αυξημένης GVHD. Κύριες προϋποθέσεις και ευνοϊκοί παράγοντες για την επιτυχή έκβαση της MAK αποτελούν η ύπαρξη ιστοσυμβατού δότη, η καλή γενική κατάσταση του ασθενούς, το μικρό μέγεθος του ήπατος (< 2 cm κάτωθεν του δεξιού πλευρικού τόξου), η χαμηλή φερριτίνη (< 2000 ng/ml) και η απουσία πυλαίας ίνωσης. Βάσει αυτών των κριτηρίων η ομάδα Lucarelli διακρίνει 3 ομάδες επικινδυνότητας class I, (χαμηλού κινδύνου), class II, (ενδιάμεσου κινδύνου), class III (προχωρημένης νόσου). Ως ευνοϊκοί παράγοντες αναφέρονται επίσης η μικρή ηλικία και η καταστολή της μη αποδοτικής αιμοποίησης με υπερμεταγγίσεις πριν τη MAK. Η διαδικασία για τη MAK δε διαφέρει από εκείνη της αλλογενούς μεταμόσχευσης. Για την καταστροφή του θαλασσαιμικού μυελού χρησιμοποιούνται φάρμακα όπως η βουσουλφάνη και η κυκλοφωσφαμίδη. Για την πρόληψη της GVHD δίνεται κυκλοσπορίνη, μεθοτρεξάτη και αντιλεμφοκυτταρικός ορός. Η λήψη του μυελικού μοσχεύματος γίνεται υπό γενική αναισθησία από τις λαγόνιες ακρολοφίες, με διαδοχικές αναρροφήσεις 10 – 20 ml / kgB.Σ. του δότη και ο μέσος αριθμός εμπύρηνων > 3 χ 10⁸ / kgB.Σ. του λήπτη. Το μόσχευμα δίνεται στον ασθενή από κεντρικό φλεβικό καθετήρα σε 2 – 4 ώρες. Όλοι οι ασθενείς νοσηλεύονται σε ειδικούς θαλάμους με νηματική ροή αέρα, λαμβάνουν «καθαρή» τροφή και προφύλαξη με αντιμικροβιακά, αντιϊκά και αντιμυκητιασικά φάρμακα. Όλοι υποστηρίζονται με μεταγγίσεις αίματος και παράγωγά του, μέχρι την εγκατάσταση του μοσχεύματος η οποία αρχίζει να διαφαίνεται από την 13^η – 20^η ημέρα μετά MAK.

Η μέση διάρκεια νοσηλείας ανέρχεται στον ενάμιση μήνα, εκτός εάν υπάρξουν επιπλοκές. Η εγκατάσταση του μοσχεύματος και η απόρριψη φαίνεται να συνδέεται με το στάδιο της νόσου κατά τη στιγμή της μεταμόσχευσης, σημαντική δε μείωση της απόρριψης που

αποτελεί συχνό πρόβλημα, παρατηρήθηκε μετά την ενίσχυση και παράταση της ανοσοκαταστολής.¹⁹

Η τοξικότητα από τα προπαρασκευαστικά πρωτόκολλα αφορά κυρίως τους πνεύμονες, το έντερο, την καρδιά και το ήπαρ και επιτείνεται στους μεγαλύτερους ασθενείς και σ' αυτούς με προηγούμενη έκθεση σε κυτταροτοξικά φάρμακα. ή προσβολή από κυτταρομεγαλοϊό και ηπατίτιδα C. Η επιτυχής εγκατάσταση του μοσχεύματος μπορεί να επιπλακεί από την εμφάνιση οξείας ή χρονίου GVHD με σοβαρή ανοσοανεπάρκεια. Η μεγαλύτερη εμπειρία στις MAK για τα άτομα με β-M.A. αναφέρεται από την ομάδα του Pesaro όπου από τις 17/12/1981 – 31/1/2003 έκαναν 103 μεταμοσχεύσεις σε ασθενείς ηλικίας 1 – 35 ετών (950 από HLA συμβατά αδέρφια, 42 από συγγενείς με μερική συμβατότητα και 11 από ξένους συμβατούς δότες), με ολική > από 20 έτη συνολική επιβίωση 68%. Από αυτούς τους ασθενείς οι μικρότεροι των 17 ετών που ανήκαν στην ομάδα I χαμηλού κινδύνου σύμφωνα με τα προαναφερθέντα κριτήρια πέτυχαν συνολική επιβίωση 93%, ενώ της ομάδας II ενδιάμεσου κινδύνου και της III με προχωρημένη νόσο 87% και 79% αντίστοιχα. Σε 109 ενήλικες ασθενείς η επιβίωση ήταν 66%, η θνητότητα από την τοξικότητα της θεραπείας 36% και η υποτροπή της νόσου 4%. Αξιοσημείωτη είναι η Ελληνική εμπειρία της Μονάδας Μεταμόσχευσης του Νοσοκομείου Παιδών η "Αγία Σοφία" σε 67 παιδιά με β-M.A. ηλικίας 1.5 – 23.9 ετών κατά τη χρονική περίοδο από 04/1994 – 01/2004. Όλοι οι δότες ήταν HLA συμβατά αδέρφια εκτός 2 περιπτώσεων όπου υπήρχε διαφορά 2 αντιγόνων. Το μόσχευμα ήταν σε 58 περιπτώσεις μυελός, σε 2 περιφερικό αίμα, σε 3 ομφαλικό, ενώ 4 πήραν συνδυασμό μυελικού και ομφαλικού μοσχεύματος. Εγκατάσταση του μοσχεύματος επετεύχθη σε 63/67 ασθενείς. Σε 8 έγινε 2^η μεταμόσχευση από τον ίδιο δότη που ήταν επιτυχής για όλους πλην ενός, στον οποίο χορηγήθηκε αυτόλογο μόσχευμα. Οι περισσότεροι πάσχοντες δεν εμφάνισαν σημαντικές επιπλοκές. Συχνό πρόβλημα 62% ήταν η ανθεκτικότητα στη μετάγγιση αιμοπεταλίων. Οξεία GVHD στο 20% των πασχόντων και χρόνια στο 5%. Με διάμεσο χρόνο παρακολούθησης 60 μήνες 63/67 ασθενείς ζουν με φυσιολογική αιμοποίηση και ένας με μεσογειακή αναιμία. Η συνολική επιβίωση χωρίς νόσο υπολογίζεται σε 100% για την class I, 94% για την II και 87% για την III.

Σε μεγάλο ποσοστό ατόμων με β-M.A. επιτυγχάνεται με την μεταμόσχευση φυσιολογική ερυθροποίηση, παραμένουν όμως τα ήδη αποκτηθέντα προβλήματα (αιμοσιδήρωση, χρόνια ηπατίτιδα, ηπατική ίνωση, ανεπάρκεια γονάδων). Η αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης είναι καθοριστική και αρχίζει 12 – 18 μήνες μετά την MAK με τακτικές αφαιμάξεις. Μελέτες αποδεικνύουν ότι η απομάκρυνση του σιδήρου έχει θετική επίδραση στην έκβαση στους ασθενείς με χρόνια ηπατίτιδα C και ηπατική ίνωση. Ο υπογοναδισμός είναι η συχνότερη ενδοκρινολογική διαταραχή λόγω της αιμοσιδήρωσης και της τοξικότητας των

προπαρασκευαστικών πρωτοκόλλων και σε πολλούς ασθενείς δίνεται θεραπεία υποκατάστασης. Ικανοποιητική αύξηση και γονιμότητα παρατηρήθηκε στα παιδιά που μεταμοσχεύθηκαν σε πρώιμο στάδιο της νόσου πριν την υπερφόρτωση με σίδηρο. Στους ασθενείς με σακχαρώδη διαβήτη σημειώθηκε βελτίωση της λειτουργίας των Β κυττάρων του παγκρέατος μετά τη μεταμόσχευση. (Η απόρριψη του μοσχεύματος και η επανάκτηση της θαλασσαιμικής αιμοποίησης είναι υπαρκτό πρόβλημα που αντιμετωπίζεται επιτυχώς με 2^η MAK). Συμπερασματικά, τα αποτελέσματα που προκύπτουν από την εφαρμογή της MAK για την αντιμετώπιση της β-M.A. και ειδικά στους ασθενείς της class I είναι εντυπωσιακά με ιδιαίτερα χαμηλή νοσηρότητα και θνητότητα. Μελλοντικοί στόχοι είναι:

- μείωση της τοξικότητας τροποποιώντας τα πρωτόκολλα προετοιμασίας και εντατικότερη κλινική υποστήριξη των ασθενών.
- υπέρβαση του φραγμού της συμβατότητας και χρησιμοποίηση εναλλακτικών δοτών.
- σφαιρική αντιμετώπιση των προβλημάτων λόγω της αιμοσιδήρωσης και
- εφαρμογή νέων θεραπευτικών μεθόδων χρησιμοποιώντας μεσεγγυματικά κύτταρα ή ενδομυελική έγχυση του μοσχεύματος.¹⁴

5.5.1. Ωριμα T- λεμφοκύτταρα

Αποτελούν το 10% - 20% των κυττάρων του μοσχεύματος. Παίζουν τον πρωτεύοντα ρόλο στη νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD). Επίσης, έχουν σημασία και για την απόρριψη του μοσχεύματος.

Η GVHD και η απόρριψη του μοσχεύματος είναι δύο εκ διαμέτρου αντίθετες εκβάσεις της μεταμόσχευσης μυελού. Στη GVHD γίνεται καταστροφή των ιστών του δέκτη από τα ώριμα T- λεμφοκύτταρα του δότη. Στην απόρριψη γίνεται καταστροφή του μοσχεύματος από τα T- λεμφοκύτταρα του δέκτη που διαφεύγουν της ανοσοκατασταλτικής αγωγής. Επομένως, η εξέλιξη και η πορεία μιας μεταμόσχευσης εξαρτάται από το ποια από τις δύο παραπάνω ομάδες T-λεμφοκυττάρων θα επικρατήσει. Αν η ανοσοκαταστολή είναι ανεπαρκής και επικρατήσουν τα κύτταρα του δότη τότε θα εγκατασταθεί το μόσχευμα αλλά υπάρχει κίνδυνος να αναπτυχθεί GVHD. Η επιτυχία της μεταμόσχευσης προϋποθέτει την επίτευξη "ισορροπίας" μεταξύ GVHD και απόρριψης. Αυτό εξαρτάται από την ισχύ της κυτταροστατικής αγωγής πριν τη μεταμόσχευση, καθώς και από τον αριθμό των κυττάρων που χορηγούμε στο δέκτη.

GVHD.

Στη νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή έχουμε καταστροφή των κυττάρων (δέρματος, γαστρεντερικού σωλήνα και ήπατος κυρίως) του δέκτη από τα διεγερμένα T-λεμφοκύτταρα του δότη. Τα διεγερμένα T-λεμφοκύτταρα εμφανίζουν άμεση κυτταροξικότητα αλλά κυρίως παράγουν κυττοκίνες που καταστρέφουν τα κύτταρα στόχους.

η διέγερση των ώριμων T-λεμφοκυττάρων του δότη γίνεται μέσω αναγνώρισης αντιγόνων επιφάνειας των κυττάρων του δέκτη. Τα Ags αυτά μπορεί να ανήκουν:

α) Στο μείζων σύστημα ιστοσυμβατότητας (M.H.C.). Σήμερα, το M.H.C.σύστημα μπορεί να ελεγχθεί *in vitro* ώστε να αποφύγουμε ασύμβατες μεταμοσχεύσεις. Αν όμως δε βρεθεί πλήρως συμβατός δότης θα πρέπει να συμβιβαστούμε με κάποιον που θα διαφέρει από το δέκτη σε κάποιο M.H.C. αντιγόνο.

β) Σε ελάσσονα συστήματα ιστοσυμβατότητας, τα οποία δεν είναι γνωστά και δεν ελέγχονται καλά *in vitro*. Γι' αυτό προτιμούμε ως δότη τον αδελφό ή την αδελφή του πάσχοντος (εφόσον είναι M.H.C. συμβατός) που έχει αυξημένες πιθανότητες να είναι συμβατός και ως προς τα ελάσσονα συστήματα ιστοσυμβατότητας. Γονείς και παιδιά δε θεωρούνται τόσο καλοί δότες μυελού όσο τα αδέλφια.

Δύο υποκατηγορίες T-λεμφοκυττάρων παίζουν ρόλο στη GVHD:

- CD-4 θετικά που ανιχνεύουν διαφορές στα τάξεως II αντιγόνα ιστοσυμβατότητας.
- CD-8 θετικά που ανιχνεύουν διαφορές στα τάξεως I αντιγόνα ιστοσυμβατότητας.

Οι δύο αυτές ομάδες T-λεμφοκυττάρων παράγουν διαφορετικές κυττοκίνες. Οι κυττοκίνες που κυρίως έχουν ενοχοποιηθεί για τη δράση τους στη GVHD είναι η IFN α , ο TNF β (λεμφοτοξίνη) και η γ -ιντερφερόνη.

Η GVHD έχει δύο κλινικές εκφράσεις:

α) Οξεία GVHD: Παρουσιάζεται σε σχετικά μικρό χρονικό διάστημα από τη μεταμόσχευση κι έχει οξεία κλινική εικόνα. Χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη δερματίτιδα, καταστροφή του γαστρεντερικού σωλήνα και ηπατική ανεπάρκεια. Η θνητότητα είναι αυξημένη. Αντιμετωπίζεται με ανοσοκαταστολή και σε ορισμένες περιπτώσεις αναστρέφεται.

β) Χρόνια GVHD: Εμφανίζεται αργότερα και έχει βραδύτερη εξέλιξη. Παρατηρείται με αυξημένη συχνότητα σε ασθενείς στους οποίους έχει προηγηθεί κάποιου βαθμού οξεία GVHD. μοιάζει πολύ με σκληρόδερμα και χαρακτηρίζεται από εκτεταμένη ίνωση του δέρματος κι άλλων ιστών. Οφείλεται σε διέγερση T-λεμφοκυττάρων του δότη εναντίον Ags που υπάρχουν τόσο στο δέκτη όσο και στο δότη. Σήμερα πιστεύουμε πως η παθογένεια της χρόνιας GVHD στηρίζεται στην κακή λειτουργία του θύμου του δέκτη.

Συγκεκριμένα, μετά τη μεταμόσχευση του μυελού, ο θύμος του δέκτη κυριεύεται ξανά από προγονικά λεμφοειδικά κύτταρα που υφίστανται την οντογένεση της λεμφοποίησης και δημιουργούν τον πληθυσμό των T-κυττάρων του νέου ανοσοποιητικού συστήματος (όπως ακριβώς γίνεται στο νεογνό). Όμως ο θύμος είναι δυνατό να δυσλειτουργεί, είτε λόγω της προηγηθείσας ακτινοβολήσης, είτε λόγω της κυτταροστατικής αγωγής. Έτσι διατηρούνται κάποιοι αυτοαντιδραστικοί κλώνοι T-λεμφοκυττάρων εναντίον κοινών Ags δότη και δέκτη. Επομένως η χρόνια GVHD εξελίσσεται ως αυτοάνοση αντίδραση.

Η υποστροφή του θύμου αδένα λόγω ηλικίας αυξάνει τις πιθανότητες εμφάνισης χρόνιας GVHD. Για το λόγο αυτό η μεταμόσχευση μυελού δε γίνεται σε άτομα άνω των 50 – 60 ετών τα οποία, ακόμα κι αν αποφύγουν τη GVHD, ποτέ δεν πρόκειται να αναπτύξουν λειτουργικό ανοσοποιητικό σύστημα εκ νέου.

Παράγοντες που ενισχύουν τη GVHD.

Οξεία GVHD.

- 1) Ο δότης να είναι γυναίκα και ο δέκτης άνδρας. Το ανοσοποιητικό σύστημα της γυναίκας “αναγνωρίζει” περισσότερα Ags, ιδιαίτερα αν η γυναίκα έχει γεννήσει.
- 2) Αυξημένη ηλικία δότη προδιαθέτει για GVHD με ανοσοκατασταλτικά.
- 3) Προηγούμενη μόλυνση του δέκτη με ιούς της ομάδας του έρπητα.

Χρόνια GVHD.

- 1) Δότης γυναίκα, δέκτης άνδρας.
- 2) Προηγηθείσα οξεία GVHD.
- 3) Αυξημένη ηλικία δότη και δέκτη.
- 4) Προηγούμενη μετάγγιση λευκών από το δότη στο δέκτη. Η μετάγγιση αυτή γίνεται διότι έχει βρεθεί ότι βοηθά την εγκατάσταση του μοσχεύματος.

Παρατήρηση: Υπάρχει δυνατότητα πλήρους αφαίρεσης των T-λεμφοκυττάρων του δότη από το μόσχευμα. Έτσι μηδενίζεται η πιθανότητα ανάπτυξης GVHD. Όμως αυξάνεται η πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος. Επίσης, σε ασθενείς με λευχαιμία η νόσος υποτροπιάζει αν το μόσχευμα δεν έχει ώριμα T-λεμφοκύτταρα. Αυτό συμβαίνει διότι τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν και αντιλευχαιμική δράση. Δηλαδή καταστρέφουν όσα λευχαιμικά κύτταρα διαφύγουν από την προμεταμοσχευτική κυτταροστατική αγωγή και ακτινοβολία.

5.5.2. Αιμοποιητικά προγονικά κύτταρα

Αποτελούν το $1:10^5$ των κυττάρων του μυελού. Τα κύτταρα αυτά πρέπει να εγκατασταθούν στο στρώμα του μυελού του δέκτη και να αρχίσουν να πολλαπλασιάζονται και να διαφοροποιούνται. Η ικανότητά τους για εγκατάσταση είναι περιορισμένη. Έτσι συχνά μετά από μεταμόσχευση μυελού η αιμοποίηση είναι κλωνική.

Για τον πληθυσμό των αρχέγονων και των προγονικών κυττάρων είναι απαραίτητη η παρουσία αυξητικών παραγόντων. Οι κυττοκίνες αυτές παράγονται από το στρώμα του μυελού του δέκτη. Επειδή όμως το στρώμα έχει κι αυτό υποστεί διαταραχές λόγω της ακτινοβολίας και της κυτταροστατικής αγωγής, χορηγούμε συχνά αυξητικούς παράγοντες (GFs) εξωγενώς για να βοηθήσουμε την εγκατάσταση του μοσχεύματος και την έναρξη της αιμοποίησης. Έχει παρατηρηθεί πως κάποιοι από τους GFs αυτούς ανοχοποιούνται στην παθογένεια της GVHD κυρίως στις ετερόλογες μεταμοσχεύσεις. Έτσι οι GFs χορηγούνται κυρίως σε περιπτώσεις αυτόλογης μεταμόσχευσης, ενώ στις ετερόλογες χορηγούνται προσεκτικά μόνο αν υπάρχει ιδιαίτερη ανάγκη.

Χρήση αυξητικών παραγόντων στη μεταμόσχευση:

- 1) Επιτάχυνση της αιμοποιητικής ανάκαμψης.
- 2) Πρόκληση εξόδου των προγονικών κυττάρων στο αίμα. Στη συνέχεια συλλέγονται τα κύτταρα αυτά από ο αίμα του δότη (με ειδικά αιματολογικά μηχανήματα) και χορηγούνται στο δέκτη. Ένα μόσχευμα θα πρέπει να περιέχει αρχέγονα κύτταρα που εξασφαλίζουν την αιμοποίηση μακροπρόθεσμα, καθώς και μεταγενέστερα προγονικά κύτταρα, που θα δώσουν σειρές κυττάρων αίματος μετά τη μεταμόσχευση.
- 3) Ex vivo (in vitro) πολλαπλασιασμός προγονικών κυττάρων ώστε να χορηγηθούν σαν μόσχευμα.
- 4) Βελτίωση των τεχνικών εισαγωγής γενετικού υλικού σε προγονικά κύτταρα.

5.5.3. Λεμφοειδικά αρχέγονα κύτταρα

Εγκαθίστανται στο θύμο αδένα, όπου πολλαπλασιάζονται και διαφοροποιούνται για να δημιουργηθεί το νέο ανοσοποιητικό σύστημα.

Η ωρίμανση του ανοσοποιητικού συστήματος μετά από μεταμόσχευση μυελού αργεί πολύ. Ιδιαίτερα όταν χορηγείται ανοσοκατασταλτική αγωγή για τη νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή, η ωρίμανση αυτή αργεί περισσότερο.

Με την πάροδο του χρόνου παρατηρούνται στην κυκλοφορία κύτταρα με φαινότυπο ώριμων Τ-κυττάρων, τα οποία αργότερα αποκτούν την πλήρη λειτουργικότητά τους. Ο ασθενής παρουσιάζει μία καθυστέρηση στην παραγωγή Abs σε βακτηριακές λοιμώξεις.⁸

Πίνακας 5.6. Δυνατότητες συνδυασμού δότη – δέκτη στη μεταμόσχευση μυελού των οστών⁸

- 1) Ετερόλογη μεταμόσχευση από απόλυτα HLA – συμβατό αδελφό ή αδελφή. Είναι η ιδανική μεταμόσχευση.
- 2) Ετερόλογη μεταμόσχευση από μη απόλυτα συμβατό αδελφό ή αδελφή.
- 3) Ετερόλογη μεταμόσχευση από μη απόλυτα συμβατό συγγενή δότη.
- 4) Ετερόλογη μεταμόσχευση από απόλυτα HLA – συμβατό μη συγγενή δότη. Οι πιθανότητες επιτυχίας είναι περιορισμένες λόγω ασυμβατότητας σε ελάσσονα συστήματα ιστοσυμβατότητας.
- 5) Ετερόλογη μεταμόσχευση από μη απόλυτα συμβατό μη συγγενή δότη. Επιλογή.
- 6) Αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού που έχει αφαιρεθεί και διατηρηθεί προ της εκδηλώσεως της νόσου.
- 7) Αυτόλογη μεταμόσχευση μετά από συλλογή προγονικών κυττάρων αίματος.

Οι αυτόλογες μεταμοσχεύσεις εγκυμονούν αυξημένους κινδύνους υποτροπής διότι τα προγονικά κύτταρα που χορηγούμε ίσως έχουν την αρχική χρωμοσωμική αλλοίωση που σχετίζεται με τη νόσο.

Πίνακας 5.7. Παράγοντες που επηρεάζουν την αιματολογική αποκατάσταση μετά από μεταμόσχευση μυελού των οστών⁸

I. Παράγοντες που την ευνοούν.

Αυξημένη δόση κυττάρων μυελού.

- Προηγούμενη μετάγγιση με λευκά του δότη.
- Αποφυγή μεταγίσεων αίματος ή ερυθρών από τυχαίους δότες.
- Πολυπαραγοντική ανοσοκαταστολή (συνδυασμός ανοσοκατασταλτικών).
- Συμβατότητα δότη – δέκτη.

II. Παράγοντες που τη δυσχεραίνουν.

- Ελαττωμένη δόση κυττάρων μυελού.

- Αφαίρεση T λεμφοκυττάρων από το μόσχευμα. Εκμηδενίζει τις πιθανότητες ανάπτυξης GVHD, αλλά αυξάνει τις πιθανότητες απόρριψης του μοσχεύματος, ή υποτροπής της λευχαιμίας.
- Προηγούμενες μεταγίσεις.
- Ανοσοκαταστολή μόνο με κυκλοφωσφαμίδη.
- Ασυμβατότητα δότη – δέκτη.

5.6. ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΤΗΣ ΝΟΣΟΥ

5.6.1. Καρδιολογικές επιπλοκές

Εκδηλώνονται ως συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, διαταραχές του ρυθμού και περικαρδίτιδα. Η μυοκαρδιοπάθεια της Μ.Α. οφείλεται κυρίως στην αιμοχρωμάτωση, την ιστική υποξία, και, κατά ένα βαθμό, στην υπερκινητική κυκλοφορία. Ως σημαντικός επίσης και συχνός παράγοντας αναφέρεται η μυοκαρδίτιδα από ιούς, η οποία πολλές φορές δε διαγιγνώσκεται, η πνευμονική αρτηριακή υπέρταση, η οποία ακολουθεί την αθρόα απόφραξη των πνευμονικών τριχοειδών από αιμοπετάλια (ιδιαίτερα μετά από σπληνεκτομή) και τα κατακερματισμένα ερυθροκύτταρα και η υπασβεστιαμία. Οι αρρυθμίες, σαφώς συνδεδεμένες με την δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση, συχνά αποτελούν σημαντικό πρόβλημα. Ενίοτε συνυπάρχουν και βλάβες βαλβίδων. Η αντιμετώπιση των καρδιολογικών επιπλοκών δε διαφέρει από εκείνη των συνήθων καρδιοπαθειών, αλλά εδώ η έμφαση δίνεται στη μείωση της ποσότητας του σιδήρου που είναι συσσωρευμένος στο μυοκάρδιο με έντονη αγωγή αποσιδήρωσης. Σε περιπτώσεις όπου η καρδιακή ανεπάρκεια είναι έντονη και οι αρρυθμίες απειλητικές για τη ζωή του ασθενούς, η αποσιδήρωση γίνεται με συνεχή ενδοφλέβια έγχυση δεσφεριοξαμίνης σε δόσεις που φθάνουν τα 100 mg/kg το 24ωρο επί πολλές ημέρες. Η συνεχής ενδοφλέβια χορήγηση δεσφεριοξαμίνης αναφέρεται ότι έχει καλά αποτελέσματα ακόμη και σε σοβαρή δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, αν και εδώ κύρια ένδειξη έχει η έντονη διουρητική αγωγή. Επιπρόσθετα λαμβάνεται πρόνοια για την πρόληψη της ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης με αντιαιμοπεταλιακούς παράγοντες, την ρύθμιση κανονικών επιπέδων ασβεστίου και καλίου στον ορό, την καρδιοτόνωση και την κατάλληλη αντιαρρυθμική αγωγή.

5.6.2. Ενδοκρινικές επιπλοκές

Είναι συνέπεια της χρόνιας αναιμίας και της αιμοσιδήρωσης. Κατά κανόνα οι πάσχοντες από Μ.Α. με επίπεδα φερριτίνης πάνω από 3.000 μg/l και αυξημένα ηπατικά ένζυμα εμφανίζουν σημαντική έκπτωση της λειτουργίας των ενδοκρινών αδένων σε σύγκριση με πάσχοντες χωρίς τις παραπάνω ανωμαλίες. Ωστόσο, ένα μικρότερο ποσοστό ασθενών εμφανίζει ενδοκρινολογικά προβλήματα χωρίς ιδιαίτερη επιβάρυνση με σίδηρο. Εδώ προφανώς ενοχοποιούνται και άλοι μηχανισμοί όπως η χρόνια αναιμία, η κακή ηπατική λειτουργία, η ατομική υπερευαισθησία προς τον σίδηρο, κ.α., που επιφέρουν διαταραχή της μικροκυκλοφορίας και της φυσιολογικής λειτουργίας των ενδοκρινών αδένων. Οι συχνότερες ενδοκρινικές διαταραχές στη Μεσογειακή αναιμία είναι η καθυστέρηση της ανάπτυξης, ο υπογοναδισμός, ο υποθυρεοειδισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης και ο υποπαραθυρεοειδισμός (ανασκόπηση).

α) Καθυστέρηση ανάπτυξης – υπογοναδισμός: Στο παρελθόν αποτελούσαν τις συχνότερες διαταραχές και αποδίδονταν στις ανεπαρκείς μεταγγίσεις και την χρόνια αναιμία. Σήμερα ενοχοποιείται η εναπόθεση σιδήρου στην υπόφυση και τις γονάδες. Αναστολή της ανάπτυξης μπορεί επίσης να επιφέρει η υπερβολή στη χορήγηση δεσφεριοξαμίνης σε παιδιά μικρότερα των 10 ετών. Πλήρης έλλειψη αυξητικής ορμόνης δεν έχει αποδειχθεί. Στις σχετικές μελέτες φάνηκε ότι πρόκειται μάλλον για μείωση του ρυθμού έκκρισης της ορμόνης. Θεραπευτικά, σε ασθενείς με σοβαρή καθυστέρηση της σωματικής αύξησης έχει δοκιμασθεί η χορήγηση βιοσυνθετικής αυξητικής ορμόνης, η οποία επέφερε σχετική αύξηση του ρυθμού ανάπτυξης των ασθενών και των επιπέδων του ILGF-1 (Insulin –like Growth Factor 1).

Ο υπογοναδισμός εκδηλώνεται ως καθυστέρηση ή αναστολή της έναρξης της εφηβείας. Τα κορίτσια εμφανίζουν πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια που οφείλεται σε βλάβη της υπόφυσης ή / και των γονάδων. Στα αγόρια η καθυστέρηση της εφηβείας αποδίδεται κυρίως σε έλλειψη γοναδοτροφινών και λιγότερο σε ανεπάρκεια των γονάδων. Στα θήλεα η θεραπεία υποκατάστασης περιλαμβάνει τη χορήγηση συνδυασμού οιστρογόνων και προγεστερόνης. Ένδειξη θεραπείας έχουν τα θήλεα ηλικίας μεγαλύτερης των 13 – 14 ετών και οστικής ηλικίας μεγαλύτερης των 11 ετών. Η θεραπεία αρχίζει με οιστρογόνα (0,3 mg ημερησίως) επί 6 έως 9 μήνες. Έπειτα δίνεται κυκλική θεραπεία με οιστρογόνα επί 21 ημέρες και προγεστερόνη, 5 – 10 mg ημερησίως, από την 12^η μέχρι την 21^η ημέρα του κύκλου. Τα οιστρογόνα αυξάνονται προοδευτικά στα επόμενα δύο έως τρία χρόνια με τελική δόση 1,25 mg ημερησίως. Στα αγόρια με υπογοναδισμό δίνεται τεστοστερόνη. Ένδειξη θεραπείας έχουν τα αγόρια ηλικίας μεγαλύτερης των 14 – 15 ετών με οστική ηλικία μεγαλύτερη των 12 ετών. Η ορμόνη χορηγείται σε μηνιαία διαστήματα σε δόση 50 mg ενδομυϊκά. Μετά από 6 έως 12 μήνες η δόση προοδευτικά αυξάνεται για τα επόμενα τρία έως τέσσερα χρόνια μέχρι την δόση των ενηλίκων, που είναι 200 mg κάθε 3 εβδομάδες. Επισημαίνεται ότι υψηλές δόσεις ορμονών του φύλου μπορούν να επιφέρουν πρόωμη σύγκλιση των επιφύσεων και αναστολή λειτουργίας των γονάδων. Επίσης έχει αναφερθεί ότι η πρόωμη έναρξη της αιμοσιδήρωσης προλαμβάνει την απορρύθμιση των γονάδων.

β) Υποθυρεοειδισμός: Ένας σημαντικός αριθμός ασθενών με M.A. (περίπου 6%) μπορεί να εμφανίσει πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό με ή χωρίς κλινικά σημεία, ιδίως όταν συνυπάρχουν και άλλες ενδοκρिनολογικές παθήσεις. Οι γυναίκες αναπτύσσουν υποθυρεοειδισμό νωρίτερα από τους άνδρες, μεταξύ των ηλικιών 11 και 20 ετών. Οι ασθενείς έχουν ανάγκη θεραπείας υποκατάστασης με θυροξίνη και πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά με έλεγχο των θυρεοειδικών ορμονών.

γ) Υποπαραθυρεοειδισμός: Στη μεγάλη πολυκεντρική μελέτη των De Sanctis και συνεργατών αναφέρεται ότι το 4% των πασχόντων από Μ.Α. έχουν υποπαραθυρεοειδισμό. Οι άνδρες προσβάλλονται συχνότερα κυρίως μεταξύ των ηλικιών 16 και 20 ετών, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει βαριά αιμοχρωμάτωση. Χαρακτηριστικά συμπτώματα της υπασβεστιαϊμίας είναι ο κνησμός, τα νυγμώδη άλγη και το μυρμήγκισμα των άκρων. Εάν δε χορηγηθεί άμεσα ασβέστιο μπορεί να εμφανισθεί τετανία. Σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, οι οποίοι λαμβάνουν δακτυλίτιδα, οι στάθμες του ασβεστίου στον ορό πρέπει να μετρούνται συχνά και να ρυθμίζονται ανάλογα, γιατί η υποασβεστιαϊμία περιορίζει τη δράση του φαρμάκου. Επισημαίνεται ακόμη ότι η υποασβεστιαϊμία αυξάνει την τοξικότητα της δακτυλίτιδας, αλλά και ότι η ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου μπορεί να επιφέρει αιφνίδιο θάνατο σε ασθενείς υπό δακτυλιδισμό.

δ). Ινσουλινοεξαρτώμενος διαβήτης: Δεν υπάρχει διαφορά συχνότητας μεταξύ ανδρών και γυναικών. Ο διαβήτης προσβάλλει το 5% περίπου των πασχόντων από Μ.Α. μεταξύ των ηλικιών 16 και 20 ετών. Η επιβίωση των ασθενών με διαβήτη είναι σαφώς μεγαλύτερη τα τελευταία χρόνια, γιατί η διάγνωση γίνεται νωρίτερα με συχνές μετρήσεις του σακχάρου μετά φόρτιση, ενώ η αποσιδήρωση γίνεται περισσότερο συστηματικά και καλύτερα. Κατά κανόνα, όλοι οι πάσχοντες άνω των 16 ετών και όσοι έχουν διαβητικά μέλη στην οικογένειά τους πρέπει να υποβάλλονται σε τακτική εξέταση των επιπέδων σακχάρου μετά φόρτιση («καμπύλη» σακχάρου). Αν οι ενδείξεις υποδηλώνουν δυσανεξία στη γλυκόζη επιβάλλεται πολύ καλή αποσιδήρωση, σωστή διαίτα και καλός έλεγχος του σωματικού βάρους. Αν τηρηθούν προσεκτικά οι παραπάνω κανόνες, σε αρκετές περιπτώσεις ο διαβήτης είναι αναστρέψιμος.

ε). Οστεοπόρωση: Είναι συνήθης και σημαντική επιπλοκή στη Μεσογειακή Αναιμία. Στη γένεσή της συμβάλλουν πολλοί μηχανισμοί, όπως:

- *Η αναιμία.* Η μη αποδοτική ερυθροποίηση και η εξωμυελική αιμοποίηση αποτελεί τον σημαντικότερο μηχανισμό.
- *Η αιμοχρωμάτωση και η δεσφεριοξαμίνη.* Θεωρούνται ότι καταστέλλουν την οστεοβλαστική δραστηριότητα.
- *Καθυστέρηση ήβης.* Απουσιάζει η προστατευτική δράση των ορμονών του φύλου.
- *Ο διαβήτης και υποθυρεοειδισμός.*
- *Η υπερπροστατευτική συμπεριφορά των γονέων που παρεμποδίζει την άσκηση και τα αθλήματα.*
- *Η διαίτα,* όταν αυτή είναι χαμηλής περιεκτικότητας σε ασβέστιο.

Η οστεοπόρωση εμφανίζεται μετά την ηλικία των 20 ετών, αλλά σε μερικές περιπτώσεις και νωρίτερα. Ενδεχομένως επιβαρύνεται και από τη μείωση ή έλλειψη ορμονών του φύλου. Η έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση είναι απόλυτα αναγκαία, γιατί τα οστικά άλγη και τα κατάγματα αυξάνουν τη νοσηρότητα και επιδεινώνουν τη γενική κατάσταση των πασχόντων. Η διάγνωση γίνεται με τη μέτρηση της οστικής πυκνότητας και τον προσδιορισμό των αντίστοιχων ορμονών. Η θεραπεία υποκατάστασης στις γυναίκες περιλαμβάνει τη χορήγηση οιστρογόνων ή συνδυασμού οιστρογόνων προγεστερόνης σε κύκλους, κάτω από κλινικό και εργαστηριακό ενδοκρινολογικό έλεγχο. Επιπλέον χορηγούνται ασβέστιο και βιταμίνη D. Πρόσφατα έχει αναφερθεί και η επιτυχής χρήση διφωσφονικών αλάτων. Τα τελευταία πρέπει να χορηγούνται με προσοχή γιατί δεν είναι απαλλαγμένα παρενεργειών.

5.6.3. Άλλα προβλήματα

α) Διατροφή – συμπληρώματα: Ο αυξημένος μεταβολισμός των ασθενών επιβάλλει καλή διατροφή και συμπληρώματα όπως το ασβέστιο, διάφορες βιταμίνες και κυρίως το φυλλικό οξύ (5 mg ημερησίως) που είναι απόλυτα αναγκαίο για την κάλυψη της υπερλειτουργίας της ερυθροποίησης.

β) Χολολιθίαση: Είναι συχνό εύρημα και επιβάλλει έλεγχο κατά διαστήματα όλων των πασχόντων με υπερηχογράμμα. Όταν υπάρχουν χολόλιθοι, έστω και χωρίς συμπτώματα συνιστάται χολοκυστεκτομή λόγω του κινδύνου απόφραξης και των λοιπών σοβαρών επιπλοκών. Ο συμβατικός τρόπος επέμβασης είναι προτιμότερος γιατί επιτρέπει την επισκόπηση και ψηλάφιση του ήπατος, αλλά και τη λήψη βιοπτικού υλικού, όταν αυτό κριθεί σκόπιμο.

γ) Έλκη κνημών: Εμφανίζονται συχνά στους ενήλικους ασθενείς, είναι επίμονα, αποτρόπαια, οδυνηρά και οδηγούν σε αναπηρία. Οφείλονται στη χρόνια ανοξία και την κακή περιφερική κυκλοφορία, επιβαρύνονται όμως σημαντικά με τις επιμολύνσεις που είναι αναπόφευκτες. Η αντιμετώπισή τους είναι πάρα πολύ δύσκολη. Χρειάζεται σχολαστική καθαριότητα (πλύσεις με φυσιολογικό ορό και οξυγονούχο νερό), τοπική επίπαση με αντιβιοτικά σε μορφή αλοιφών (όχι σκόνη), ανάρροπη θέση του σκέλους στην ανάπαυση, περίδεση με ελαστικούς επιδέσμους στην ορθοστασία (που πρέπει να αποφεύγεται), και, ενδεχομένως, συστηματικές μεταγγίσεις. Οι πλαστικές εγχειρήσεις σπάνια μόνο βοηθούν. Τελευταία έχει εφαρμοσθεί επιτυχώς η τοπική θεραπεία με ενέσεις αυξητικών παραγόντων με σκοπό την προσέλκυση λευκοκυττάρων.

δ) Υπερουχραιμία: Οφείλεται στην αυξημένη παραγωγή ουρικού οξέως λόγω της αποδόμησης ενός τεράστιου αριθμού πυρήνων ερυθροβλαστών στο μυελό (μη αποδοτική ερυθροποίηση). Μπορεί να δημιουργήσει προβλήματα από τις αρθρώσεις (οξεία ουρική

αρθρίτιδα και χρόνια αρθρική καταστροφή) και από τους νεφρούς (νεφρολιθίαση). Επιβάλλει καλή ενυδάτωση, ενδεχομένως αλκαλοποίηση των ούρων και συνεχή λήψη αλλοπουρινόλης (Zyloric) σε δόση 100 – 300 mg ημερησίως.

ε) Τάση για θρομβώσεις: Κατά βάση στα αιμοπετάλια, ο αριθμός των οποίων αυξάνεται σημαντικά ιδιαίτερα μετά την σπληνεκτομή. Στην περίπτωση αυτή έχουν σημειωθεί πολλές σοβαρές επιπλοκές του τύπου της θρόμβωσης των ηπατικών φλεβών και της κάτω κοίλης (Budd – Chiari), ή απώτερα και προοδευτικά, της ανάπτυξης πνευμονικής υπέρτασης. Όταν ο αριθμός των αιμοπεταλίων υπερβαίνει τις 500,00 /μl σκόπιμη είναι η χορήγηση αντι-αιμοπεταλιακών παραγόντων, όπως η ασπιρίνη (100 mg καθημερινά ή / και η διπυριδαμόλη (75 mg δύο φορές την ημέρα).

στ) Εξωμυελικές εστίες ερυθροποιητικού ιστού: Αποτελούν συχνό εύρημα, ιδιαίτερα σε ενήλικους ασθενείς με «ενδιάμεση» μορφή Μεσογειακής Αναιμίας. Συνήθως δεν επιφέρουν ενοχλήματα, ενίοτε όμως μπορούν να εξελιχθούν στην πλέον επίφοβη επιπλοκή της. Πρόκειται για τις περιπτώσεις, όπου ο ερυθροποιητικός μυελός ξεχειλίζει μέσα στον σπονδυλικό σωλήνα και πιέζει τον νωτιαίο μυελό, επιφέροντας πόνο και, κυρίως, κινητικές διαταραχές (πρόσθια κέρατα και ρίζες). Στις περιπτώσεις αυτές επιβάλλεται άμεσα αποσυμπίεση, η οποία επιχειρείται με ακτινοβολία, υπερμεταγγίσεις, υδροξυουρία και, στην ανάγκη, χειρουργικά.

ζ) Οστεαλγίες – Αρθραλγίες: Εμφανίζονται στους ενήλικες, ιδιαίτερα στις αρθρώσεις που καταπονούνται περισσότερο (ποδοκνημικές). Η παθογένειά τους είναι πολλαπλή: υπερπλασία του ερυθροποιητικού μυελού και τοπική οστεοπόρωση, χρόνια φλεβική στάση, συνυπάρχουσα εναπόθεση ουρικών κρυστάλλων, μηχανική καταπόνηση. Ο πόνος συχνά είναι αφόρητος. Εκτός από τα αναλγητικά έχουν κατά καιρούς προταθεί η χορήγηση βιταμίνης D , η ανάρροπη θέση και η ανάπαυση, η υδροξυουρία και οι υπερμεταγγίσεις αίματος.¹⁰

5.7. ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ

Δύο θεραπευτικές προσεγγίσεις βρίσκονται σε πειραματικό στάδιο και ίσως χρησιμοποιηθούν στο μέλλον. Η πρώτη περιλαμβάνει τη χορήγηση **υδροξουρίας** και **ερυθροποιητίνης**. Έχει δειχθεί ότι τα δύο αυτά φάρμακα μπορούν να αυξήσουν το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης ασθενών με μείζονα β – θαλασσαιμία. Η δεύτερη θεραπεία που βρίσκεται σε πειραματικό στάδιο είναι η **γονιδιακή θεραπεία**.¹⁸

Στις προοπτικές βελτίωσης της αντιμετώπισης της Μεσογειακής Αναιμίας εντάσσονται η ασφαλής και αποδοτική αποσιδήρωση με φάρμακα που θα χορηγούνται από το στόμα, η αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης με διάφορα φάρμακα ή και ειδικές ακολουθίες βάσεων, η χρήση ουσιών που διευκολύνουν την απόδοση του οξυγόνου από την ανασυνδυασμένη ή την φυσική αιμοσφαιρίνη, τα υποκατάστατα του αίματος και η γονιδιακή θεραπεία. Είναι βέβαιο, ότι κάθε μία από τις θεραπευτικές αυτές παρεμβάσεις θα επιφέρει μεγάλη βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Όμως είναι εξίσου βέβαιο, ότι προς το παρόν όλες οι παραπάνω προοπτικές είναι καόμη στο στάδιο των πειραματισμών και, κατά συνέπεια δεν επιτρέπουν καμία απόκλιση από την συμβατική αγωγή.¹⁰

Πάντως, η νόσος χωρίς καμία θεραπευτική φροντίδα εξελίσσεται θανατηφόρα μέσα στην πρώτη δεκαετία της ζωής. Με την εφαρμογή θεραπευτικών μέτρων η επιβίωση έχει παραταθεί πολύ και η κατάληξη μπορεί να συμβεί λόγω των επαναλαμβανόμενων λοιμώξεων κυρίως των επιπλοκών της εμφανιζόμενης αιμοχρωμάτωσης (ανεπάρκεια ενδοκρινών αδένων, κίρρωση και κυρίως καρδιακή ανεπάρκεια που επιτείνεται και λόγω της χρόνιας υποξαιμίας).¹⁷

5.7.1. Αύξηση της παραγωγής της HbF

Αν τα ποσά της HbF διατηρούνταν υψηλά και κατά την ενήλικη ζωή, τα άτομα με β – θαλασσαιμία θα είχαν πολύ καλύτερη κλινική πορεία.

Έχει βρεθεί ότι η χορήγηση υδροξυ –ουρίας προκαλεί επαγωγή του γονιδίου της γ – αλυσίδας, αυξάνοντας τα ποσά της HbF. Το φάρμακο δεν έχει πολύ καλή δράση σε άτομα με πολύ χαμηλά ποσά HbF. Άτομα με τιμή HbA = 8 gr% αποκτούν μετά τη χορήγηση υδροξυ-ουρίας τιμές Hb = 9 – 10 gr% που βρίσκονται κοντά στην επιθυμητή τιμή, ενώ άτομα με HbA = 4 gr% δεν μπορούν να πλησιάσουν την τιμή αυτή).⁸

Μία πιθανή εξήγηση για τις διαφορετικές επιδράσεις της υδροξυ-ουρίας στη δρεπανοκυτταρική αναιμία συγκρινόμενη με τη θαλασσαιμία είναι ότι πολλοί ασθενείς με θαλασσαιμία είναι εξαρτημένοι από τις μεταγγίσεις.

Γενικά, προκαταρκτικά αποτελέσματα σε ένα σχετικά μικρό αριθμό ασθενών ήταν ασταθή και έτσι ο ρόλος της υδροξυ-ουρίας στη θεραπεία της θαλασσαιμίας παραμένει ανεπιβεβαίωτη.²⁶

5.7.2. Μεταγγίσεις δικτυοερυθροκυττάρων (νεαρά κύτταρα)

Επειδή τα νεαρά ερυθρά ζουν περισσότερο στην κυκλοφορία των ερυθρών απαιτούνται λιγότερες μεταγγίσεις με αποτέλεσμα τον περιορισμό του φαινομένου της αιμοχρωμάτωσης. Στην πράξη, η τεχνική είναι δύσκολη (ιδίως η απομόνωση των νεαρών ερυθρών από δότες) και για το λόγο αυτό δεν έχει εφαρμοσθεί ευρέως.⁸

5.7.3. Πιθανή δράση των αντιοξειδωτικών

Επειδή τα είδη του ενεργού οξυγόνου παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην παθοφυσιολογία της θαλασσαιμίας, τα αντιοξειδωτικά μπορεί να είναι μια αποτελεσματική θεραπεία. Ασθενείς με θαλασσαιμία έχουν πολύ υψηλά επίπεδα πλάσματος από "malonyldiardehyde", ένα υποπροϊόν από λιπίδια υπεροξειδίου. Τα επίπεδα της "malonyldiardehyde" επιδρούν θετικά με αμοιβαία σχέση του ορού σιδήρου και της μη δεσμευμένης τρανσφερίνης σιδήρου. Υψηλά επίπεδα από είδη ενεργού οξυγόνου τείνουν να ομαλοποιήσουν σε απάντηση της δια στόματος θεραπείας με βιταμίνη E, σε ασθενείς με ορατή βελτίωση στην αντιοξειδωτική – οξειδωτική ισορροπία στο πλάσμα και μειωμένα λιπίδια υπεροξειδίων στα ερυθροκύτταρα φλαβουοειδή φυτά είναι άλλη μία ομάδα από αντιοξειδωτικά με θεραπευτική δύναμη στη θαλασσαιμία. Αυτά τα μείγματα έχουν ενεργητικές επιδράσεις στα ρυθροκύτταρα που καταστράφηκαν από την οξείδωση. Η πολυφενόλη (το κύριο συστατικό του τσαγιού) δεσμεύει τον τρισθενή σίδηρο και μπορεί επίσης να προστατέψει τα θαλασσαιμικά ερυθροκύτταρα από την οξείδωση. Ωστόσο, παρά τις εμφανείς ενεργητικές τους επιδράσεις στα ερυθροκύτταρα, τα αντιοξειδωτικά δεν έχουν δείξει ακόμα να βελτιώνουν την αναιμία στους ασθενείς με θαλασσαιμία.

Τα αντιοξειδωτικά μπορεί να είναι πιο αποτελεσματικά αν χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό – π.χ. όπως ένα αντιοξειδωτικό λιπίδιο, σαν την βιταμίνη E, μζί με την N – ακετυλοκυστεΐνη, που είναι μια αντιοξειδωτική πρωτεΐνη που αποδεικνύει ποικίλες δυνατότητες στα οξειδωμένα δρεπανοκύτταρα και ένα χηλικό σίδηρο όπως η δεφεριπρόνη. Αυτή η προσέγγιση αν είναι επιτυχής μπορεί να είναι ιδιαίτερα χρήσιμη σε χώρες με περιορισμένες οικονομικές πηγές.²⁶

5.7.4. Γονιδιακή θεραπεία

Η Γονιδιακή Θεραπεία η οποία αποτελεί δυνητικά την οριστική θεραπευτική λύση για τη Μεσογειακή Αναιμία καθιστώντας τους ασθενείς ανεξάρτητους μεταγγίσεων αίματος, θα περάσει το 2006 από το πειραματικό στο κλινικό στάδιο. Στη Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας του Νοσοκομείου "Γ. Παπανικολάου" της Θεσσαλονίκης αναμένεται να αρχίσει μέσα στους επόμενους μήνες πιλοτική προκαταρκτική μελέτη για να εκτιμηθεί η ασφάλεια συλλογής των αιμοποιητικών κυττάρων που πάσχουν σε ασθενείς με Μ.Α. καθώς και η αποτελεσματικότητα της μεταφοράς και έκφρασης του γονιδίου της β-σφαιρίνης στα αιμοποιητικά κύτταρα των ασθενών με τη χρήση ενός μη λοιμογόνου ιικού φορέα.

Με τη Γονιδιακή Θεραπεία γίνεται εισαγωγή γενετικού υλικού (π.χ. αντίγραφο φυσιολογικού γονιδίου) στα κύτταρα ενός οργανισμού με σκοπό την αποκατάσταση μιας παθολογικής κυτταρικής λειτουργίας. Στην περίπτωση της Μεσογειακής Αναιμίας όπου η παραγωγή της αιμοσφαιρίνης είναι σημαντικά μειωμένη ή απουσιάζει εντελώς, η εισαγωγή του φυσιολογικού γονιδίου της β-σφαιρίνης στα πρώιμα αιμοποιητικά κύτταρα (αυτά που αυτοανανεώνονται και δίνουν γένεση σε όλα τα κύτταρα του αίματος) των ασθενών, αναμένεται να διορθώσει το πρόβλημα. Για τη μεταφορά του θεραπευτικού γονιδίου στα κύτταρα χρησιμοποιούνται κυρίως απενεργοποιημένοι, μη λοιμογόνοι ιοί στους οποίους αντικαθίσταται σημαντικό μέρος του γενετικού τους υλικού με το φυσιολογικό β-γονίδιο (ιικοί φορείς). Οι ιικοί φορείς διαθέτοντας τη φυσική ιδιότητα να μεταφέρουν γενετικό υλικό στα κύτταρα που εισέρχονται μεταφέρουν με αυτόν τον τρόπο και το θεραπευτικό γονίδιο.

Η Μεσογειακή αναιμία αποτέλεσε κλασσικό στόχο της Γ.Θ. από το τέλος της δεκαετίας του '80, αφού ήταν από τις πρώτες ασθένειες στις οποίες ταυτοποιήθηκε μοριακά το πάσχον γονίδιο (β-σφαιρίνης). Τα αποτελέσματα των ερευνών, όμως, μέχρι το τέλος της δεκαετίας του '90 δεν επέτρεπαν αισιοδοξία για ριζικό θεραπευτικό όφελος στις κληρονομικές αιμοσφαιρινοπάθειες. Τα τελευταία πέντε χρόνια, αντιθέτως, τα επιστημονικά δεδομένα από μελέτες διάφορων ερευνητικών κέντρων δικαιολογούν την έναρξη κλινικών μελετών γονιδιακής θεραπείας σε ασθενείς με θαλασσαιμία. Αυτό έγινε εφικτό με τη χρήση ιικών φορέων νεότερης γενιάς οι οποίοι είναι και πιο αποτελεσματικοί και πιο ασφαλείς. Οι φορείς αυτοί χρησιμοποιήθηκαν ήδη σε μελέτες σε ζωικά μοντέλα της νόσου (ποντίκια με μεσογειακή αναιμία) και τα αποτελέσματα ήταν θεαματικά: η παραγωγή της αιμοσφαιρίνης ανέβηκε στα επιθυμητά επίπεδα και το θεραπευτικό αποτέλεσμα φαίνεται να είναι μόνιμο.

Μέσα στους επόμενους μήνες θα αρχίσει στη Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας του Νοσοκομείου "Γ. Παπανικολάου" της Θεσσαλονίκης πιλοτική μελέτη συλλογής αυτόλογου αιμοποιητικού μοσχεύματος από ασθενείς με β⁰ Μεσογειακή Αναιμία (12

σπληνεκτομηθέντες και 12 μη σπληνεκτομηθέντες) που θα πληρούν προκαθορισμένα κλινικά κριτήρια. Στη μελέτη θα εξεταστεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της διαδικασίας λήψης αιμοποιητικών κυττάρων από το περιφερειακό αίμα των ασθενών με τη χορήγηση G – CSF και με / χωρίς προθεραπεία με υδροξυουρία. Στη συνέχεια τα κύτταρα αυτά θα συγκαλλιεργηθούν (εξωσωματικά) με έναν λεντικό φορέα που μεταφέρει το θεραπευτικό γονίδιο. Τα διορθωμένα πλέον κύτταρα δεν θα επιστραφούν σε αυτή την φάση πίσω στους ασθενείς αλλά θα μελετηθούν εργαστηριακά για την αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της χρήσης του φορέα. Τα κύτταρα σε περίσσεια θα κρατηθούν ως απόθεμα ασφαλείας για τους ίδιους ασθενείς εφόσον επιθυμούν να συμμετάσχουν σε επακόλουθη κλινική μελέτη και είναι επιλέξιμοι. Τα συμπεράσματα της πιλοτικής μελέτης θα χρησιμοποιηθούν για την ολοκληρωμένη πλέον κλινική δοκιμή που θα ακολουθήσει, όπου τα διορθωμένα κύτταρα θα επανεγχυθούν στους ασθενείς με στόχο το επιδιωκόμενο οριστικό θεραπευτικό όφελος. Ήδη στη Γαλλία έχει εγκριθεί για να ξεκινήσει κλινική μελέτη με τη συμμετοχή 10 ασθενών (5 παιδιά με Μ.Α. και 5 παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία). Η λήψη των αιμοποιητικών κυττάρων θα γίνει από μυελό των οστών, η γενετική διόρθωσή τους με λεντικό φορέα και τα διορθωμένα κύτταρα θα επανεγχυθούν στους ασθενείς μετά τη χορήγηση προπαρασκευαστικού σχήματος.

Έχει επιτευχθεί τεράστια πρόοδος σε προκλινικό επίπεδο και υπάρχει δικαιολογημένη αισιοδοξία για διαπίστωση πραγματικού κλινικού οφέλους στις μελέτες που ξεκινούν. Στόχος και ευχή είναι οι μεταγίσεις αίματος να αποτελέσουν παρελθόν για τους ασθενείς με θαλασσαιμία.²⁸

Κεφάλαιο 6^ο

- *Οι ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις της Μεσογειακής Αναιμίας*
- *Ψυχολογική υποστήριξη των πασχόντων από Μεσογειακή Αναιμία*
- *Ειδικές προτάσεις*
- *Η αντίληψη του πληθυσμού για τη θέση του πάσχοντα από Μεσογειακή Αναιμία στην Ελλάδα*
- *Η κοινωνική θέση του πάσχοντα από Μεσογειακή Αναιμία σε άλλες χώρες*
- *Κοινωνικές παροχές προς τους πάσχοντες από Μεσογειακή Αναιμία*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

6.1. ΟΙ ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΕΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Η θαλασσαιμία επηρεάζει τον πασχόντα και το περιβάλλον του άμεσα και ποικιλοτρόπως. Η φύση και έκταση των ψυχολογικών επιπτώσεων εξαρτώνται και από παράγοντες ανεξαρτήτως από τη νόσο. Ο τρόπος με τον οποίο ο πάσχων, η οικογένεια και γενικότερα το περιβάλλον του αποδέχονται τη νόσο και συμμορφώνονται στη θεραπεία είναι αποφασιστικής σημασίας για την αντιμετώπιση των δυσκολιών από τις μακροχρόνιες μεταγίσεις, την αποσιδήρωση και τις πιθανές επιπλοκές της νόσου και συνεπώς για την ποιότητα ζωής των πασχόντων και την πρόγνωση της νόσου. Άτομο και οικογένεια αναπτύσσουν διαφορετικούς τρόπους αντιμετώπισης. Οι τρόποι αυτοί είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης των συνειδητών στρατηγικών συμπεριφοράς και των ασυνειδητών ψυχικών μηχανισμών άμυνας.

Ιδιαίτερη θέση στη ζωή του πάσχοντος κατέχουν γιατροί και νοσηλευτικό προσωπικό, καθώς η σταθερή επαφή του μαζί τους, τους καθιστά σημεία αναφοράς, συμπληρωματική οικογένεια, και συμμάχους του. Γιατροί και νοσηλευτικό προσωπικό συχνά καλούνται να αναλάβουν ρόλους πέραν των αρμοδιοτήτων τους.

Το ενδιαφέρον των Κοινωνικών Επιστημών, των Επιστημών Υγείας και της Ψυχολογίας ειδικότερα για τις σχέσεις μεταξύ σωματικής νόσου και ψυχικής υγείας ενός ατόμου δεν είναι ασφαλώς όψιμο. Οι ψυχολογικές επιπτώσεις όμως της θαλασσαιμίας δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς και οι επιστημονικά τεκμηριωμένες μελέτες για την αποτελεσματικότητα συγκεκριμένων ψυχολογικών παρεμβάσεων είναι λίγες.

Ο θαλασσαιμικός δεν είναι η θαλασσαιμία, οι σχέσεις και τα δυναμικά που αναπτύσσονται με το περιβάλλον του (οικογένεια, συνομηλίκους, το άλλο φύλο, γιατρούς, νοσηλευτικό προσωπικό, ψυχοθεραπευτής κ.λ.π.), αφορούν και στα δύο μέρη που κάθε φορά συνδιαλέγονται, ο εσωτερικός κόσμος του καθενός κινητοποιείται και αναδύεται στην επαφή του με τον άλλο. Το «σχετίζεσθαι» προϋποθέτει άλλωστε την ικανότητα δύο ανθρώπων για

αμοιβαία ευχαρίστηση και φροντίδα. Σύμφωνα με το ψυχοκοινωνικό μοντέλο που προτείνει η Ψυχολογία της Υγείας ο ασθενής έχει ενεργητικό ρόλο και συναποφασίζει με τον ειδικό την αντιμετώπιση της κατάστασής του.

Υπό μία έννοια ο ρόλος του ασθενούς μας αφορά όλους, καθώς κάθε άνθρωπος είναι αντιμέτωπος με τις έσχατες έννοιες της ύπαρξης και αναζητά κάποιο τρόπο να ξεφύγει από το άγχος που είναι εγγενές στην ανθρώπινη κατάσταση.

Ο ρόλος του ψυχοθεραπευτή είναι διπλός ως παρατηρητή και ως συμμετόχου, ρόλος απαιτητικός και δύσκολος καθώς στην καθημερινή του εργασία βιώνει σημαντική αβεβαιότητα στην προσπάθειά του να δημιουργήσει αυθεντική σχέση με το θεραπευόμενο. Το βασικό θεραπευτικό εργαλείο του ψυχοθεραπευτή είναι η ίδια η σχέση. Επομένως η ψυχοθεραπευτική προσέγγιση θα πρέπει να είναι εξατομικευμένη και να άπτεται της ιδιαιτερότητας του μοναδικού κάθε φορά προσώπου, δηλαδή, οι ψυχοθεραπευτικές προσπάθειες θα πρέπει να εστιάζονται στον εσωτερικό φαινομενολογικό κόσμο του κάθε πάσχοντος με εμπιστοσύνη στο εγγενές δυναμικό του και στην ικανότητά του να αρχίσει αλλαγές.

Τα προγράμματα ψυχολογικής παρέμβασης μπορούν να υλοποιούνται σε ατομική και ομαδική βάση και στο πλαίσιο της ψυχοθεραπείας ή συμβουλευτικής.¹⁹

Στον Ελλαδικό χώρο και ιδιαίτερα σε ορισμένες περιοχές η Μεσογειακή αναιμία αποτελεί σοβαρό πρόβλημα με πολλές πτυχές, από τις οποίες η κοινωνική και η νοσηλευτική παρουσιάζουν ειδικά ενδιαφέρον. Επειδή δεν είναι δυνατόν να συζητηθούν οι πολλές πτυχές του κοινωνικού και νοσηλευτικού προβλήματος, θα περιορισθούμε στα σημεία εκείνα που παρουσιάζουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον και είναι τα εξής:

- α) Προβλήματα ασθενή
- β) Προβλήματα του κοινωνικού συνόλου και της πολιτείας
- γ) Προβλήματα της οικογένειας των ασθενών

6.1.1. Προβλήματα του ασθενή

Τα βασικά προβλήματα του ασθενή με Μεσογειακή αναιμία είναι η ακριβής διάγνωση, η σωστή και σύγχρονη θεραπεία, η συστηματική ιατρική παρακολούθηση και η κοινωνική προσαρμογή.

Η Μεσογειακή αναιμία λόγω της συχνότητάς της και του είδους της θεραπευτικής αγωγής, αποτελεί βασικό παράγοντα που επηρεάζει τη διαφοροποίηση της παιδιατρικής νοσοκομειακής νοσολογίας.

Τα νοσηλευτικά προβλήματα της νόσου είναι πολλά και ιδιότυπα, αναμένονται να αυξηθούν σημαντικά τα επόμενα χρόνια.

Η αντιμετώπιση της Μεσογειακής αναιμίας πάσχει στο σύνολό της, γι' αυτό υπάρχει ανάγκη άμεσου συντονισμένου και ορθολογιστικού προγραμματισμού για τη βελτίωση της νοσηλείας και παρακολούθησης των ασθενών με Μ.Α.

Η κοινωνική προσαρμογή των παιδιών αυτών, όταν είναι απλή και τα ψυχικά τους προβλήματα είναι πολλαπλά και ιδιότυπα ώστε να χρειάζονται αντιμετώπιση. Μόνο οι γιατροί που είναι υπεύθυνοι για την παρακολούθηση αυτών των παιδιών είναι σε θέση να εκτιμήσουν την ανάγκη παροχής οποιασδήποτε υποστήριξης για την κοινωνική προσαρμογή των ασθενών.

Τα συναισθήματα και οι ψυχικές αντιδράσεις του πάσχοντος ατόμου βρίσκονται σε άμεση συνάρτηση με τα συναισθήματα των υπολοίπων μελών του οικογενειακού του περιβάλλοντος. Με την αλληλεπίδραση αυτή γεννιούνται και οι αλυσιδωτές αντιδράσεις που θεωρούνται ότι είναι η αιτία και το αποτέλεσμα άλλων νέων συμπεριφορών. Με το πέρασμα του αρρώστου από διάφορα αναπτυξιακά στάδια της ηλικίας, τα συναισθήματα και οι συμπεριφορές διαμορφώνονται, τροποποιούνται και εξελίσσονται. Το παιδί που πάσχει από μεσογειακή αναιμία μπορεί να χαίρεται τη ζωή σαν τα άλλα παιδιά. Εμπιστοσύνη στη βρεφική ηλικία και αυτονομία στη νηπιακή καθορίζουν την εξέλιξη του παιδιού σε ένα φυσιολογικό άτομο. Αν το μάθουμε να κλαίει πάνω στη μοίρα του, δεν θα το κάνουμε ποτέ ευτυχισμένο. Η είσοδος του μέσα στο νοσοκομειακό χώρο εντείνει ακόμα περισσότερο τα ψυχολογικά του προβλήματα. Τα ασθενή παιδιά είναι κατά κανόνα δύστροπα και ενδοστρεφή. Εκδηλώνουν συχνά και έντονα τη δυσαρέσκειά τους, απογοητεύονται πολύ εύκολα αποφεύγουν τη συντροφιά με τα άλλα παιδιά και σπάνια μετέχουν σε ομαδικά παιχνίδια.

6.1.2. Προβλήματα της οικογένειας των ασθενών

Τα προβλήματα της οικογένειας των ασθενών με Μ.Α. είναι μεγάλα και εξαρτώνται από πολλούς παράγοντες, οι κυριότεροι από τους οποίους είναι το κοινωνικό και μορφωτικό επίπεδο της οικογένειας καθώς και η προσωπικότητα και η ψυχοσύνθεση των γονέων.

Τα ψυχικά προβλήματα των γονέων συχνά είναι τόσο έντονα, ώστε να επισκιάζουν τα κλινικά συμπτώματα και να οδηγούν σε διαταραχή της ισορροπίας της οικογένειας.

Αρκετοί αντιμετωπίζουν την Μ.Α. σαν νόσο με την οποία δεν μπορεί να γίνει τίποτε και υποστηρίζουν ότι οι μεταγίσεις είναι άσκοπες. Μια τέτοια άποψη εκτός του ότι είναι λανθασμένη επιδεινώνει τα ψυχικά προβλήματα των γονέων.

Ζώντας σε μια τέτοια εποχή είναι εύκολο να φανταστούμε τα συναισθήματα των γονιών με παιδί άρρωστο από μεσογειακή αναιμία. Αισθάνονται το παιδί τους σαν ύπαρξη «δεύτερης διαλογής», ένα παιδί που δεν θα μπορέσει να επιβιώσει στον αγώνα της ζωής, που είναι ένας

αγώνας σκληρής επιβίωσης. Υπάρχουν γονείς που δεν δηλώνουν το παιδί τους στο ταμείο για να καλύπτονται τα έξοδά του, για ένα και μόνο λόγο: οι ξένοι να μην μάθουν την αλήθεια.

Είναι επίσης γνωστό ότι οι φοβίες των γονιών για το μέλλον των παιδιών βρίσκουν λύση στην υπερπροστασία. Πιστεύοντας ότι του δίνουν ένα μεγάλο κομμάτι ευτυχία, αρχίζουν να το υπερπροστατεύουν και συγχρόνως να το απομονώνουν απ' τον έξω κόσμο, κάνοντά το άβουλο, παθητικό και ανοργάνωτο.

Καταλαβαίνουμε το άγχος των γονιών, γνωρίζοντας ότι το νήμα της ζωής των παιδιών είναι μικρό. Η δυσμορφία στα χαρακτηριστικά του παιδιού τους το θυμίζει κάθε μέρα. Οι συχνές μεταγίσεις, το χάσιμο χρόνου μέσα στα νοσοκομεία, η πρόσθετη οικονομική ανάγκη, είναι προβλήματα καθημερινά. Τέλος, μεγάλη σημασία στην ψυχολογική αντίδραση των γονιών παίζει η σειρά του αρρώστου παιδιού μεταξύ των παιδιών της οικογένειας. Αν είναι το δεύτερο ή καλύτερα το τρίτο ή ακόμα καλύτερα το τέταρτο, οι γονείς το δέχονται με μεγαλύτερη ισορροπία. Εκτός από τις δομικές αλλαγές και τις μεταβολές στην επικοινωνία μέσα στην οικογένεια παρατηρούνται και μεταβολές στην επικοινωνία ανάμεσα στην οικογένεια και τον κοινωνικό περίγυρο.

Σε μια κοινωνία όπου η επιτυχία και τα επιτεύγματα είναι ο γνώμονας του πόσο αξίζει κανείς, το άρρωστο παιδί και η οικογένειά του αισθάνονται στερημένοι και απομονωμένοι. Το απομονωμένο παιδί και η οικογένειά του φέρουν συχνά επάνω τους ένα «στίγμα», μια πηγή κατωτερότητας και μειονεξίας. Εφόσον οι γονείς βλέπουν τα παιδιά σαν προέκταση του εαυτού τους, ο τραυματισμός που υφίσταται έχει την σφραγίδα της προσωπικής εντροπής και απογοήτευσης.

Όπως αναφέρει η Georganda στην ελληνική κοινωνία για πολλά χρόνια η Μεσογειακή Αναιμία θεωρούνταν σαν «στίγμα» της οικογένειας και το πάσχον άτομο δεν αντιμετωπιζόταν σαν ένα άτομο με φυσικό πρόβλημα αλλά σαν κάποιος με αδυναμία και ανικανότητα για την οποία λυπόμαστε και προσφέρουμε συμπάθεια.

Στο ίδιο άρθρο η Georganda αναφέρει ότι μέχρι την τελευταία δεκαετία η οικογένεια στιγματιζόταν από την ύπαρξη της αρρώστιας. Αυτό βέβαια εξακολουθεί να ισχύει ακόμη στις αγροτικές περιοχές. Η ευρύτερη κοινότητα ακόμη και η οικογένεια έβλεπε τον ασθενή και τους γονείς του με προκατάληψη και συχνά τους απομόνωνε λόγω της αρρώστιας. Έτσι οι γονείς απέφευγαν να μιλούν για την αρρώστια όχι μόνο στους φίλους αλλά και στους συγγενείς. Και μάλιστα συνέβαινε να υπάρχουν περιπτώσεις εξαδέλφων που έμαθαν ο ένας για την αρρώστια του άλλου όταν συναντήθηκαν τυχαία στο Νοσοκομείο για την μετάγγιση. Οι γονείς απομόνωναν τα παιδιά, δεν τα άφηναν να πηγαίνουν σχολείο και δεν τους επέτρεπαν να παίξουν με άλλα παιδιά.

Δυστυχώς η προκατάληψη επικρατούσε και σε ανθρώπους που ήταν καλύτερα μορφωμένοι αλλά απληροφόρητοι σχετικά με την ασθένεια π.χ. δάσκαλοι αρνούνται να έχουν ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία, άλλοι γονείς δίδασκαν τα παιδιά τους να αποφεύγουν ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία, εργοδότες αρνούνταν εργασία στους ασθενείς με Μεσογειακή Αναιμία, τους έδιναν συντάξεις πείνας και τους ονόμαζαν «χλωμά πρόσωπα».

Όπως αναφέρει η Λιακοπούλου (1994) «οι αντιδράσεις των γονέων θα επηρεασθούν και από την ύπαρξη κοινωνικού δικτύου προθυμου να τους υποστηρίξει, το οποίο συνήθως αποτελείται από τους συγγενείς, τους φίλους, τους γιατρούς του νοσοκομείου, το προσωπικό των κοινωνικών υπηρεσιών και του σχολείου. Το καλά οργανωμένο κοινωνικό δίκτυο μπορεί να τους βοηθήσει στις στιγμές των οξέων οικογενειακών προβλημάτων αλλά και στην κοινωνική προσαρμογή του παιδιού. Όταν η οικογένεια είναι απομονωμένη κοινωνικά τότε και το παιδί με το χρόνια νόσημα έχει χειρότερη εξέλιξη».

6.1.3. Προβλήματα του κοινωνικού συνόλου και της πολιτείας

Οι βασικές επιδιώξεις της πολιτείας στην αντιμετώπιση του εκτεταμένου προβλήματος της Μεσογειακής αναιμίας της χώρας μας είναι:

I. Η οργάνωση μονάδων για σωστή παρακολούθηση και θεραπεία των ασθενών με Μ.Α. και

II. Η προσπάθεια να περιορισθεί ο αριθμός των πασχόντων με την πρόληψη της νόσου.

Η κληρονομική όμως φύση της νόσου περιορίζει τους τρόπους προφύλαξης:

I. Στη διάγνωση των ετερόζυγων φορέων και την αποφυγή μεταξύ τους γάμου

II. Στη δυνατότητα διακοπής της κύησης σε γονείς που είναι φορείς της νόσου και στη δυνατότητα προγεννητικής διάγνωσης και διακοπής της κύησης σε εμβryo που νοσεί.²⁹

6.2. ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΗ ΥΠΟΣΤΗΡΙΞΗ ΤΩΝ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Ο ψυχολογικός αντίκτυπος είναι βαρύς. Οι ασθενείς κλείνονται στον εαυτό τους, δεν κάνουν εύκολα φίλους, δέχονται την υπερπροστασία των γονιών τους, έχουν μειωμένη εικόνα και εκτίμηση του εαυτού τους και αποφεύγουν τις συναναστροφές. Οι σχέσεις με τους γονείς μπαίνουν σε φαύλο κύκλο, όταν εκείνοι δεν μιλούν, από δυστυχία, ενοχή ή αδυναμία, με τα άρρωστα παιδιά τους, ενώ άλλες φορές, στην προσπάθεια να «αγνοήσουν» το πρόβλημα, ενθαρρύνουν τους πάσχοντες για υπερβολική άθληση και άλλες επιδόσεις. Όπως αναμένεται, στις περιπτώσεις αυτές η ψυχολογική (και ευτυχώς σπάνια, η ψυχιατρική) υποστήριξη είναι απόλυτα αναγκαίο συμπλήρωμα της ιατρικής αγωγής.¹⁰

Η διαδικασία της ανάπτυξης ενός παιδιού εξαρτάται από τη συνεχή αλληλεπίδραση του αναπτυσσόμενου οργανισμού του παιδιού στο σωματικό, το νοητικό, το συναισθηματικό και το κοινωνικό επίπεδο. Η σχέση μεταξύ του αναπτυσσόμενου παιδιού και του περιβάλλοντός του είναι δυναμική και οποιεσδήποτε μεταβολές στο ένα μέρος του συστήματος μπορεί να επηρεάσουν το άλλο.

Η χρόνια σωματική ασθένεια οπωσδήποτε επηρεάζει τις διαδικασίες της ανάπτυξης και υπάρχει η πιθανότητα να ανασταλεί, να επιβραδυνθεί ή να εκτραπεί από το φυσιολογικό σε μικρότερο ή μεγαλύτερο βαθμό. Υπάρχουν επίσης επιπτώσεις στην οικογένεια του παιδιού. Είναι αναγκαίο να τονιστεί ότι η ανάπτυξη του παιδιού εξαρτάται και από άλλους παράγοντες, οι οποίοι είναι ανεξάρτητοι από τη χρόνια ασθένεια, και εδώ συμπεριλαμβάνονται οι ατομικές διαφορές που έχουν τα παιδιά από τη στιγμή που γεννιούνται, ατομικές διαφορές στην ιδιοσυστασία και το χαρακτήρα, που εξαρτώνται από γενετικούς παράγοντες, όπως επίσης εξαρτώνται από το είδος και την ποιότητα των σχέσεων του παιδιού με τους γονείς και το περιβάλλον του. Επίσης, εξαρτώνται από τον τρόπο με τον οποίο οι γονείς του, τα αδέρφια του, οι γιατροί, το νοσηλευτικό προσωπικό και γενικά ο κοινωνικός περίγυρος αντιδρούν στην αρρώστια του παιδιού.

Πρέπει ακόμα να αναφερθεί ότι κάθε παιδί έχει διαφορετικούς τρόπους αντιμετώπισης των διαφόρων ψυχοτραυματικών παραγόντων που προκαλούνται από οποιεσδήποτε βλαπτικές επιδράσεις, όπως η χρόνια ασθένεια, από τις προσωπικές ιδιότητες και χαρακτηριστικά του παιδιού και παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, η γενετική προδιάθεση και οι ικανοποιητικές εμπειρίες ζωής. Όπως, δηλαδή, φαίνεται, ο αντίκτυπος της χρόνιας σωματικής ασθένειας στον ψυχικό κόσμο του παιδιού εξαρτάται από μια πολύπλοκη αλληλεπίδραση διαφόρων βιολογικών, ψυχολογικών και κοινωνικών παραγόντων. Η ηλικία έναρξης της ασθένειας, η φυσική ιστορία

της ασθένειας, η πρόγνωση και η βαρύτητα της ασθένειας είναι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη.³⁰

6.2.1. Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ψυχολογική υποστήριξη του πάσχοντα

α) Βοήθεια του αρρώστου να αποδεχθεί το αλλαγμένο σωματικό είδωλο του και τις διαφορές από τα άτομα της ηλικίας του. Οι αλλαγές του σωματικού ειδώλου, η καθυστέρηση της αύξησης και της σεξουαλικής ωρίμανσης δημιουργούν δύσκολα προβλήματα προσαρμογής. Ψυχολογική βοήθεια ιδιαίτερα κατά τη φάση της εφηβείας και προσπάθεια να πείσουμε το παιδί ότι δεν φταίει αυτό για την κατάστασή του αλλά ούτε και οι γονείς του, αφού υπήρξαν και αυτοί θύματα της αμάθειας και της κακής πληροφόρησης.¹⁴ Παρότρυνση να χρησιμοποιούν διάφορα μέσα για βελτίωση της εμφάνισής τους και ενθάρρυνση να επιδίδονται σε κατάλληλες δραστηριότητες, ανάλογα με την αντοχή τους, που βοηθούν στην ανάπτυξή τους.²⁴ Παρακολούθηση του αρρώστου για εκδήλωση αισθημάτων ενοχής και εμφάνιση σημείων κατάθλιψης. Τέλος, παροχή βοήθειας για ανάπτυξη ρεαλιστικών φιλοδοξιών.⁶

β) Υποστήριξη της οικογένειας. Όπως σε κάθε χρόνια απειλητική για τη ζωή νόσο, οι ανάγκες της οικογένειας πρέπει να αντιμετωπίζονται για καλύτερη προσαρμογή στο άγχος που προξενεί η αρρώστια. Παρόλο που η πρόγνωση των ατόμων με β-μεσογειακή αναιμία βελτιώνεται συνεχώς και πιθανόν να συνεχίσει να βελτιώνεται, μερικά παιδιά πεθαίνουν πριν από την ενηλικίωση και για τα επιζώντα το προσδόκιμο ζωής μειώνεται σημαντικά. Το κύριο αίτιο θανάτου είναι η καρδιακή ανεπάρκεια και με την εμφάνιση σημείων αυτής της επιπλοκής, ο θάνατος επέρχεται μέσα σε ένα χρόνο. Δυστυχώς, δεν είναι δυνατόν να προβλεφθεί ποια από τα βαρέως προσβαλλόμενα παιδιά θα έχουν ευνοϊκή εξέλιξη της νόσου. Ο νοσηλευτής πρέπει να φροντίζει τις οικογένειες αυτών των παιδιών, υπό το φως αυτής της γνώσης, να αναζητεί τις μελλοντικές προοπτικές με τους γονείς και το παιδί και να θέτει ρεαλιστικούς στόχους για το παιδί με β-μεσογειακή αναιμία.²⁴

γ) Ενημέρωση όλων των μελών της οικογένειας για τη Μεσογειακή αναιμία και το στίγμα, για τον τρόπο μεταβίβασης από γενιά σε γενιά και υποβολή τους σε εργαστηριακό έλεγχο για να εξαφανισθεί αν υπάρχει ή όχι θαλασσαιμικό στίγμα.⁴

δ) Παραπομπή της οικογένειας στα κατάλληλα κέντρα για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη.

ε) Συμμετοχή του νοσηλευτή σε πρόγραμμα ομαδικού ελέγχου ετεροζυγωτών και παραπομπή αυτών για γενετική συμβουλευτική υποστήριξη.²⁴

6.3. ΕΙΔΙΚΕΣ ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Είναι σημαντικό να αναπτυχθούν στην ιατρική υπηρεσία, εφόσον αντιμετωπίζονται τα παιδιά με θαλασσαιμία, παιδοψυχιατρικές ή ψυχιατρικές ομάδες, που θα αποτελούνται από παιδοψυχιάτρους, ψυχιάτρους, κοινωνικούς λειτουργούς και ψυχολόγους. Αντίστοιχα, αν η αντιμετώπιση των οικογενειών γίνεται σε επίπεδο γενικού νοσοκομείου, να αναπτυχθούν αντίστοιχες παιδοψυχιατρικές υπηρεσίες για παιδιά και εφήβους. Η διεπιστημονική αυτή ομάδα, μέσα από τις λειτουργίες της συμβουλευτικής – διασυνδετικής ψυχιατρικής να παρέχει τα εξής:

- Συμβουλευτικό έργο και εκπαιδευτικές δραστηριότητες στο προσωπικό της υγειονομικής ομάδας. Επίσης, μέσα από τις λειτουργίες της συμβουλευτικής – διασυνδετικής ψυχιατρικής, να γίνεται συνεργασία με την υγειονομική ομάδα και να συζητούνται και να διευκρινίζονται μαζί τους οι τρόποι αντίδρασης της οικογένειας και του παιδιού με το χρόνιο νόσημα της μεσογειακής αναιμίας, καθώς επίσης και πώς αυτοί οι τρόποι μπορεί να επηρεάσουν τα συναισθήματα και τους τρόπους συμπεριφοράς και αντιμετώπισης του παιδιού από την υγειονομική ομάδα. Συνιστάται επίσης η δημιουργία ομάδας για το νοσηλευτικό προσωπικό. Στο πλαίσιο αυτό, το νοσηλευτικό προσωπικό της μονάδας να συναντάται εβδομαδιαίως με συντονιστή ειδικό από την ψυχιατρική ομάδα. Στις ομαδικές αυτές συναντήσεις να συζητούνται θέματα σχετικά με τη διαχείριση και αντιμετώπιση παιδιών και οικογενειών με θαλασσαιμία.

Η ψυχιατρική – ψυχολογική βοήθεια στα παιδιά και τις οικογένειές τους μπορεί να χορηγηθεί με τους εξής τρόπους:

- Με ομαδική συμβουλευτική ή ψυχοθεραπευτική εργασία με γονείς και παιδιά.
- Με ατομική ψυχοθεραπευτική εργασία.
- Ομαδική συμβουλευτική ή ψυχοθεραπευτική εργασία.

Πιο αναλυτικά, οι ομαδικές συζητήσεις για γονείς μπορεί να έχουν τους εξής στόχους:

- Να εντοπίσουν τα ψυχολογικά προβλήματα που δημιουργούνται στην οικογένεια εξαιτίας της χρονιότητας της αρρώστιας. Αναφέρθηκε ήδη η υπερπροστασία από τους γονείς, η άρνηση του προβλήματος, η υπερβολική πίεση του παιδιού για ακαδημαϊκή επιτυχία.
- Να διευκρινίσουν τις παραπάνω απρόσφορες συναισθηματικές αντιδράσεις, ιδίως τις συγκρούσεις παιδιών – γονέων και να διευκολύνουν την επικοινωνία μεταξύ των μελών της οικογένειας, προσπαθώντας να «σπάσουν» το φαύλο κύκλο που δημιουργείται στις σχέσεις των μελών της. Η διευκρίνιση αυτών των συναισθηματικών αντιδράσεων

σχετικά με την αρρώστια συνήθως βοηθάει στο να μειωθεί το άγχος και η ενοχή, με αποτέλεσμα να μειωθούν οι ενδοοικογενειακές συγκρούσεις και να βελτιωθούν οι σχέσεις στην οικογένεια.

- Να πληροφορήσουν τους γονείς σχετικά με τις νεότερες εξελίξεις για την αντιμετώπιση της θαλασσαιμίας, ακόμα και με την παροχή συμβουλευτικού έργου για γενετικά θέματα.
- Να ενθαρρύνουν τους γονείς να χρησιμοποιήσουν και τις δικές τους δυνάμεις για αυτοφροντίδα με στόχο να αποκτήσουν μια πιο ρεαλιστική στάση απέναντι στην ασθένεια και να κάνουν τα σχέδια για το μέλλον.
- Να συζητηθούν με τους γονείς τα προβλήματα στις σχέσεις με το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, για να εξομαλυνθούν τυχόν συγκρούσεις. Έχει μεγάλη σημασία η συμμετοχή των γονέων στις ομάδες αυτές.
- Οι ομαδικές συζητήσεις τους δίνουν τη δυνατότητα να μοιραστούν κοινές εμπειρίες, συναισθήματα και προβλήματα και να υποστηρίξουν ο ένας τον άλλο. Βοηθάει επίσης στο να μειωθεί η ένταση και η έκταση της κοινωνικής απομόνωσης αυτών των οικογενειών. Οι ομαδικές αυτές συζητήσεις μπορεί να γίνονται σε εβδομαδιαία ή δεκαπενθήμερη βάση. Η ομάδα μπορεί να είναι κλειστή ή ημίκλειστη και η διάρκειά της ένα έως δύο χρόνια.

6.3.1. Ατομική συμβουλευτική ή ψυχοθεραπευτική εργασία

Σε ορισμένες περιπτώσεις είναι απαραίτητο και αναγκαίο να υπάρχει η δυνατότητα για ατομική συμβουλευτική ή ψυχοθεραπευτική εργασία με γονείς και παιδιά ή ακόμα και για οικογενειακή θεραπεία. Μια λεπτομερής ανάλυση είναι έξω από τις δυνατότητες της έκτασης και του σκοπού αυτής της εργασίας. Χρειάζεται όμως να αναφερθεί ότι για να εφαρμοστεί αυτή η προσέγγιση, πρέπει το προσωπικό να είναι κατάλληλα εκπαιδευμένο. Ανάλογα δε με την τεχνική που εφαρμόζεται πρέπει να είναι και σχετική η εκπαίδευση του προσωπικού. Στην περίπτωση που εφαρμόζεται ψυχαναλυτική ψυχοθεραπεία, πρέπει ο θεραπευτής να έχει ευαισθησία, κατάλληλη εμπειρία και γνώση της τεχνικής αυτής της θεραπευτικής μεθόδου.

Οι στόχοι μιας ατομικής συνεργασίας είναι να γίνει διευκρίνιση των ενδοψυχικών συγκρούσεων και, όσον είναι δυνατόν, λύση αυτών των συγκρούσεων. Επίσης, στην ατομική ψυχοθεραπεία συζητούνται θέματα αναφορικά με τα βαθύτερα συναισθήματα για την αρρώστια, το άγχος για το θάνατο, καθώς και τις δυσκολίες που δημιουργούνται στη ζωή των ατόμων εξαιτίας της αρρώστιας.

6.3.2. Ομαδικές συμβουλευτικές ή ψυχοθεραπευτικές συζητήσεις

Οι συζητήσεις αυτές είναι ιδιαίτερης σημασίας, ιδίως για εφήβους και μπορεί να πετύχουν τα εξής:

- Να διευκρινιστούν στους εφήβους ερωτήσεις και θέματα σχετικά με την ιατρική πραγματικότητα της αρρώστιας, καθώς και θέματα γενετικής συμβουλευτικής.
- Να δοθεί η δυνατότητα να εκφράσουν οι έφηβοι – αν είναι δυνατόν – τα βαθύτερα συναισθήματά τους αναφορικά με την αρρώστια τους, την εικόνα του σώματός τους, τις προσδοκίες τους και τις ελπίδες τους. Οι έφηβοι είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι στα θέματα της πιθανής καθυστέρησης στη σωματική τους ανάπτυξη, της εμμηναρχής κ.τ.λ. Σημαντικά θέματα είναι αυτά που αφορούν στις σχέσεις τους με το άλλο φύλο, το σεξ γενικότερα και στις σχέσεις τους με την εξουσία, ιδιαίτερα τους γονείς τους.
- Να συζητηθούν θέματα σχετικά με α συναισθήματα περιθωριοποίησης και αποξένωσης από την οικογένεια ή την κοινότητα.

Ιδιαίτερα διευκολύνονται οι έφηβοι να συζητήσουν και να μοιραστούν κοινά προβλήματα, αγωνίες και ερωτήματα γύρω από την αρρώστια τους, ιδίως αν προέρχονται από οικογένειες που δεν ενθαρρύνεται η ανοιχτή επικοινωνία και η έκφραση των συναισθημάτων γι' αυτά τα θέματα. Έχει μάλιστα παρατηρηθεί ότι μετά από συμμετοχή σε ομαδικές συζητήσεις ο έφηβος είναι πιο έτοιμος να συζητήσει τα ίδια θέματα με την οικογένειά του.

6.3.3. Προγράμματα επαγγελματικής εκπαίδευσης και κοινωνικής ενσωμάτωσης

Στις επιπτώσεις της θαλασσαιμίας συμπεριλαμβάνεται και η αδυναμία του ατόμου να τελειώσει τη δευτεροβάθμια εκπαίδευση ή πολλές φορές, όταν την τελειώνει, να μην μπορεί να εργαστεί, είτε λόγω μεγάλου ποσοστού ανεργίας στη χώρα που ζει είτε λόγω των ψυχοκοινωνικών επιπτώσεων της αρρώστιας του. Το αποτέλεσμα αυτής της κατάστασης μπορεί να είναι αρκετά δυσάρεστο. Η εφηβεία του νέου παρατείνεται και έτσι παραμένει οικονομικά και συναισθηματικά εξαρτώμενος από τους γονείς του. Παράλληλα, αισθάνεται άχρηστος και περιθωριακός και είναι δυνατό να εμφανίζει καταθλιπτικά αισθήματα, απομόνωση και αποξένωση. Σε άλλες πάλι περιπτώσεις το άτομο μπορεί να έχει απασχόληση, αλλά είναι δυνατό να εμφανίζει μεγάλα προβλήματα στην κοινωνική του ενσωμάτωση. Είναι, δηλαδή, άτομο κοινωνικά απομονωμένο, με μεγάλες δυσκολίες στις διαπροσωπικές του σχέσεις.

Κι αν θεσπιστούν όλα τα κατάλληλα κοινωνικά μέτρα και ευεργετήματα, πάντοτε θα υπάρχει ένα αριθμός ατόμων που θα έχει την ανάγκη προγραμμάτων επαγγελματικής

εκπαίδευσης και κοινωνικής αποκατάστασης. Αυτή η ανάγκη καλύπτεται με το πρόγραμμα Επαγγελματικής Εκπαίδευσης και Ψυχοκοινωνικής Υποστήριξης, που λειτουργεί στο Νοσοκομείο Παιδών «Η Αγία Σοφία» και χρηματοδοτείται από την ΕΟΚ. Η ομάδα του προγράμματος αποτελείται από έναν ψυχίατρο, δύο κοινωνικούς λειτουργούς, έναν ψυχολόγο, δύο εργοθεραπευτές, ειδικευμένους τεχνίτες και μια γραμματέα. Οι τελευταίοι στελεχώνουν τα εξής εργαστήρια επαγγελματικής εκπαίδευσης: ηλεκτρονικών υπολογιστών και εργασιών γραφείου, φωτογραφίας και δέρματος.

Ένας άλλος σημαντικός στόχος αυτού του προγράμματος είναι και η ψυχοκοινωνική υποστήριξη των ατόμων που το παρακολουθούν. Αυτό έχει γίνει με τη δημιουργία κοινωνικής λέσχης. Στη λέσχη αυτή συμμετέχουν όσοι νέοι το επιθυμούν, ακόμα και νέοι που δεν παρακολουθούν τα εργαστήρια.³⁰

6.4. Η ΑΝΤΙΑΛΗΨΗ ΤΟΥ ΠΛΗΘΥΜΟΥ ΓΙΑ ΤΗ ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΠΑΣΧΟΝΤΑ ΑΠΟ Μ.Α. ΣΤΗΝ ΕΛΛΑΔΑ

Οι ασθενείς με Μ.Α. έχουν απολύτως φυσιολογική διανοητική ικανότητα, αντιμετωπίζουν όμως συνεχώς προβλήματα, γιατί η νόσος τους υποχρεώνει σε ένα ειδικό τρόπο ζωής με πολλές και συχνές ιατρικές παρεμβάσεις.¹⁰ Ποιος μπορεί να αγνοήσει τα προβλήματά τους; Μεταγγίσεις από 2 – 3 φιάλες κάθε μήνα, συχνές νοσηλείες, καθημερινή λήψη φαρμάκων κ.α. Κι αν θελήσει κανείς να δει πίσω από τα ιατρικά τους προβλήματα τότε θα βρεθεί και μπροστά στο μέγεθος της ψυχικής τους κατανόησης. Είναι ευνόητο τι αντίκτυπο έχουν όλα αυτά τα προβλήματα των πασχόντων στην οικογένεια, αντίκτυποι τεράστιο, οικονομικό, ψυχολογικό και ηθικό.

Υπολογίζεται ότι οι πάσχοντες από ομόζυγη β-Μεσογειακή Αναιμία στην χώρα μας ξεπερνούν τις 3.000 και αυτοί αποτελούν ένα ανθρώπινο δυναμικό στην πιο παραγωγική ηλικία που δυσκολεύεται ακόμα η κοινωνία να το εντάξει στο ενεργό της τμήμα. Αντίθετα η οικονομική επιβάρυνση για την αντιμετώπιση των πασχόντων είναι πολύ μεγάλη. Αυτό γίνεται αντιληπτό αν αναλογιστεί κανείς ότι κάθε άρρωστος που μεταγγίζεται και κάνει συστηματική θεραπεία για την αποβολή του «εν περισσειά» σιδήρου, στοιχίζει κάθε μήνα τόσα χρήματα όσο αντιστοιχούν σε ένα καλό μισθό του δημοσίου και ακόμη περισσότερα.

Οι θεραπευτικές εξελίξεις των τελευταίων ετών έχουν αυξήσει σημαντικά το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με μεσογειακή αναιμία το γεγονός αυτό διαφοροποίησε την κοινωνική εικόνα των πασχόντων και τη στάση της κοινωνίας απέναντι σ' αυτούς. Η παγκόσμια οργάνωση υγείας (ΠΟΥ) έχει δώσει ιδιαίτερη έμφαση στην ανάγκη βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ασθενών με μεσογειακή αναιμία. Ήδη από το 1984 έχουν αρχίσει πολυκεντρικές μελέτες που αποσκοπούν στην συλλογή κλινικών και εργαστηριακών δεδομένων ώστε να γίνουν περισσότερο κατανοητοί οι παράγοντες που επιδρούν στην σωματική και ψυχική υγεία των θαλασσαιμιών. Τέλος, έχει γίνει κατανοητή η ανάγκη της κοινωνικής τους ένταξης και για το λόγο αυτό διερευνάται η ανάγκη θέσπισης των απαραίτητων κοινωνικών προδιαγραφών που θα την εξασφαλίσουν.

Για τον Ελληνικό χώρο, οι προβλεπόμενες από τη νομοθεσία κοινωνικές παροχές αποτελούν, προς το παρόν τουλάχιστον, αναγκαίο μέτρο βοήθειας για την κοινωνική ένταξη των θαλασσαιμικών στο μεταβατικό αυτό στάδιο της ιστορίας της νόσου τους, σε ανταπόκριση των αναγκών όλου του φάσματος των κατηγοριών της σωματικής και συναισθηματικής «μειονεξίας» των πασχόντων από τα ακραία περιστατικά βαριάς αναπηρίας μέχρι τα σχεδόν φυσιολογικά άτομα. Ειδικότερα, η ανάπτυξη προγραμμάτων επαγγελματικής κατάρτισης και απορρόφησης και κυρίως η σωστή εφαρμογή της νομοθεσίας είναι πιθανώς ο ενδεικνυόμενος τρόπος για την

ενεργητική ψυχοκοινωνική στήριξη των ασθενών και τη διαμόρφωση από τον πληθυσμό της σωστής στάσης απέναντί τους. Η αύξηση του ποσού επιδότησης σε επίπεδο ισότιμο με εκείνο του κατώτερου μισθολογικού ορίου θα ανακουφίσει τα περιστατικά βαριάς αναπηρίας και τις οικογένειες με περισσότερα από ένα άτομα με Μ.Α. ενώ η παροχή φορολογικών ελαφρύνσεων σ' αυτούς πιθανώς πρέπει να ανασκευαστεί με βάση τα κριτήρια αναπηρίας της ΠΟΥ. Σε κάθε όμως περίπτωση η κοινωνική προστασία δεν πρέπει να ξεπερνά τα όριά της και η άποψη αυτή φάνηκε να αποτελεί την τάση του πληθυσμού, πράγμα που συμφωνεί με τη θεραπευτική γραμμή των Μεσογειακών Συνεδρίων της ΠΟΥ για τη Μ.Α, που συνίσταται στην προτροπή της όσο γίνεται φυσιολογικής ζωής για τους πάσχοντες.

Τα αποτελέσματα βεβαιώνουν την αποτελεσματικότητα των διαφημιστικών εκστρατειών για τη Μ.Α. και την αιμοδοσία και συγχρόνως αποδεικνύουν ότι το κοινό είναι υποστηρικτικό, χωρίς να είναι υπερπροστατευτικό, απέναντι στον πάσχοντα από Μ.Α. Αυτό το γεγονός μπορεί να θεωρηθεί ως μάλλον «υγιής στάση» και αντιστοιχεί στη θεραπευτική γραμμή που τονίστηκε στις Μεσογειακές Συναντήσεις για τη Μ.Α. της ΠΟΥ.

Για τον Ελληνικό χώρο, οι προβλεπόμενες από τη νομοθεσία κοινωνικές παροχές αποτελούν, προς το παρόν τουλάχιστον, αναγκαίο μέτρο βοήθειας για την κοινωνική αποκατάσταση των θαλασσαιμικών ατόμων. Η ανάπτυξη των προγραμμάτων επαγγελματικής κατάρτισης και κοινωνικής ένταξης νέων, καθώς και η σωστή εφαρμογή των ευεργετικών νομοθετικών διαταγμάτων για τους πάσχοντες από Μ.Α. θα συντελέσουν στη διαμόρφωση αισιόδοξης ψυχολογίας στους ασθενείς και σωστής στάσης του κοινού για τα άτομα με ειδικές ανάγκες.³⁰

6.5. Η ΚΟΙΝΩΝΙΚΗ ΘΕΣΗ ΤΟΥ ΠΑΣΧΟΝΤΑ ΑΠΟ Μ.Α. ΣΕ ΑΛΛΕΣ ΧΩΡΕΣ

Στην Ιταλία που επίσης αντιμετωπίζει πρόβλημα Μ.Α., οι θαλασσαιμικοί με σοβαρή αναπηρία επιδοτούνται από το κράτος μέχρι να ενηλικωθούν, ενώ μετά την ηλικία των 18 ετών καλούνται να επιλέξουν μεταξύ του επιδόματος αναπηρίας ή του ίσου με όλους τους υγιείς δικαιώματος για εργασία, χωρίς κρατική οικονομική βοήθεια. Αναφορικά με το δικαίωμα της εισαγωγής των θαλασσαιμικών στα Α.Ε.Ι. δεν υπάρχει αντιπαράθεση με τους άλλους νέους, γιατί τα πανεπιστήμια στη χώρα αυτή είναι ανοικτά και δεν απαιτούνται εισαγωγικές εξετάσεις.

Από τις άλλες χώρες που ενδημεί η Μ.Α. στην Κύπρο επιτρέπεται η χωρίς εισαγωγικές εξετάσεις εγγραφή των θαλασσαιμικών στις Παιδαγωγικές Ακαδημίες ενώ στη Μεγάλη Βρετανία η νομοθεσία δεν προβλέπει ευεργετικές ρυθμίσεις για τους θαλασσαιμικούς ούτε φοίτηση αναπήρων ατόμων στα πανεπιστήμια.

Στην Ινδία και σε άλλες φτωχές χώρες οι προσφορές του πάσχοντα προέρχονται από φιλανθρωπικές κυρίως οργανώσεις, ενώ δεν υπάρχει κρατική μέριμνα γι' αυτούς.

Κοινωνικές, Νοσηλευτικές επιπτώσεις της μεσογειακής αναιμίας

Στον Ελλαδικό χώρο και ιδιαίτερα σε ορισμένες περιοχές η μεσογειακή αναιμία αποτελεί σοβαρό πρόβλημα με πολλές πτυχές από τις οποίες η κοινωνική και η νοσηλευτική παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον. Επειδή δεν είναι δυνατόν να συζητηθούν οι πολλές πτυχές του κοινωνικού και νοσηλευτικού προβλήματος θα περιοριστούμε στα σημεία εκείνα που παρουσιάζουν μεγαλύτερο ενδιαφέρον. Τα προβλήματα διακρίνονται σε τρία επίπεδα:

1. Προβλήματα που αφορούν τον ασθενή
2. Προβλήματα που αφορούν το κοινωνικό σύνολο και την πολιτεία
3. Προβλήματα που αφορούν την οικογένεια του ασθενή.

6.6. ΚΟΙΝΩΝΙΚΕΣ ΠΑΡΟΧΕΣ ΠΡΟΣ ΤΟΥΣ ΠΑΣΧΟΝΤΕΣ ΑΠΟ Μ.Α.

1. Οικονομικής φύσης πλην της δωρεάν ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης

- α. Επιδότηση
- β. Φορολογικές ελαφρύνσεις
- γ. έγκαιρη συνταξιοδότηση

2. Επαγγελματικής φύσης

- α. Ελεύθερη εισαγωγή στα Α.Ε.Ι.
- β. Επαγγελματική κατάρτιση
- γ. Επαγγελματική απορρόφηση
- δ. Αύξηση χρόνου ετήσιας άδειας

3. Πρόγραμμα ψυχικής υγείας

Κέντρο Εκπαίδευσης και Κοινωνικής Υποστήριξης Νέων

Εργαστήρια: Φωτογραφίας, ηλεκτρονικών υπολογιστών, λογιστικών, γραφομηχανής.

4. Πρόγραμμα Κοινωνικής Ένταξης (ΕΟΚ): Κεραμική, ζωγραφική, αργυροχοία,

βιβλιοδεσία

- α. Ομάδες ασθενών – γονέων
- β. Ψυχαγωγία
- γ. Κατασκηνώσεις
- δ. Ξενώνες επαρχιωτών πασχόντων
- ε. Εργοθεραπεία
- στ. Art Therapy

5. Άλλες ευεργετικές ρυθμίσεις

- α. Απαλλαγή από στρατιωτική θητεία
- β. Προτεραιότητα σε τηλεφωνικές εγκαταστάσεις
- γ. Παροχή Βενζίνης²⁹

Κεφάλαιο 7^ο

- *Πρόληψη της μεσογειακής αναιμίας*
- *Παράγοντες που επηρεάζουν θετικά τα προγράμματα πρόληψης της Μ.Α.*
- *Ανεύρεση και ταυτοποίηση των φορέων*
- *Προγεννητικός έλεγχος*
- *Γονιμότητα στη μεσογειακή αναιμία*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΩΝ ΚΛΗΡΟΝΟΜΙΚΩΝ ΑΝΑΙΜΙΩΝ

7.1. ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Έχοντας κατανοήσει τη βαρύτητα της νόσου και ακόμα ότι δεν υπάρχει ριζική θεραπεία, τουλάχιστον μέχρι σήμερα, μας υποχρεώνει να συνειδητοποιήσουμε ότι ο μόνος τρόπος για την αντιμετώπιση του προβλήματος είναι η πρόληψη, δηλαδή να ποφύγουμε τη γέννηση παιδιών με τις κληρονομικές αυτές αναιμίες.

Τονίστηκε ότι οι ετερόζυγοι, οι φορείς δηλ. αυτών των ανωμαλιών, δεν έχουν κανένα σύμπτωμα ή εκδήλωση και διαπιστώνονται μόνο με ειδικό έλεγχο στο αίμα. Επομένως η πρόληψη πρέπει να βασίζεται στην αναγνώριση των φορέων. Όλα τα άτομα και ιδιαίτερα τα νεαρά σε ηλικία γάμου, ενημερωμένα σχετικά με το πρόβλημα, «Μεσογειακή αναιμία» θα πρέπει να ζητούν τον ειδικό έλεγχο ώστε να γνωρίζουν αν είναι φορείς ή όχι μιας από αυτές τις ανωμαλίες και ότι κίνδυνος υπάρχει για τα παιδιά τους.

Συχνά τίθεται το ερώτημα: τι θα πρέπει να κάνει ένα ζευγάρι όταν διατρέχει κίνδυνο να αποκτήσει παιδί με σοβαρά προβλήματα αναιμίας;

- Να μην προχωρήσει σε γάμο;
- Να μην κάνουν παιδιά;
- Να κάνουν παιδιά αφήνοντας το πρόβλημα στην τύχη;

Αυτό θα πρέπει να το αποφασίσουν οι ίδιοι σαν υπεύθυνα και ώριμα άτομα με την προϋπόθεση ότι είναι και σωστά ενημερωμένα.

Οπωσδήποτε η τελευταία εκλογή είναι η πιο τολμηρή. Δεν πρέπει να ξεχνάμε άλλωστε ότι η πιθανότητα 25% να γεννηθεί άρρωστο παιδί από ένα τέτοιο ζευγάρι δεν είναι αμελητέα και δεν ακολουθεί καμία σειρά. Είναι θέμα τύχης. Η πρόοδος της γενετικής επιστήμης δίνει στα ζευγάρια αυτά μια λύση, αλλά λύση ανάγκης. Την προγεννητική εξέταση. Η προγεννητική εξέταση έχει διαγνωστική αξία και όχι θεραπευτική.

Σαν συμπέρασμα εξάγεται ότι η πρόληψη πρέπει κυρίως να στηρίζεται:

1. Ενημέρωση του κοινού

Η ενημέρωση του κοινού αποτελεί την πρώτη βαθμίδα πρόληψης, αφού η Μ.Α. είναι πρόβλημα όλων των Ελλήνων μια και η συχνότητα των φορέων ανέρχεται στο 7,5% του πληθυσμού. Ένα στα εκατό ζευγάρια είναι πιθανό να γεννήσει παιδί με Μ.Α. και ένα στα 400 παιδιά κινδυνεύει να γεννηθεί άρρωστο.

Η ευθύνη, λοιπόν, για τις συνεχιζόμενες γεννήσεις ασθενών αναλογίζεται κατά το ήμισυ στην ανεπαρκή ενημέρωση του πληθυσμού και στο μεγάλο αριθμό λαθών στη διάγνωση των φορέων από τον ιδιώτη. Η ενημέρωση πρέπει να γίνεται συνεχώς με σαφήνεια και εκτεταμένα για να γίνει συνείδηση ότι η μεσογειακή αναιμία μπορεί να μας αφορά όλους.

Συνεπώς τα οργανωμένα προγράμματα πρόληψης καλύπτουν σήμερα περίπου τις μισές ανάγκες για την αποτελεσματική πρόληψη της μεσογειακής αναιμίας. Χρειάζεται πρώτον ενημέρωση συστηματική και συνεχής του πληθυσμού και δεύτερον ενίσχυση των διαγνωστικών μονάδων ώστε να επαρκέσουν στην ολοκλήρωση του έργου τους.

2. Ανεύρεση και ταυτοποίηση των φορέων

Η ανεύρεση φορέα είναι δυνατόν να γίνει:

A. Προγαμιαία: είναι ο τρόπος που ενδείκνυται, γιατί υπάρχει πάντα ο χρόνος για γενετική καθοδήγηση και γίνεται έγκαιρα η προγεννητική διάγνωση.

B. Κατά την κύηση: Αν αποκαλυφθεί ότι η κυοφορούσα είναι φορέας Μ.Α, τότε γίνεται απαραίτητα εξέταση του πατέρα. Εάν είναι αρνητικός (-) τότε η κύηση συνεχίζεται κανονικά. Αν όμως, ο πατέρας είναι φορέας τότε γίνεται γενετική καθοδήγηση και προγεννητική διάγνωση.

3. Γενετική καθοδήγηση – Συμβουλευτική γενετική

Οι βασικοί άξονες για την γενετική καθοδήγηση είναι οι εξής:

1. Η βοήθεια της μοριακής βιολογίας και των γενετικών νόμων από τον γενετικό σύμβουλο.
2. Να είναι έμμεση σύμφωνα με διακήρυξη της παγκόσμιας οργάνωσης υγείας του 1981 «η καθοδήγηση δεν πρέπει να είναι ποτέ άμεση και θα πρέπει να περιλαμβάνει όλες τις πιθανότητες εκλογής» (Έλεγχος κνήσεως, εξέταση εμβρύου, διακοπή της κνήσεως).

Τα προβλήματα που μπορούν να προκύψουν είναι τα εξής:

- α) Η μη αποδοχή των γενετικών συμβούλων από τους φορείς
- β) Ψυχολογικά προβλήματα των φορέων (αισθήματα ενοχής)
- γ) Ηθικά και θρησκευτικά διλήμματα γύρω από την άμβλωση

4. Προγεννητική διάγνωση

Η προγεννητική διάγνωση γίνεται με εξέταση του εμβρυϊκού αίματος και του εμβρυϊκού DNA. Τα τελευταία χρόνια η νόσος αυτή έχει περιοριστεί. Όχι μόνο στον βαθμό που πρέπει. Η γνώμη μας είναι πως πρέπει να εφαρμοστεί αυστηρά ο προγραμμαίος έλεγχος. Συνηθίσαμε να λέμε «τα παιδιά με τη Μ.Α.». Τώρα πλέον, με τις νέες επιστημονικές μεθόδους αντιμετώπισης της νόσου, με τις τακτικές μεταγγίσεις και την αποσιδήρωση, τα παιδιά αυτά είναι μεγάλοι και πολλοί διαπρέπουν ως επιστήμονες, γιατροί, δικηγόροι, μηχανικοί κ.λ.π.

Λίγοι γνωρίζουν τον Σταυρό του Μαρτυρίου που περνούν τα άτομα αυτά και οι συγγενείς τους για λίγες σταγόνες αίματος που γι' αυτούς μετριέται σε μέρες, μήνες, χρόνια ζωής. Το νοσηλευτικό προσωπικό γνωρίζοντας από κοντά όλα αυτά τα προβλήματα, προσπαθεί με όλες του τις δυνάμεις να βοηθήσει και να προσφέρει όσο το δυνατόν περισσότερα ώστε να απαλλαγούν από το άγχος αυτό και απερίσπαστοι να αντιμετωπίσουν ισότιμα τις δυσκολίες της ζωής.³⁰

7.2. ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΘΕΤΙΚΑ ΤΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΠΡΟΛΗΨΗΣ ΤΗΣ Μ.Α.

Η αποτελεσματική πρόληψη έχει αρχίσει να υποστηρίζεται σαν η μοναδική λύση για την αντιμετώπιση της Μεσογειακής Αναιμίας, της σοβαρότητάς της και της συχνότητάς της στην Ελλάδα. Ωστόσο το σχέδιο της αποτελεσματικής πρόληψης χρειάστηκε πολλά χρόνια και πολλή προσπάθεια για να φέρει αποτελέσματα. Σύμφωνα με τον Λουκόπουλο παράγοντες που επηρεάζουν θετικά την εφαρμογή του προγράμματος πρόληψης είναι:

α) Υψηλή ευαισθητοποίηση των μη εικόν, οι οποίοι έρχονται σε επαφή με θαλασσαιμικούς ασθενείς που είναι ήδη καχεκτικοί και έχουν υποστεί παραμορφώσεις.

β) Η αυξημένη ενημέρωση και επίγνωση του κοινού ότι η Μ.Α. είναι μια γενετική κατάσταση που μπορεί να αποφευχθεί εάν οι φορείς αναγνωριστούν πριν φέρουν στη ζωή νοσούντα άτομα από τη Μ.Α.

γ) Η συνεισφορά των Μέσων Μαζικής Ενημέρωσης ειδικά της τηλεόρασης.

δ) Η αυξημένη ευαισθητοποίηση και αναγνώριση από την πολιτεία του γεγονότος ότι ο αριθμός των επιζώντων ασθενών μπορεί να αυξηθεί (εάν ληφθούν προληπτικά μέτρα ελέγχου) και η επίγνωση ότι η θεραπεία της Μ.Α. έχει γίνει πιο πολύπλοκη και δαπανηρή.

ε) Το γεγονός ότι οι υπηρεσίες δημόσιας υγείας μπορούν να αντικαταστήσουν, με σωστό προγραμματισμό και αναθεώρηση προτεραιοτήτων, τους διαθέσιμους πόρους για τα προγράμματα ελέγχου, (για τον εντοπισμό των αιματολογικών ασθενειών της προγεννητικής και βρεφικής ηλικίας), σε προγράμματα πρόληψης των γενετικών και προγεννητικών συνθηκών.

στ) Η διευρημένη εφαρμογή της προγεννητικής διάγνωσης, με αυτό, ζευγάρια σε κίνδυνο τολμούν να αποκτήσουν παιδιά και ετεροζυγώτες επιλέγουν το σύντροφό τους χωρίς καμία επιφύλαξη, να παντρευτούν.³¹

7.2.1. Εθνικό πρόγραμμα πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας και αιμοσφαιρινοπαθειών 1974 – 2004

Η Μεσογειακή Αναιμία (Μ.Α.) έχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον επειδή εμφανίζεται σε αυξημένη συχνότητα και είναι η πρώτη σε συχνότητα κληρονομική νόσος στη χώρα μας. Το ποσοστό των φορέων για τη β- Μεσογειακή Αναιμία στο γενικό πληθυσμό ανέρχεται στο 8%.

Η κατανομή των φορέων της β - Μεσογειακής Αναιμίας είναι ετερογενής και ποικίλλει σε διάφορες περιοχές της χώρας από 5 – 20%.

Εφόσον δεν υπάρχει ακόμη ριζική θεραπεία, η ανάγκη της αντιμετώπισης μέσω της πρόληψης της Μεσογειακής Αναιμίας στην Ελλάδα φάνηκε να είναι επιτακτική εδώ και πολλά

χρόνια, Υπολογίζεται ότι περίπου 1 στα 150 ζευγάρια βρίσκονται σε κίνδυνο να αποκτήσουν παιδί με Μεσογειακή Αναιμία ενώ στις περιοχές όπου η συχνότητα των φορέων είναι υψηλότερη, ο κίνδυνος φθάνει στο 1 στα 24 ζευγάρια. Χωρίς μέτρα πρόληψης αναμένονται να γεννιούνται στην Ελλάδα 150 – 200 παιδιά με Μεσογειακή Αναιμία το χρόνο.

Το Εθνικό Πρόγραμμα Πρόληψης άρχισε το 1974 και το Πρόγραμμα Προγεννητικού ελέγχου το 1977. Στην Ελλάδα όλα τα έξοδα καλύπτονται από το κράτος.

Το Πρόγραμμα παρέχει υπηρεσίες μέσω της Κεντρικής Μονάδας Πρόληψης και της Εθνικής Μονάδας Προγεννητικού Ελέγχου του Εθνικού Κέντρου Μεσογειακής Αναιμίας και των 21 Μονάδων Πρόληψης που βρίσκονται ανά τη χώρα κυρίως όπου η συχνότητα είναι αυξημένη.

Κάθε χρόνο εξετάζονται 40.000 άτομα. Το Εθνικό Πρόγραμμα περιλαμβάνει:

- ενημέρωση και ευαισθητοποίηση του κόσμου, αυτή πραγματοποιείται μέσω των μέσων μαζικής επικοινωνίας, τριπτύχων, ενημερωτικών μαθημάτων στους μαθητές κ.λ.π.
- την ασφαλή και δωρεάν διάγνωση των φορέων
- την παροχή ασφαλούς και δωρεάν προγεννητικού ελέγχου στα ζευγάρια που βρίσκονται σε κίνδυνο.

Η μεθοδολογία για τη διάγνωση των φορέων είναι η ίδια σε όλες τις Μονάδες και συνιστάται στην Γενική Αίματος μεγάλη έμφαση στους ερυθροκυτταρικούς δείκτες, στην ηλεκτροφόρηση, στον προσδιορισμό της HbA2 της HbF και των άλλων αιμοσφαιρινικών κλασμάτων.

Το ποσοστό των ατόμων που παρουσιάζουν διαγνωστικό πρόβλημα, το οποίο απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση ανέρχεται στο 15,5% από αυτούς οι σιδηροπενικοί ανέρχονται στο 5,5%, ενώ το ποσοστό που παραμένει αδιάγνωστο μετά την διερεύνηση με βιοσύνθεση Hb και μελέτη DNA είναι 1,0%.

Η παρουσία της σιδηροπενικής αναιμίας πρέπει να διαγιγνώσκεται με τον προσδιορισμό Fe και φερριτίνης στον ορό, γιατί η παρουσία της σιδηροπενίας μπορεί να μας οδηγήσει σε λάθος διάγνωση. Δεν υπάρχει απλή διαδικασία για τη διάγνωση των φορέων σιωπηλών γόνων. Η ένδειξη προέρχεται μόνο από τους οριακούς ερυθροκυτταρικούς δείκτες και την οριακή τιμή της HbA2. Η ετερογένεια της β-M.A. στη χώρα μας, η παρουσία α-M.A. και δ-M.A. κάνουν τη διάγνωση των αδιευκρίνιστων περιπτώσεων πιο περίπλοκη.

Από τους διάφορους τύπους της Μεσογειακής Αναιμίας ο τύπος της β-M.A. με της HbA2 είναι πιο συχνός. Οι εξετάσεις για την διάγνωση της ετερόζυγης μορφής β-M.A. απαιτούν αυστηρή προσήλωση στους κανόνες της μεθοδολογίας. Κάθε απροσεξία ή υπεραπλούστευση

κατά τα στάδια της διαδικασίας για τη διάγνωση μπορεί να οδηγήσει σε λάθος αποτέλεσμα. Παραδείγματα υπάρχουν, οι δε συνέπειες είναι όχι μόνο ηθικές και επαγγελματικές αλλά και νομικές.

Πρέπει να τονισθεί ότι για τη διάγνωση δεν αρκεί ένα κριτήριο και επιβάλλεται η εκτέλεση ομάδας εξετάσεων, πριν βεβαιωθεί ή αποκλειστεί η παρουσία της Μεσογειακής Αναιμίας ή κάποιας άλλης αιμοσφαιρινοπάθειας.

Η υπεύθυνη διάγνωση εξασφαλίζεται με τη σωστή αξιολόγηση της ομάδας των εξετάσεων, που είναι απαραίτητες για τη διάγνωση των φορέων και όχι μεμονωμένων παραμέτρων, γιατί η επικάλυψη των ακραίων τιμών κάθε μιας από αυτές μπορεί να οδηγήσει σε λανθασμένα αποτελέσματα.

Η αξιολόγηση των εξετάσεων πρέπει να γίνεται από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό.

Όταν υπάρχει εγκυμοσύνη και δεν έχουν γίνει πριν απ' αυτή διαγνωστικές εξετάσεις, πρέπει αυτές να γίνονται έγκαιρα, ώστε αν προκύψει ανάγκη για Προγεννητική Διάγνωση, να υπάρχει διαθέσιμος χρόνος για συζήτηση και σκέψη καθώς και επιβεβαιωτικές εξετάσεις.

Είναι απαραίτητο ο έλεγχος για παρουσία των κληρονομικών αυτών ανωμαλιών να καταλήγει σε υπογεγραμμένο γραπτό αποτέλεσμα και συμπέρασμα και να ακολουθεί γενετική συμβουλευτική.

Τα αποτελέσματα γίνονται γνωστά στους ενδιαφερόμενους ταχυδρομικώς με ειδική επιστολή ή με προσωπική συνέντευξη όταν και οι δύο είναι φορείς. Όταν υπάρχει εγκυμοσύνη, το ζευγάρι έρχεται για την προγεννητική εξέταση όπου τους δίνονται και συμπληρωματικές πληροφορίες από την ειδικά εκπαιδευμένη κοινωνική λειτουργό και μέσω ειδικού φυλλαδίου.

Τα ζευγάρια που βρίσκονται σε κίνδυνο κάθε χρόνο είναι 450 – 500 και από αυτά κινδυνεύουν να γεννηθούν 150 παιδιά με Μεσογειακή Αναιμία αν δεν ακολουθήσει προγεννητικός έλεγχος.

Αυτός ο αριθμός είναι μικρότερος από τα προηγούμενα χρόνια λόγω της μεγάλης υπογεννητικότητας που παρατηρείται στην Ελλάδα της τελευταίας δεκαετίας.

Η Προγεννητική Διάγνωση από το 1977 μέχρι το 1983 διεξαγόταν με βιοσύνθεση αιμοσφαιρίνης από αίμα του εμβρύου την 24^η εβδομάδα της κύησης. Από το 1983 η Προγεννητική Διάγνωση άρχισε να γίνεται στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης με μελέτη των πολυμορφικών θέσεων, περιοριστικών ενζύμων στο DNA από χοριακές λάχνες ή από αμνιακά κύτταρα.

Η μέθοδος αυτή αντικαταστάθηκε το 1989 από την αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης (PCR) και την άμεση ανίχνευση ήδη γνωστών μεταλλαγών με χρήση ειδικών συντιθεμένων ολιγονουκλεοτιδίων. Η χρησιμοποίηση της PCR κάνει δυνατή την άμεση αναγνώριση των

μεταλλαγών της β-M.A. και των άλλων αιμοσφαιρινοπαθειών με τεχνική διαδικασία απλή, σύντομη και ευαίσθητη. Τελευταία εμφανίζονται τεχνικές με χρήση μη ραδιενεργών ουσιών, όπως ανίχνευση μεταλλαγών με ανάλυση αλληλουχίας βάσεων.

Σημαντικό είναι ότι έχει γίνει αποδεκτός ο Προγεννητικός Έλεγχος από τους ενδιαφερόμενους όπως φαίνονται από το ότι αξιόλογος αριθμός γυναικών προσέρχεται περισσότερες από μία φορές για Προγεννητικό Έλεγχο.

Επίσης γυναίκες που είχαν κάνει στο παρελθόν Προγεννητικό Έλεγχο και είχαν ομόζυγο έμβρυο επαναλαμβάνουν τον Προγεννητικό Έλεγχο για την απόκτηση δεύτερου υγιούς παιδιού.

Από το 1977 μέχρι σήμερα έχουν γίνει 11.000 Προγεννητικοί Έλεγχοι.

Από έρευνα που αφορά την συλλογή πληροφοριών για τον ακριβή αριθμό των νέων περιπτώσεων παιδιών με νόσο, συνάγεται το συμπέρασμα ότι ο μέσος αριθμός των νέων ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία τα τελευταία 8 χρόνια δεν ξεπερνούν τα 5 παιδιά τον χρόνο.

Η Κεντρική Μονάδα Προγεννητικού Ελέγχου με το εξειδικευμένο επιστημονικό προσωπικό και τον εξοπλισμό που διαθέτει, μπορεί να καλύπτει τις ανάγκες όλης της χώρας μας.

Το Εθνικό Πρόγραμμα Πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας, όπως εφαρμόζεται σήμερα, μπορεί να χαρακτηριστεί ως επιτυχές, έχει όμως ανάγκη βελτίωσης, στήριξης και αποφυγής εφησυχασμού. Πρέπει να υπάρχει ενίσχυση και ισχυροποίηση των Μονάδων Πρόληψης σε υλικοτεχνική υποδομή και προσωπικό.

Το Κέντρο Μεσογειακής Αναιμίας, το οποίο είναι και το Κέντρο Αναφοράς της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας πρέπει να παίζει τον πρωτεύοντα και επιτελικό ρόλο στην προσπάθεια αναβάθμισης του όλου συστήματος (μεταφορά και χρήση νέων τεχνολογιών, εκπαίδευση του προσωπικού κ.λ.π.). Απαραίτητη είναι η ένταξη σε Εθνικό Πρόγραμμα Ελέγχου Ποιότητας όλων των Μονάδων Πρόληψης και όλων των Αιματολογικών Εργαστηρίων Αναιμίας.

Η συμμετοχή του ιδιωτικού Τομέα στον Τομέα της Πρόληψης και του Προγεννητικού Ελέγχου (των Ιδιωτικών Διαγνωστικών Κέντρων ή Εργαστηρίων και Μαιευτηρίων) θα πρέπει να ενταχθεί σε ένα κοινό Πρόγραμμα Κεντρικού Ελέγχου, των τεχνικών μεθοδολογιών και επιστημονικών προδιαγραφών, όμοιο με αυτό του Δημόσιου Τομέα και το Κέντρο Αναφοράς μπορεί να συμβάλλει αποτελεσματικά σε όλα αυτά.¹⁹

7.2.2. Προληπτικά προγράμματα για τη Μ.Α. στην Ελλάδα

Πανεπιστημιακά Ιδρύματα έχουν διαδραματίσει τον βασικότερο ρόλο στη φάση του σχεδιασμού πρόληψης έχοντας κάνει εμπειριστατωμένη έκθεση στα προβλήματα που προκαλεί η Μ.Α. Επίσης με τη βοήθεια της τεχνολογίας στα ιατρικά εργαστήρια έχουν απλοποιηθεί και

τυποποιηθεί οι τεχνικές διάγνωσης και εντοπισμού των φορέων της Μ.Α, όπως συμβαίνει με την τεχνική της αμνιοκέντησης, που αποτελεί το κυριότερο διαγνωστικό μέσο στον προγεννητικό έλεγχο.

Εκτός από την αρωγή της επιστήμης στην πρόληψη της Μ.Α. στην Ελλάδα έχουν γίνει βήματα μεγαλύτερα ή μικρότερα και από το Υπουργείο Παιδείας, τα Μ.Μ.Ε., τα Νοσοκομεία κ.λ.π. Συγκεκριμένα αναφέρουμε ότι:

1) Το μεγάλο κεφάλαιο της θαλασσαιμίας περιλαμβάνεται στο βιβλίο βιολογίας που χρησιμοποιείται στην δευτεροβάθμια εκπαίδευση. Όμως η ενημέρωση στα σχολεία της πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας εκπαίδευσης στην ανώτερη και ανώτατη εκπαίδευση σε μεγάλο βαθμό εξαρτάται από την προσωπική ευαισθησία και ενδιαφέρον του διδακτικού προσωπικού, αλλά και από τις γνώσεις τους σχετικά με τη Μ.Α. Γι' αυτό απαιτείται να γίνουν ακόμα πολλά, όσον αφορά την πρόληψη της νόσου μέσω των σχολείων και των σχολών.

2) Τα Μέσα Μαζικής Ενημέρωσης συχνά παρουσιάζουν συνεντεύξεις ή δίνουν πληροφορίες που αφορούν ιατρικά θέματα και κυρίως αυτά που σχετίζονται με τις κληρονομικές ασθένειες που μεταδίδονται μέσω του αίματος.

3) Με το πέρασμα των χρόνων τα προληπτικά μέτρα για την Μ.Α. έχουν γίνει πολύ σημαντικά, μέχρι απαραίτητα. Ο φόβος των ειδικών για την Μ.Α. σαν ασθένεια με τεράστιες κοινωνικές διαστάσεις, σταδιακά εξαφανίστηκε σαν αποτέλεσμα της σημαντικής μείωσης του ετήσιου αριθμού των νεογέννητων και βρεφών με Μ.Α. Εξάλλου η εντατική και επισταμένη ιατρική παρακολούθηση και συντηρητική θεραπεία των νεαρών ασθενών έχει προλάβει την εμφάνιση δυσμορφιών των οστών και ελλιπούς σωματικής ανάπτυξης που είχε ως αποτέλεσμα μέχρι πρόσφατα το κοντό ανάστημα. Τώρα οι νεαροί ενήλικες αναπτύσσονται κανονικά και φυσιολογικά σε σημείο να μην ξεχωρίζουν σαν κάτι το διαφορετικό από την υπόλοιπη κοινωνία.

4) Τα posters και τα φυλλάδια ευρείας ενημέρωσης σχετικά με τη Μ.Α εξακολουθούν να αποτελούν ένα κύριο μέσο ενημέρωσης του κοινού, αλλά για κάποιους τελείως ανεξήγητους οικονομικούς λόγους δεν είναι δυστυχώς πάντοτε διαθέσιμα.

5) Από την άλλη πλευρά, όμως, οι ιατροί και κυρίως οι μαιευτήρες έχουν συνεισφέρει τα μέγιστα στη μείωση της νόσου επειδή συστήνουν στις έγκυες γυναίκες να ελεγχθούν για το αν είναι φορείς ή όχι της Μ.Α. Αυτά τα tests για τον έλεγχο της Μ.Α. διενεργούνται εντελώς δωρεάν στα κέντρα ελέγχου για Μ.Α. που αποτελούν συνήθως παράρτημα των αιματολογικών εργαστηρίων ή των μονάδων μετάγγισης των περιφερειακών νοσοκομείων. Υπάρχουν περίπου 20 τέτοιου είδους εργαστήρια, που καλύπτουν ικανοποιητικά τις ανάγκες της χώρας.

6) Τα tests για ανεύρεση των φορέων της Μ.Α. πραγματοποιούνται και από το στρατό (τα αποτελέσματα όμως δεν ακολουθούνται από την αναλόγως συμβουλευτική υποστήριξη και

κάλυψη) αλλά και από ιδιωτικά μικροβιολογικά εργαστήρια (τα οποία όμως δεν υπάρχει η δυνατότητα να ελεγχθούν για την ακρίβεια των αποτελεσμάτων τους σαν επακόλουθο πάνω από 12 παιδιά να έχουν γεννηθεί με Μ.Α. παρόλο που τα αποτελέσματα των εργαστηρίων που δοθηκαν στους μέλλοντες γονείς ήταν αρνητικά).

Η όλη αυτή προσπάθεια της πρόληψης δεν προχωράει πάντα ομαλά και πολλά διοικητικά προβλήματα συχνά παρακωλύουν ή και αποθαρρύνουν τις προσπάθειες του προσωπικού για πρόληψη. Έχουν προταθεί από τις αρχές και ομάδες επιστημών πολλές φορές, τα tests για ανεύρεση των φορέων της Μ.Α. να γίνουν υποχρεωτικά. Όμως έχουν πάντα θεωρηθεί αντισυνταγματικά και επιπλέον δεν μπορούν να διατεθούν γενικά σ' όλο τον πληθυσμό.

7) Στις οργανωμένες μονάδες των νοσοκομείων, όταν και οι δύο σύντροφοι ή σύζυγοι βρεθούν να είναι ετερόζυγοι ως προς τη Μ.Α, τότε τους συνιστάται να συζητήσουν την περίπτωση με την εκπαιδευμένη και ειδικευμένη Κοινωνική Λειτουργό και τους προσφέρεται επίσης η δυνατότητα του προγεννητικού ελέγχου. Αυτό βέβαια αποτελεί τον κανόνα. Οι εξαιρέσεις είναι σπάνιες και οφείλονται συνήθως σε λόγους θρησκευτικούς ή λόγους παραπληροφόρησης ή παντελούς έλλειψης πληροφόρησης. Ο συνολικός αριθμός των περιπτώσεων που έχουν μέχρι τώρα εξετασθεί υπερβαίνει τις 5.000, ο μέσος ετήσιος αριθμός των εξετασθέντων ζευγαριών είναι περίπου 500 και έτσι καλύπτονται οι ανάγκες της χώρας (σχεδόν 100.000 γεννήσεις κάθε χρόνο, 500 με 600 απ' αυτές βρίσκονται σε κίνδυνο να εμφανίσουν κάποια κληρονομική αιμοσφαιρινοπάθεια).

8) Με το πέρας των χρόνων η εξέταση δείγματος εμβρυϊκού αίματος την 20^η εβδομάδα της εγκυμοσύνης έχει αντικατασταθεί με εξέταση της χοριακής γοναδοτροπίνης την 10^η εβδομάδα προς μεγάλη ανακούφιση των εγκύων που υποβάλλονται στη διαδικασία και έτσι έχουν τη δυνατότητα να προχωρήσουν στην επιβεβλημένη έκτρωση όταν τα αποτελέσματα δεν είναι επιθυμητά. Οι εξετάσεις αυτές γίνονται δωρεάν σ' όλες τις γυναίκες που τους έχει απαιτηθεί.

Το εθνικό πρόγραμμα της πρόληψης της Μ.Α. άρχισε να επιφέρει αποτελέσματα στις αρχές του '70 σαν αποτέλεσμα της συνεργασίας των ερευνητών και υπεύθυνων σε θέματα Υγείας.

8) Ο προγεννητικός έλεγχος ξεκίνησε το 1977. Σήμερα ολόκληρο το πρόγραμμα αυτό αποτελεί ένα ξεχωριστό οργανισμό που υποστηρίζεται από το κράτος. Όταν επεξεργαζόμαστε τις διαφορετικές λεπτομέρειες και από τα στοιχεία που διαθέτουμε προκύπτει ότι το σύστημα είναι πολύ μακριά από την ιδανική μορφή και επιζητά εναγωνίως να βρεθεί λύση άμεση για

πολλά οργανωτικά, οικονομικά, διοικητικά προσωπικά και τεχνικά προβλήματα που προκύπτουν κατά την εφαρμογή του προγράμματος πρόληψης της Μ.Α. στην Ελλάδα.

Αλλά από την άλλη πλευρά δεν χωράει αμφιβολία ότι το υπάρχον σύστημα πρόληψης, έστω με τη μορφή που παρουσιάζεται σήμερα και τα μειονεκτήματά του, έχει αποδειχθεί πολύ αποτελεσματικό με την έννοια ότι έχει σημαντικά μειώσει τον αριθμό των νεογέννητων και βρεφών με Μ.Α. και έχει επιτρέψει σε πολλά ζευγάρια που διαφορετικά θα ζούσαν δυστυχισμένα και χωρίς παιδιά, να αποκτήσουν 1 ή περισσότερα υγιή παιδιά.³¹

7.3. ΑΝΕΥΡΕΣΗ ΚΑΙ ΤΑΥΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΦΟΡΕΩΝ

Η πρόληψη της Μ.Α μπορεί να γίνει εύκολα, αρκεί να εξετάζονται όλοι οι γονείς που πρόκειται να αποκτήσουν παιδί (ακόμα και αν έχουν ήδη και άλλα γερά παιδιά). Το στίγμα της Μ.Α. είναι κληρονομικό και για να το έχει κάποιος το έχει κληρονομήσει από τους γονείς του, από τους οποίους σίγουρα θα το έχει ο ένας τουλάχιστον και το έχει από τη γέννησή του και για πάντα. Παρ' ότι πρόκειται για ένα χαρακτηριστικό που «μένει» μέσα στην οικογένεια και για όλη τη διάρκεια της ζωής, εντούτοις δεν φαίνεται από κανένα εξωτερικό χαρακτηριστικό ούτε δημιουργεί κάποιο πρόβλημα υγείας στον φορέα η ετεροζυγώτη της Μ.Αναιμίας.

7.3.1. Που μπορεί κάποιος να εξεταστεί και ποιες είναι αυτές οι εξετάσεις

- Κάποιος μπορεί να αποταθεί μόνο σε ειδικά αιματολογικά εργαστήρια (Μονάδες πρόληψης Μ.Α.) και με ειδικές εξετάσεις αίματος μαθαίνει με ασφάλεια κάποιος –α αν είναι φορέας της μεσογειακής αναιμίας.
- Η εξέταση γίνεται δωρεάν. Τα αποτελέσματα και οι κατάλληλες εξηγήσεις θα δίνονται στους ενδιαφερόμενους προσωπικά από υπεύθυνα άτομα, με φροντίδα της μονάδας πρόληψης Μεσογειακής αναιμίας δέκα ημέρες μετά την αιμοληψία.
- Για τη διάγνωση των φορέων απαιτείται μια σειρά ειδικών αιματολογικών εξετάσεων. Επειδή η αιματολογική εικόνα των φορέων παρουσιάζει ετερογένεια η αξιολόγηση των εξετάσεων είναι ένα ευαίσθητο σημείο και πρέπει να γίνεται από ειδικά εκπαιδευμένο προσωπικό. Εκτός από την εξέταση για τη Μεσογειακή αναιμία τα άτομα εξετάζονται και για άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες. Η παροχή γενετικών συμβουλών από εξιδικευμένο προσωπικό αποτελεί μέρος της διαδικασίας για την αντιμετώπιση της Μεσογειακής αναιμίας και των άλλων αιμοσφαιρινοπαθειών.
- Η διαδικασία της διάγνωσης των ετεροζυγωτών πρέπει να γίνει από όλους όσους ασχολούνται με τη διάγνωση της Μεσογειακής αναιμίας και των άλλων αιμοσφαιρινοπαθειών βάσει ενός σταθερού σχήματος, που περιλαμβάνει μια ομάδα αιματολογικών και βιοχημικών εξετάσεων βάσει των οποίων θα αποκλειστεί ή θα επιβεβαιωθεί η παρουσία της Μεσογειακής αναιμίας ή κάποιας άλλης αιμοσφαιρινοπάθειας.
- Η ομάδα των εξετάσεων αυτών περιλαμβάνει την γενική αίματος (προσδιορισμός: αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη, ερυθρών, των ερυθροκυτταρικών δεικτών MCH, MCV, MCHC, RDW) τη μορφολογία των ερυθρών, την ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης, ή το

διαχωρισμό των κλασμάτων της αιμοσφαιρίνης με χρήση υψηλής πίεσης υγρής χρωματογραφίας, τη μέτρηση των κλασμάτων της αιμοσφαιρίνης και τον ποσοτικό προσδιορισμό της αιμοσφαιρίνης A2 και της αιμοσφαιρίνης F και τέλος τον αποκλεισμό σιδηροπενίας, όπου απαιτείται με μέτρηση του σιδήρου ορού και της φερριτίνης ορού. Δυστυχώς δεν υπάρχει απλή διαδικασία για τον αποκλεισμό των σιωπηλών φορέων. Ενδείξεις για την παρουσία του σιωπηλού γόνου αποελούν οι οριακοί ερυθροκυτταρικοί δείκτες και η οριακή τιμή της αιμοσφαιρίνης A2.

- Η παρουσία της α-M.A. περιπλέκει τη διάγνωση των φορέων. Η διάγνωση της α-M.A. υποδηλώνεται από την αιματολογική εικόνα, την παρουσία εγκλείστων αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά και επιβεβαιώνεται με τη βιοσύνθεση της αιμοσφαιρίνης, ή τη μελέτη του DNA.
- Για την επιτυχή διάγνωση είναι εξίσου σημαντική η συνεχής εφαρμογή του ποιοτικού ελέγχου σε όλες τις χρησιμοποιούμενες τεχνικές.
- Με εκτίμηση της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων των φορέων μετά από ειδική χρώση, αποκαλύπτονται στο μικροσκόπιο μικρά, ωχρά, με κάποιο βαθμό ποικιλομορφίας.
- Ποτέ, όποιος έχει το στίγμα της Μεσογειακής Αναιμίας δεν πρόκειται να συναντήσει κανένα πρόβλημα από αυτό.
- Κανένα πρόβλημα υγείας δεν εμφανίζεται σε έγκυους, φορείς της Μεσογειακής Αναιμίας, είτε στα κυοφορούμενα έμβρυα από το στίγμα της Μεσογειακής Αναιμίας.
- Ούτε κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας μπορεί να εμφανιστεί κάποιο πρόβλημα στην υγεία ή στην ανάπτυξη παιδιών με στίγμα Μεσογειακής Αναιμίας.
- Το φύλο (άντρας ή γυναίκα φορέας Μεσογειακής Αναιμίας) δεν παίζει κανένα ρόλο στην κληρονομική μεταβίβαση του στίγματος της Μεσογειακής Αναιμίας. Δηλαδή από τον πατέρα ή την μητέρα μπορεί να κληρονομηθεί το ίδιο καλά το στίγμα της Μεσογειακής Αναιμίας από το αγόρι τους ή το κορίτσι τους.
- Το στίγμα της Μεσογειακής Αναιμίας δεν είναι σε καμία περίπτωση κολλητικό. Ο μόνος τρόπος της μεταβίβασης του στίγματος είναι κληρονομικός, δηλ. από γονείς σε παιδιά.
- Ο φορέας της Μεσογειακής Αναιμίας μπορεί κάλλιστα να είναι αιμοδότης, αρκεί να το επιτρέπει τη φυσική του κατάσταση.
- Ο ειδικός αιματολογικός έλεγχος για τη Μεσογειακή Αναιμία αρκεί να γίνεται μια φορά στη ζωή μας όπως άλλωστε και για την ομάδα αίματος.

- Δεν υπάρχει καμία σχέση ανάμεσα στον φορέα του AIDS και στον φορέα της Μεσογειακής Αναιμίας. Γιατί ενώ ο φορέας του AIDS κινδυνεύει να νοσήσει από AIDS, ο φορέας της Μεσογειακής Αναιμίας είναι αδύνατο να νοσήσει από μεσογειακή αναιμία.
- Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς της β-Μεσογειακής Αναιμίας ΜΟΝΟ ΤΟΤΕ υπάρχει η ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ να γεννηθεί παιδί άρρωστο από Μεσογειακή Αναιμία.
- Όταν ο ΕΝΑΣ ΜΟΝΟ γονιός (μητέρα είτε πατέρα) έχει το στίγμα της β- Μεσογειακής Αναιμίας είναι ΑΔΥΝΑΤΟ να γεννηθεί άρρωστο παιδί. Εδώ είναι πιθανό να γεννηθεί κάποιο παιδί φορέας β- Μεσογειακής Αναιμίας, αλλά ποτέ άρρωστο παιδί.
- Φυσικό είναι ότι είναι επίσης ΑΔΥΝΑΤΟ να γεννηθεί άρρωστο ή παιδί με στίγμα Μεσογειακής Αναιμίας από γονείς που δεν είναι φορείς της Μεσογειακής Αναιμίας.
- Θα πρέπει όμως να θυμηθούμε ότι, όταν λέμε χωρίς στίγμα β-Μ.Α. εννοούμε ότι έχει γίνει ο ειδικός αιματολογικός έλεγχος για Μεσογειακή Αναιμία και όχι ότι ο γονιός είναι υγιής. Όλοι μα όλοι οι γονείς των άρρωστων από Μεσογειακή Αναιμία παιδιών είναι γεροί, υγιέστατοι, και απέκτησαν το άρρωστο παιδί επειδή δεν έμαθαν για τον κίνδυνο της γέννησης άρρωστου από Μεσογειακή Αναιμία παιδιού.
- Η μόνη δυνατότητα για να μην γεννηθεί άρρωστο από Μ.Α. παιδί, αφού και οι δύο γονείς θα έχουν το στίγμα της β-Μ.Α., είναι ο ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ για Μ.Α. ΟΛΩΝ των παιδιών.

7.3.2. Τι γίνεται όταν βρεθεί ένα ζευγάρι που και οι δύο είναι φορείς της β-Μ.Α.

Όταν μετά τον αιματολογικό έλεγχο για Μεσογειακή Αναιμία βρεθεί ένα ζευγάρι (που είτε έχει άλλα γερά παιδιά, είτε όχι) φορέων β- Μεσογειακής Αναιμίας τότε δεν τους απαγορεύεται να γεννήσουν παιδί, ούτε προτείνεται κάποιος άλλος τρόπος.

Το ΜΟΝΟ που γίνεται είναι κάποιες ειδικές εξετάσεις (όταν η εγκυμοσύνη δεν έχει ξεπεράσει τον 5^ο της μήνα), οι οποίες λέγονται «Προγεννητική διάγνωση Μεσογειακής Αναιμίας» και με ασφάλεια ενημερώνεται το ζευγάρι για την υγεία του κυοφορούμενου εμβρύου.

Πρέπει δηλ. αφότου ένα ζευγάρι μάθει ότι κινδυνεύει να αποκτήσει άρρωστο από Μεσογειακή Αναιμία παιδί να ελέγχει με την «Προγεννητική διάγνωση της Μεσογειακής Αναιμίας» κάθε νέο κυοφορούμενο έμβρυο.

Το ζήτημα, λοιπόν, της πρόληψης της Μεσογειακής Αναιμίας είναι «να εξαφανίσει από προσώπου γης» το στίγμα της Μεσογειακής Αναιμίας, ώστε να μην γεννιούνται φορείς ή ετεροζυγώτες της Μεσογειακής Αναιμίας, αλλά να ενημερώνει με ευκολία και ασφάλεια όλα τα

ζευγάρια (παλιά ή καινούρια) για την υγεία ή όχι των καινούριων παιδιών ώστε να μην ξαναγεννηθούν ΑΡΡΩΣΤΑ από ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ παιδιά.

Συνείδηση, λοιπόν, πρέπει να γίνει σε όλους ότι είναι ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΟ να ελέγχονται για Μεσογειακή Αναιμία όλοι οι γονείς νέων παιδιών, ώστε να ΜΗΝ ΓΕΝΝΗΘΟΥΝ καινούρια άρρωστα από Μεσογειακή Αναιμία παιδιά.

Το κάθε ζευγάρι (κι ας έχει ήδη γερά παιδιά) πρέπει να ελεγχθεί για Μ.Α.

Ετερόζυγη α-Μεσογειακή Αναιμία

Για την γέννηση των άρρωστων από Μεσογειακή Αναιμία παιδιών υπεύθυνη είναι η κληρονομική ιδιομορφία που την είπαμε «στίγμα β- Μεσογειακής Αναιμίας» και που έχουμε μιλήσει γι' αυτήν.

Υπάρχει όμως μια άλλη αντίστοιχη κληρονομική ιδιομορφία που λέγεται α- Μεσογειακή Αναιμία και αυτή που την έχουν λέγονται φορείς ή ετεροζυγώτες της α- Μεσογειακής Αναιμίας.

Τα δύο στίγματα (α και β- Μεσογειακής Αναιμίας) είναι ολόϊδια τόσο στον τρόπο που μεταβιβάζονται (κληρονομικά) όσο στις επιπτώσεις που επιφέρουν στην υγεία (ουσιαστικά καμία), καθώς και στον τρόπο διάγνωσής τους (στις Μονάδες Πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας). Έχουν όμως μια τεράστια ΔΙΑΦΟΡΑ. Ο φορέας της α- Μεσογειακής Αναιμίας είναι ΑΔΥΝΑΤΟ να αποκτήσει άρρωστο από Μεσογειακή Αναιμία παιδί. Όταν δηλ. ένας φορέας α- Μεσογειακής Αναιμίας κάνει παιδιά είτε με φορέα α- Μεσογειακής Αναιμίας είτε με φορέας β- Μεσογειακής Αναιμίας, δεν υπάρχει καμία πιθανότητα να γεννηθεί κάποιο από τα παιδιά τους άρρωστο από Μεσογειακή Αναιμία.³⁰

7.4. ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η προγεννητική διάγνωση της Μεσογειακής Αναιμίας και των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων έχει γίνει αποδεκτή σήμερα ως η μόνη λύση για την περιστολή του προβλήματος στο άμεσο μέλλον. Η προγεννητική διάγνωση της β-Μ.Α. στην Ελλάδα άρχισε να εφαρμόζεται το 1977. Οι πρώτες διαγνώσεις πραγματοποιήθηκαν με εξέταση εμβρυϊκού αίματος (22^η – 23^η εβδομάδα). Αργότερα χρησιμοποιήθηκαν κύτταρα, ενώ σήμερα έχουν καθιερωθεί οι χοριακές λάχνες για τη μελέτη του εμβρυϊκού DNA. (12^η εβδομάδα).¹⁶

Οι μέλλοντες γονείς που προβληματίζονται αν θα πρέπει να αποφασίσουν μια τέτοια εξέταση χρειάζονται πληροφόρηση που θα τους επιτρέψει να κατανοήσουν την πραγματική τους κατάσταση και να δώσουν ή όχι τη συγκατάθεσή τους. Επιπροσθέτως, το έμπειρο προσωπικό του προγράμματος προγεννητικής διάγνωσης (γιατρός, σύμβουλος Γενετικής) πρέπει να εκτιμήσει την κατάσταση, να υπολογίσει τον γενετικό κίνδυνο και να δει αν υπάρχει κίνδυνος και για άλλο γενετικό νόσημα (για παράδειγμα, πιθανός κίνδυνος νόσου Tay – Sachs σε έμβρυο ζεύγους Εβραίων Ασκενάζι, στους οποίους συστήνεται προγεννητική διάγνωση λόγω προχωρημένης ηλικίας της μητέρας). Η εθνική προέλευση ή το οικογενειακό ιστορικό μπορεί να υποδεικνύουν τον εκ των προτέρων έλεγχο του εάν οι γονείς είναι φορείς.

Η προκαταρκτική γενετική καθοδήγηση των υποψήφιων για προγεννητική διάγνωση εστιάζεται συνήθως στα ακόλουθα σημεία: στον κίνδυνο να είναι το έμβρυο προσβεβλημένο · στη φύση και στις πιθανές συνέπειες του συγκεκριμένου προβλήματος · στους κινδύνους και τους περιορισμούς της μεθόδου που θα χρησιμοποιηθεί · στον χρόνο που απαιτείται μέχρι να δοθεί απάντηση · και στην ενδεχόμενη ανάγκη επανάληψης της διαδικασίας, εάν αποτύχει η προσπάθεια ή είναι ασαφή τα αποτελέσματα. Οι γονείς πρέπει να ενημερώνονται για το ενδεχόμενο τα αποτελέσματα να είναι δυσερμήνευτα, ότι μπορεί να απαιτούνται περαιτέρω αναλύσεις και συμβουλές και ότι, ακόμη και τότε, τα αποτελέσματα δεν είναι κατ' ανάγκην οριστικά. Τελικά, αν και η μεγάλη πλειονότητα των προγεννητικών διαγνώσεων πιστοποιεί απλώς την καλή υγεία του εμβρύου, οι γονείς θα πρέπει σε μερικές περιπτώσεις να αποφασίσουν αν θα διακόψουν την εγκυμοσύνη, και ο διαθέσιμος χρόνος για την απόφαση αυτή είναι περιορισμένος.

Πάρα πολλά νοσήματα είναι ακόμη αδύνατον να διαγνωσθούν προγεννητικά, όμως πολλά άλλα, συμπεριλαμβανομένων και κάποιων ιδιαίτερα σημαντικών, ανήκουν πλέον στην κατηγορία των διαγνώσιμων νοσημάτων και ο κατάλογος αυτός αυξάνεται συνεχώς. Η ενημέρωση για τις ταχύτατες αλλαγές και η παροχή πληροφοριών για τις τρέχουσες δυνατότητες

του προγεννητικού ελέγχου είναι μία από τις κύριες συνεισφορές των κλινικών Γενετικής στην άσκηση της Ιατρικής.

Η προγεννητική διάγνωση είναι ένας τομέας που χαρακτηρίζεται από μεγάλη ρευστότητα, τροφοδοτούμενος συνεχώς με νέες γνώσεις και νέες τεχνικές · συνεπώς, κάθε προσπάθεια καταγραφής των δεδομένων που ισχύουν αποδεικνύεται σύντομα ξεπερασμένη. Οι γιατροί χρειάζεται να είναι ενημερωμένοι για το ενδεχόμενο αλλαγών και να έχουν συνειδητοποιήσει τη σημασία της ενημέρωσής τους στα νεότερα επιστημονικά δεδομένα, μέσω προγραμματών προγεννητικής διάγνωσης ή μέσω των κλινικών Γενετικής. Αντίστοιχα, οι κλινικές Γενετικής θα πρέπει να αναλάβουν την ευθύνη της ενημέρωσης, τόσο της δικής τους όσο και των άλλων γιατρών. Οι οικογένειες που έχουν ίσως χρησιμοποιήσει την προγεννητική διάγνωση θα πρέπει να ξέρουν πόσο σημαντικό είναι να γνωρίζουν και τις τελευταίες κατακτήσεις της επιστήμης πριν ξεκινήσουν μια εγκυμοσύνη ή πριν λάβουν κάποια μη αναστρέψιμη απόφαση να μην τεκνοποιήσουν. Πολλά ζευγάρια που διατρέχουν κίνδυνο να γεννήσουν παιδιά με σοβαρή γενετική διαταραχή απέκτησαν τελικά παιδιά υγιή με τη βοήθεια της προγεννητικής διάγνωσης.³²

Σήμερα, αν κατατάξει κανείς όλο το σύστημα της προγεννητικής διάγνωσης στον Ελληνικό χώρο, θα διαπιστώσει ότι αυτό απέχει πολύ από ένα ιδανικό σύστημα, που να επιτρέπει σε ζευγάρια ετεροζυγώτες β- Μεσογειακής Αναιμίας ή δρεπανοκυτταρικής αναιμίας να αποκτήσουν υγιή παιδιά. Διάφορα οργανωτικά, οικονομικά, διοικητικά, προσωπικά και τεχνικά προβλήματα ευθύνονται για την κατάσταση αυτή.

Από την άλλη πλευρά όμως δεν υπάρχει καμία αμφιβολία ότι υπό την παρούσα μορφή που έχει αποδειχθεί εξαιρετικά αποτελεσματικό, με την έννοια ότι έχει μειώσει αξιοσημείωτα τον αριθμό των νεογέννητων με Μεσογειακή Αναιμία και έχει επιτρέψει σε ζευγάρια φορείς β- Μεσογειακής Αναιμίας να χαρούν ένα ή περισσότερα υγιή παιδιά, τα οποία σε διαφορετική περίπτωση θα ζούσαν μια δυστυχισμένη χωρίς παιδιά ζωή. Να σημειωθεί εδώ ότι η αποτελεσματικότητα του ελληνικού προγράμματος είναι μοναδική, αν φανταστεί κανείς ότι αυτό περιλαμβάνει ένα ολόκληρο έθνος, με πληθυσμό ευρέως διασκορπισμένο σε ορεινές και νησιώτικες περιοχές.

Στο εργαστήριο Υγείας της Μητέρας της Μαιευτικής και Γυναικολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, η προγεννητική διάγνωση άρχισε το 1994 και μέχρι σήμερα έχουν ολοκληρωθεί 54 περιπτώσεις ζευγαριών από την περιοχή της Ηπείρου.

Πάντως, είναι απαραίτητο η προγεννητική διάγνωση να ολοκληρώνεται στο συντομότερο δυνατό χρονικό διάστημα, ώστε στις περιπτώσεις θετικού αποτελέσματος η διακοπή της κύησης να γίνεται όσο το δυνατόν συντομότερα και να αποφεύγεται η διακοπή σε

προχωρημένο στάδιο, πράγμα που είναι εξαιρετικά επώδυνο για πολλές έγκυες, οι οποίες συχνά αναστέλλουν κάθε προσπάθεια για μια νέα εγκυμοσύνη.¹⁶

7.4.1. Ενδείξεις εφαρμογής προγεννητικού ελέγχου

1. Ηλικία της μητέρας
2. Όταν οι γονείς είναι φορείς χρωμοσωμακών ανωμαλιών
3. Όταν υπάρχει προηγούμενο παιδί στην οικογένεια με κληρονομική χρωμοσωμακή ανωμαλία.
4. Όταν υπάρχει προηγούμενο παιδί με διαγνωσμένη χ-φυλοσύνδετη διαταραχή υπολειπόμενου χαρακτήρα.
5. Όταν υπάρχει προηγούμενο παιδί με συγγενή διαταραχή του μεταβολισμού.
6. Όταν οι γονείς είναι γνωστοί φορείς διαταραχών που είναι ανιχνεύσιμες ενδομήτρια.
7. Όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό με ανοιχτές βλάβες του Κ.Ν.Σ.

7.4.2. Μέθοδοι προγεννητικού ελέγχου

α) Αμνιοκέντηση: Αμνιοκέντηση ονομάζεται η διαδικασία της διακοιλιακής λήψης δείγματος αμνιακού υγρού με σύριγγα. Το αμνιακό υγρό περιέχει κύτταρα εμβρυϊκής προέλευσης, τα οποία μπορούν να καλλιεργηθούν για διαγνωστικό έλεγχο. Η υπερηχογραφία διευκολύνει τη διαδικασία με την εκ των προτέρων επιβεβαίωση της ηλικίας κύησης και την περιγραφή της θέσης του εμβρύου και του πλακούντα. Η αμνιοκέντηση γίνεται συνήθως σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου, γύρω στη δέκατη έκτη εβδομάδα μετά την τελευταία έμμηνο ρύση· λόγω των βελτιώσεων της υπερηχογραφίας, όμως, η διαδικασία μπορεί τώρα να γίνει σε πολύ πιο πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης.

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την αμνιοκέντηση είναι σχετικά μικρές. Υπάρχει ένας μικρός κίνδυνος, συμπεριλαμβανομένης της αποβολής, που υπολογίζεται σε 0,5% περίπου. Η μόλυνση της μητέρας αποτελεί σπάνια επιπλοκή. Για να προληφθεί η ανοσοποίηση Rh της μητέρας, χορηγείται πάντοτε ανοσοσφαιρίνη Rh στις Rh – αρνητικές γυναίκες. Πολλές μητέρες εκφράζουν ανησυχίες για τον πιθανό τραυματισμό του εμβρύου από τη βελόνα, αλλά σοβαρές βλάβες που οφείλονται αποκλειστικά στην βελόνα είναι εξαιρετικά σπάνιες.

β) Δειγματοληψία χοριακών λαχνών: Όσον αφορά την εμβρυολογική εξέλιξη των χοριακών λαχνών, μία σύντομη ανασκόπηση της αρχικής εξέλιξης των χοριακών λαχνών θα βοηθούσε στην κατανόηση ορισμένων από τα προβλήματα της τεχνικής των χοριακών λαχνών. Οι χοριακές λάχνες προέρχονται από την τροφοβλάστη, το εξωεμβρυϊκό τμήμα της

βλαστοκύστης. Κατά την εμφύτευση, η τροφοβλάστη διαφοροποιείται σε κυτταροτροφοβλάστη και συγκυτιοτροφοβλάστη. Η συγκυτιοτροφοβλάστη καταλαμβάνει το μητρικό τοίχωμα και ενδεχομένως σχηματίζει διάκενα στα οποία αποθηκεύεται μητρικό αίμα. Κατά το τέλος της δεύτερης εβδομάδας, σχηματίζονται οι **πρωταρχικές χοριακές λάχνες** ως εκβλαστήσεις της κυτταροτροφοβλάστης που προεκβάλλονται στη συγκυτιοτροφοβλάστη. Οι λάχνες αρχίζουν σε λίγο να διακλαδίζονται και το μεσέγχυμα αυξάνεται ούτως ώστε να σχηματίσει έναν πυρήνα · ο σχηματισμός του πυρήνα χαρακτηρίζει τις **δευτερογενείς λάχνες**. Δίκτυα τριχοειδών αγγείων αναπτύσσονται στον μεσεγχυματικό πυρήνα και η κυκλοφορία αρχίζει · τότε έχουμε **τριτογενείς λάχνες**. Οι τριτογενείς λάχνες διακλαδίζονται αφειδώς και κατά το τέλος της όγδοης εβδομάδας καλύπτουν ολόκληρη την επιφάνεια του χοριακού σάκου ως **λαχνωτό χόριο**, αν και τμήμα του χορίου γίνεται στη συνέχεια **λείο ή άλαχνο**, καθώς οι λάχνες σ' αυτή την περιοχή εκφυλίζονται. Οι λάχνες που λαμβάνονται για προγεννητική διάγνωση είναι τριτογενείς, προέρχονται από το λαχνικό χόριο και αποτελούνται από μεσεγχυματικό πυρήνα, κυτταροτροφοβλάστη και ένα εξωτερικό στρώμα συγκυτιοτροφοβλάστης.

Κατά τη CVS αναρροφάται εμβρυϊκός τροφοβλαστικός ιστός από την περιοχή των λαχνών του χορείου, διατραχηλικά ή διακοιλιακά, από την ένατη εβδομάδα της κύησης. Η συχνότητα εμβρυϊκής απώλειας λόγω CVS, όταν το έμβρυο βρίσκεται στην ένατη έως δωδέκατη εβδομάδα της κύησης, είναι 1% περίπου. Αυτή η συχνότητα απώλειας είναι ελαφρά υψηλότερη από την αντίστοιχη για την αμνιοκέντηση, αν και ίσως μειώνεται με την εμπειρία. Η επιτυχία της ανάλυσης των χρωμοσωμάτων φαίνεται ότι είναι σχετικά μικρότερη από αυτήν της αμνιοκέντησης. Μικρό ποσοστό δειγμάτων από CVS αποτυγχάνει ή δίνει αμφίβολα αποτελέσματα, οπότε απαιτείται και αμνιοκέντηση. Και σε αυτήν την περίπτωση, η συχνότητα επιτυχίας βελτιώνεται με την εμπειρία.

Η συχνότητα εφαρμογής της CVS είναι σε πολλά κέντρα ακόμη περιορισμένη. Το κύριο πλεονέκτημά της ε'ναντι της αμνιοκέντησης είναι ότι επιτρέπει να δίνονται τα αποτελέσματα της διάγνωσης σε πρώιμο στάδιο της εγκυμοσύνης, μειώνοντας έτσι την περίοδο αβεβαιότητας και επιτρέποντας τη διακοπή της κύησης, αν επιλεγεί, σε επίπεδο εξωτερικού ιατρείου, κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Το μειονέκτημά της είναι ότι δεν μπορεί να μετρηθεί η α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη του αμνιακού υγρού, η οποία πρέπει να μετρηθεί αργότερα.

γ) Ομφαλοκέντηση: Ομφαλοκέντηση είναι μια διαδικασία λήψης δείγματος εμβρυϊκού αίματος απευθείας από τον ομφάλιο λώρο, με τη βοήθεια υπερήχων. Το δείγμα εμβρυϊκού αίματος απαιτεί καλλιέργεια λίγων μόνο ημερών για να δώσει κύτταρα κατάλληλα για χρωμοσωματική ανάλυση ή αιματολογικές εξετάσεις. Η ομφαλοκέντηση χρησιμοποιείται όταν

χρειαζόμαστε ένα γρήγορο αποτέλεσμα στην περίπτωση κατά την οποία η υπερηχογραφική εξέταση έδειξε κάποια εμβρυϊκή ανωμαλία, όταν η καλλιέργεια κυττάρων αμνιακού υγρού έχει αποτύχει, ή όταν είναι δυνατή η διάγνωση μέσω του DNA για κάποια διαταραχή η οποία εντοπίζεται βιοχημικά είτε από εμβρυϊκό πλάσμα είτε από εμπύρηννα κύτταρα αίματος.

δ) Υπερηχογραφία: Η σάρωση σε πραγματικό χρόνο, η οποία στην τεχνολογία των υπερήχων αποτελεί μεγάλο βήμα προόδου σε σχέση με τη στατική σάρωση, αποκτά ολοένα και μεγαλύτερη σημασία στην προγεννητική διάγνωση για την εκτίμηση της κατάστασης του εμβρύου και την ανίχνευση μορφολογικών ανωμαλιών. Η τεχνική αυτή επιτρέπει τον ακριβή προσδιορισμό της εμβρυϊκής ηλικίας, αναγνωρίζει την πολλαπλή κύηση και επαληθεύει αν το έμβρυο είναι ζωντανό. Επίσης, μπορεί να χρησιμοποιηθεί με μεγάλη αξιοπιστία κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης για την αναγνώριση του φύλου του εμβρύου. Ο εξοπλισμός και οι τεχνικές που χρησιμοποιούνται στην υπερηχογραφία έχουν βελτιωθεί τόσο πολύ ώστε ορισμένες ανωμαλίες σήμερα αναγνωρίζονται αμέσως με υπερηχογράφημα ρουτίνας στις αρχές του δεύτερου τριμήνου, ακόμη και χωρίς οικογενειακό ιστορικό αυξημένου κινδύνου. Η πιθανότητα βλάβης του εμβρύου από τους υπέρηχους έχει μελετηθεί προσεκτικά και δεν υπάρχουν ενδείξεις για κάτι τέτοιο.

Όταν κάποιο έμβρυο κινδυνεύει από μονογονιδιακή διαταραχή, η λεπτομερής υπερηχογραφία μπορεί ορισμένες φορές να την ανιχνεύσει ή να την αποκλείσει. Έτσι, η διαγνωστική υπερηχογραφία ενδείκνυται ακόμη και όταν ο κίνδυνος είναι πολύ μικρός. Για παράδειγμα, η αχονδροπλασία σε παιδί υγιών γονέων οφείλεται συνήθως με νέα μετάλλαξη, ενώ σπάνια είναι αποτέλεσμα μωσαϊκισμού στις γονάδες ενός από τους γονείς. Στην περίπτωση αυτή υπάρχει αυξημένος κίνδυνος επανεμφάνισης · έτσι η διαγνωστική υπερηχογραφία ενδείκνυται για μητέρες που έχουν ήδη παιδί με αχονδροπλασία, ακόμη κι αν ο κίνδυνος να αποκτήσουν και άλλο προσβεβλημένο παιδί είναι μικρός. Αν βρεθεί ότι το έμβρυο είναι φυσιολογικό κάθε λόγος ανησυχίας εκλείπει, ενώ η αναγνώριση εμβρύου με αχονδροπλασία καθοδηγεί την περαιτέρω συμπεριφορά της οικογένειας ως προς την εγκυμοσύνη και τον τοκετό.

Η υπερηχογραφία μπορεί επίσης να αποκαλύψει κάποιες μεμονωμένες ανωμαλίες που έχουν την τάση να επανεμφανίζονται στις οικογένειες και πιστεύεται ότι οφείλονται σε πολυπαραγοντική κληρονομηση, όπως είναι οι συγγενείς ατέλειες της καρδιάς, οι δυσπλασίες του νευρικού σωλήνα, ο λαγόχειλος και το λυκόστομα. Η διαδικασία αυτή μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί για την παρατήρηση ανατομικών ανωμαλιών που παραπέμουν σε χρωματοσωματικές ανωμαλίες. Όταν δημιουργείται υποψία χρωματοσωματικής ανωμαλίας, αυτή μπορεί να επιβεβαιωθεί ή να αποκλεισθεί με ανάλυση χρωματοσωμάτων.

Ορισμένες δυσπλασίες που αναγνωρίζονται με υπερηχογραφικό έλεγχο δεν ανιχνεύονται παρά σε προχωρημένο μόνο στάδιο κύησης, όταν δεν υπάρχει δυνατότητα διακοπής. Ακόμα και τότε, όμως, ο προσδιορισμός του καρυοτύπου είναι σημαντικός για την εκτίμηση της πρόγνωσης και τον χειρισμό της εγκυμοσύνης και του τοκετού, καθώς και για την παροχή γενετικής καθοδήγησης σε σχέση με μελλοντικές κηήσεις.

7.4.3. Εργαστηριακές αναλύσεις

α) Κυτταρογενετικός έλεγχος: Η ομοιοκέντηση ή η δειγματοληψία χοριακών λαχνών παρέχουν εμβρυϊκά κύτταρα για προσδιορισμό καρυοτύπου και για βιοχημικό ανάλυση ή ανάλυση DNA. Η προετοιμασία και η ανάλυση χρωματοσωμάτων από καλλιεργημένα κύτταρα του αμνιακού υγρού ή η καλλιέργεια των χοριακών λαχνών απαιτεί τουλάχιστον δύο εβδομάδες.

Από τις χοριακές λάχνες είναι δυνατόν να προσδιορισθεί ο καρυότυπος είτε ύστερα από σύντομη επώαση είτε μετά από παρατεταμένη καλλιέργεια. Η σύντομη επώαση, αν και προσφέρει ταχύτερα αποτελέσματα, συνήθως δίνει κακής ποιότητας παρασκευάσματα, στα οποία η ζώνωση είναι ανεπαρκής για λεπτομερή ανάλυση. Τα περισσότερα εργαστήρια χρησιμοποιούν και τις δύο τεχνικές, αλλά σε περίπτωση που χρησιμοποιήσουν μόνο τη μία, προς το παρόν προτιμούν την παρατεταμένη καλλιέργεια των κυττάρων του μεσεγγυματικού πυρήνα.

Επειδή σήμερα υπάρχουν διαθέσιμες τεχνικές μοριακής κυτταρογενετικής για την μελέτη του αριθμού των χρωματοσωμάτων, είναι ίσως εφικτό να ελεγχθούν μεσοφασικοί πυρήνες των εμβρυϊκών κυττάρων αμέσως μετά την αμνιοκέντηση ή τη CVS για τις κοινές ανευπλοειδίες των χρωματοσωμάτων 13, 18, 21, X και Y. Αυτές οι μέθοδοι γρήγορης προγεννητικής κυτταρογενετικής ανάλυσης βρίσκονται σήμερα υπό αξιολόγηση.

β) Χρωματοσωματική ανάλυση μετά την υπερηχογραφία: Επειδή ορισμένες ατέλειες που αναγνωρίζονται σε υπερηχογράφημα συνδέονται με χρωματοσωματικές ανωμαλίες, μετά την υπερηχογραφική τους ανίχνευση είναι δυνατόν να γίνει προσδιορισμός του καρυοτύπου από κύτταρα του αμνιακού υγρού ή εμβρυϊκά κύτταρα αίματος που λαμβάνονται με ομφαλοκέντηση. Έχει βρεθεί υψηλή αναλογία χρωματοσωματικών ανωμαλιών σε περιπτώσεις κυστικού υγρώματος, ανωμαλιών των άκρων, ομφαλοκήλης, δωδεκαδακτυλικής στένωσης, υδροκεφαλίας και διαμαρτιών του προσώπου. Χρωματοσωματικές διαταραχές διαπιστώνονται συνήθως όταν ανιχνεύονται πολλαπλές και όχι μεμονωμένες διαμαρτίες. Σε μια μελέτη, το 30% σχεδόν των εμβρύων για τα οποία έγινε έλεγχος καρυοτύπου επειδή εμφάνιζαν πολλαπλές διαμαρτίες, αποδείχθηκε ότι έφεραν κάποια χρωματοσωματική ανωμαλία.

Οι καρυότυποι που συνήθως διαπιστώνονται σε έμβρυα με ανώμαλα υπερηχογραφικά ευρήματα είναι οι συνήθεις αυτοσωματικές τρισωμίες (21, 18 και 13), 45,X (σύνδρομο Turner)

και οι μη ισοζυγισμένες δομικές ανωμαλίες. Το αυχενικό ύγρωμα συνήθως συνδυάζεται με καρυότυπο 45,X , αλλά μπορεί επίσης να εμφανισθεί στο σύνδρομο Down και στην τρισωμία 18, καθώς και σε έμβρυα με φυσιολογικό καρυότυπο.

γ) Βιοχημική ανάλυση για μεταβολικά νοσήματα: Περισσότερες από 100 μεταβολικές διαταραχές μπορούν να διαγνωσθούν προγεννητικά στις χοριακές λάχνες ή σε καλλιεργημένα αμνιοκύτταρα, ενώ μερικές σπάνιες καταστάσεις είναι δυνατόν να προσδιορισθούν άμεσα με τον έλεγχο κάποιας ουσίας στο αμνιακό υγρό. Οι περισσότερες μεταβολικές διαταραχές είναι σπάνιες στον γενικό πληθυσμό, αλλά συνοδεύονται από υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης (συνήθως 25% μεταξύ αδελφών, αφού οι περισσότερες είναι αυτοσωματικές υπολειπόμενες καταστάσεις). Επειδή κάθε διαταραχή είναι σπάνια, η εμπειρία του εργαστηρίου που εκτελεί τους προγεννητικούς διαγνωστικούς ελέγχους είναι πολύ σημαντική · γι' αυτό συνιστάται να αποτίνεται κανείς σε εξειδικευμένα κέντρα.

Σε ορισμένες περιπτώσεις, οι βιοχημικές αναλύσεις διαθέτουν ένα σημαντικό πλεονέκτημα έναντι της ανάλυσης του DNA: ενώ η ανάλυση του DNA με την άμεση ανίχνευση μιας μετάλλαξης είναι ακριβής μόνο γι' αυτή τη συγκεκριμένη μετάλλαξη και όχι για άλλα αλληλόμορφα στον ίδιο γενετικό τόπο, η βιοχημική ανάλυση μπορεί να ανιχνεύσει ανωμαλίες που προκαλούνται από οποιοδήποτε μεταλλαγμένο αλληλόμορφο επιδρά σημαντικά στη λειτουργία της πρωτεΐνης. Αυτό το πλεονέκτημα έχει ιδιαίτερη σημασία για διαταραχές που χαρακτηρίζονται από υψηλό βαθμό ετερογένειας των αλληλόμορφων ή από υψηλή συχνότητα νέων μεταλλάξεων (δηλ. συνδεδεμένων με το X υπολειπόμενων θανατογόνων).

δ) Ανάλυση του DNA: Πολύ μεγάλος αριθμός διαταραχών, πολλές από τις οποίες δεν ήταν στο παρελθόν προγεννητικά ανιχνεύσιμες, μπορούν τώρα να διαγνωσθούν με ανάλυση του DNA. Η ανάλυση του DNA μπορεί να γίνει είτε μέσω στενά συνδεδεμένων δεικτών είτε με άμεση ανίχνευση της μετάλλαξης. Πολλές τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τον άμεσο έλεγχο των μεταλλάξεων. Αυτό είναι ένα ταχέως αναπτυσσόμενο πεδίο στην προγεννητική διάγνωση. Ο αριθμός των διαταραχών που μπορούν να διαγνωσθούν και η ακρίβεια και αποτελεσματικότητα της ανάλυσης αυξάνονται συνεχώς, διότι επινοούνται νέες προσεγγίσεις, χαρακτηρίζονται νέες μεταλλάξεις και χαρτογραφούνται και άλλα γενετικά νοσήματα με μελέτες γενετικής σύνδεσης.

Όπου είναι δυνατόν, προτιμώνται οι άμεσες μέθοδοι ανίχνευσης μιας συγκεκριμένης μετάλλαξης. Ωστόσο, επειδή το φάσμα των μεταλλάξεων ποικίλλει από διαταραχή σε διαταραχή, αλλά συχνά και μεταξύ φυλών και εθνοτήτων, στο πλαίσιο της ίδιας διαταραχής, η εφαρμογή της ανάλυσης του DNA στην προγεννητική διάγνωση παραμένει ιδιαίτερα εξειδικευμένη και τα ειδικά διαγνωστικά εργαστήρια κατά κανόνα ειδικεύονται στο

συγκεκριμένο υποσύνολο των γενετικών διαταραχών που εμφανίζονται συχνότερα στην περιοχή ή στο ερευνητικό τους πεδίο. Ο βαθμο βεβαιότητας για τις διαγνωστικές μεθόδους προσεγγίζει το 100%, όταν είναι δυνατή η άμεση ανίχνευση μιας μετάλλαξης, αν και, όπως προαναφέρθηκε, εάν η διαταραχή σε έναν ασθενή οφείλεται σε διαφορετική μετάλλαξη από αυτήν που αναζητείται, η ανάλυση του DNA ενδέχεται να αποτύχει στην ανίχνευσή της.

Όταν η εφαρμογή άμεσων μεθόδων διάγνωσης είναι αδύνατη ή πολύ δύσκολη, μπορεί να χρησιμοποιηθεί η έμμεση προσέγγιση, δηλαδή η ανάλυση γενετικής σύνδεσης. Ωστόσο, εάν χρησιμοποιηθούν συνδεδεμένοι δείκτες DNA, η ακρίβεια της διάγνωσης εξαρτάται από το πόσο στενά συνδεδεμένοι με τη μετάλλαξη είναι οι δείκτες αυτοί και από το εάν μπορούν να πραγματοποιηθούν κατάλληλες μελέτες στις οικογένειες, οι οποίες να παρέχουν τις απαραίτητες γενετικές πληροφορίες.

ε) Προσδιορισμός της α- εμβρυϊκής πρωτεΐνης: Η α- εμβρυϊκή πρωτεΐνη μπορεί να προσδιοριστεί είτε στο αμνιακό υγρό είτε στον ορό της μητέρας. Και οι δύο αναλύσεις είναι εξαιρετικά χρήσιμες στην προγεννητική διάγνωση, κυρίως διότι χρησιμεύουν για την εκτίμηση του κινδύνου ανοιχτής βλάβης του νευρικού σωλήνα, αλλά και για άλλους λόγους οι οποίοι περιγράφονται παρακάτω.

ι) α- εμβρυϊκή πρωτεΐνη του αμνιακού υγρού (α ΕΠΑΥ): Η συγκέντρωση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης μετράται με μια ανοσοενζυμική μέθοδο, η οποία είναι σχετικά απλή και οικονομική και μπορεί να εφαρμοστεί σε κάθε δείγμα αμνιακού υγρού, ανεξάρτητα από τις ειδικές ενδείξεις για την αμνιοκέντηση. Όταν χρησιμοποιείται η μέθοδο αΕΠΑΥ σε συνδυασμό με υπερηχογράφημα κατά τη 18^η – 19^η εβδομάδα της κύησης, μπορούν να διαγνωσθούν το 99% περίπου των εμβρύων με δισχιδή ράχη και σχεδόν όλα τα έμβρυα με ανεγκεφαλία. Για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων θα πρέπει να καθορισθούν οι φυσιολογικές τιμές σχέση με την ηλικία της κύησης, καθώς και με άλλους παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα της αΕΠΑΥ εκτός της ανοιχτής βλάβης του νευρικού σωλήνα. Αφύσικα χαμηλές τιμές είναι σπάνιες, αλλά οι ανώμαλα υψηλές συγκεντρώσεις μπορεί να προέλθουν από πολλές άλλες καταστάσεις πέραν της ύπαρξης ανοιχτής βλάβης του νευρικού σωλήνα:

1. Λανθασμένη εκτίμηση της ηλικίας κύησης. Η συγκέντρωση είναι υψηλότερη από τη 12^η ως τη 14^η εβδομάδα απ' ό,τι κατά τη 16^η εβδομάδα κατά την οποία συνήθως γίνεται η αμνιοκέντηση.

2. Μόλυνση εμβρυϊκού αίματος.
3. Εμβρυϊκός θάνατος.
4. Δίδυμη κύηση.

5. Εμβρυϊκές ανωμαλίες (ομφαλοκήλη, τουλάχιστον μία μορφή συγγενούς νέφρωσης, άλλα σπάνια προβλήματα).

6. Γενετική ποικιλομορφία των φυσιολογικών συγκεντρώσεων.

Αυτές οι αιτίες της αύξησης των επιπέδων της αΕΠΑΥ μπορούν να προσδιορισθούν με υπερηχογραφική εξέταση.

Αν και η συγκέντρωση της αΕΠΑΥ είναι περισσότερο αξιόπιστη από τη συγκέντρωση της αΕΠΜΟ για τη διάγνωση βλαβών ανοικτού νευρικού σωλήνα, η μέτρηση της αΕΠΜΟ και η λεπτομερής διαγνωστική υπερηχογραφία μπορούν σε ορισμένες περιπτώσεις να αποτελέσουν χρήσιμες εναλλακτικές μεθόδους, διότι δεν προϋποθέτουν αμνιοκέντηση. Σε πολλά προγράμματα προγεννητικής διάγνωσης, οι συγγενείς των πασχόντων, δεύτερου ή μεγαλύτερου βαθμού, υποβάλλονται, συνήθως, σε έλεγχο μόνο της αΕΠΜΟ, ως μια πρώτη προσέγγιση στο πρόβλημα.

ι) α-εμβρυϊκή πρωτεΐνη του μητρικού ορού (αΕΠΜΟ): Όταν το έμβρυο έχει μια βλάβη ανοικτού νευρικού σωλήνα, υπάρχει πιθανότητα η συγκέντρωση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης να είναι υψηλότερη από τη φυσιολογική στον ορό της μητέρας, καθώς και στο αμνιακό υγρό. Σε αυτή την παρατήρηση στηρίζεται η χρήση της μέτρησης της αΕΠΜΟ για τον έλεγχο των βλαβών ανοικτού νευρικού σωλήνα. Επειδή εκτιμάται ότι το 95% περίπου των νεογνών με τέτοια βλάβη γεννιούνται σε οικογένειες χωρίς προγενέστερο ιστορικό ανάλογης διαταραχής, αποτελεί σημαντική πρόοδο το ότι μια σχετικά απλή εξέταση μπορεί να αποτελέσει έναυσμα για διεξοδικότερους ελέγχους. Υφίσταται σημαντική αλληλεπικάλυψη μεταξύ του φυσιολογικού εύρους της αΕΠΜΟ και του εύρους των συγκεντρώσεων που μετρώνται όταν το έμβρυο έχει βλάβη ανοικτού νευρικού σωλήνα. Εάν η αύξηση της συγκέντρωσης έχει τιμή διπλάσια της μέσης, υπολογίζεται ότι το 20% των εμβρύων με βλάβη ανοικτού νευρικού σωλήνα δεν θα ανιχνευθούν.

Οι χαμηλές συγκεντρώσεις της αΕΠΜΟ είναι επίσης ανησυχητικές. Η ανακοίνωση ότι η αΕΠΜΟ τείνει να είναι χαμηλή όταν το έμβρυο πάσχει από σύνδρομο Down ή άλλες χρωματοσωματικές ανωμαλίες, οδήγησε σε προσπάθειες συσχετισμού της ηλικίας της μητέρας με τα επίπεδα της αΕΠ, για τον υπολογισμό του κινδύνου που αντιστοιχεί στην ηλικία των 35 ετών: δηλαδή του κινδύνου που υπολογίζεται από τις τιμές της αΕΠΜΟ, ο οποίος συνδυαζόμενος με τον αντίστοιχο κίνδυνο που προκύπτει από την ηλικία της μητέρας, οδηγεί σε εκτιμήσεις για τον τελικό κίνδυνο απόκτησης εμβρύου με σύνδρομο Down, που να είναι ισοδύναμος με τον κίνδυνο μιας τριανταπεντάχρονης γυναίκας η οποία δεν έχει ελεγχθεί για αΕΠΜΟ.

Σε κλινικό επίπεδο, η μέτρηση της αΕΠΜΟ είναι πιθανό να εξελιχθεί σε συνήθη διαδικασία για κάθε κύηση · γι' αυτό σχετίζεται στενότερα με την πρωτοβάθμια περίθαλψη παρά με τις σπάνιες ανωμαλίες ή ακόμη και με τις κοινές γενετικές διαταραχές, που αποτελούν το ουσιαστικό αντικείμενο της Ιατρικής Γενετικής. Οι γιατροί πρέπει να είναι σε θέση να ερμηνεύουν τις υψηλές ή χαμηλές τιμές των εξετάσεων και να γνωρίζουν ποιους περαιτέρω ελέγχους θα πρέπει να συστήσουν σε κάθε περίπτωση.

Άλλοι έλεγχοι στον ορό της μητέρας. Οι συγκεντρώσεις δύο άλλων ουσιών που υπάρχουν στον μητρικό ορό, της ασύζευκτης οιστριόλης και της ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης έχουν επίσης βρεθεί σε συνήθιστα επίπεδα όταν το έμβρυο έχει σύνδρομο Down. Το επίπεδο της ασύζευκτης οιστριόλης είναι μειωμένο, με μια μέση τιμή 0,79 περίπου του μέσου όρου των δειγμάτων ελέγχου. (Εξ ορισμού, η μέση τιμή των δειγμάτων ελέγχου είναι 1,0). Η συγκέντρωση της ασύζευκτης οιστριόλης είναι επίσης μειωμένη στις γυναίκες που καπνίζουν και γενικά σε περιπτώσεις ανώριμου εμβρύου. Η ανθρώπινη χοριακή γοναδοτροπίνη (ΑΧΓ) στον μητρικό ορό είναι σημαντικά υψηλότερη του φυσιολογικού, με μέση τιμή διπλάσια της μέσης τιμής των δειγμάτων ελέγχου, όταν το έμβρυο έχει σύνδρομο Down. Η ηλικία της μητέρας και η μέτρηση της α-εμβρυϊκής πρωτεΐνης, της ασύζευκτης οιστριόλης και της ΑΧΓ στον μητρικό ορό, μπορούν να χρησιμοποιηθούν από κοινού για τη βελτίωση της ακρίβειας ανίχνευσης των κυήσεων υψηλού κινδύνου όσον αφορά τη δημιουργία εμβρύων με χρωματοσωματικές ανωμαλίες, τα οποία θα μπορούν κατόπιν να διαγνωσθούν οριστικά με την ειδική μέθοδο της αμνιοκέντησης. Η αυστηρή αξιολόγηση της δυνατότητας αυτών των μετρήσεων στον μητρικό ορό να υποδεικνύουν με ακρίβεια τις κυήσεις υψηλού κινδύνου αναμένεται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον · εάν επιβεβαιωθούν και θεωρηθούν αξιόπιστα, τότε μπορεί να εφαρμόζονται σε όλες τις εγκύους ανεξαρτήτως ηλικίας, κάτι που αναμένεται με ιδιαίτερο ενδιαφέρον · εάν επιβεβαιωθούν και θεωρηθούν αξιόπιστα, τότε μπορεί να εφαρμόζονται σε όλες τις εγκύους ανεξαρτήτως ηλικίας, κάτι που αναμένεται να ασκήσει σημαντική επίδραση στη διάγνωση και τη συχνότητα γέννησης παιδιών με σύνδρομο Down.

7.4.4. Η επίδραση της προγεννητικής διάγνωσης στην πρόληψη κληρονομικών νοσημάτων

Σε επίπεδο γενικού πληθυσμού, η διάγνωση μαζί με την επιλεκτική άμβλωση έχουν οδηγήσει σε σημαντική μείωση της συχνότητας ορισμένων σοβαρών διαταραχών σε συγκεκριμένες πληθυσμιακές ομάδες, όπως για παράδειγμα είναι η νόσος Tay – Sachs και η β-θαλασσαιμία. Ωστόσο, η προγεννητική διάγνωση δεν μπορεί να μειώσει τη γονιδιακή συχνότητα αυτών των διαταραχών, διότι τα γονίδια διατηρούνται συνήθως μέσω των ετεροζυγωτών. Στην

πραγματικότητα υπάρχει πιθανότητα να αυξηθεί η συχνότητα ορισμένων επιβλαβών γονιδίων, εάν τα ζευγάρια των ετεροζυγωτών αντισταθμίζουν την απώλεια ομοζυγωτικών παιδιών με τη γέννηση νέων παιδιών, τα οποία έχουν 66% πιθανότητα να είναι ετεροζυγώτες.

Το πλεονέκτημα της προγεννητικής διάγνωσης δεν αφορά τον γενικό πληθυσμό, αλλά άμεσα την οικογένεια. Οι γονείς που κινδυνεύουν να αποκτήσουν παιδί με σοβαρή ανωμαλία μπορούν να ξεκινήσουν μια κύηση, η οποία σε άλλη περίπτωση ίσως να μην είχε επιχειρηθεί, διότι γνωρίζουν ότι έχουν τη δυνατότητα να μάθουν εγκαίρως εάν το παιδί τους είναι προσβεβλημένο.

Οι άνθρωποι που ασχολούνται με την προγεννητική διάγνωση, τόσο οι γονείς όσο και το ιατρικό και νοσηλευτικό προσωπικό, δεν θα πρέπει να παραβλέπουν την ηθική της πλευρά. Οι νέες τεχνικές αναπαραγωγής έχουν αυξήσει τον προβληματισμό γύρω από τις ηθικές παραμέτρους του ζητήματος. Η δυσκολία, ως συνήθως, έγκειται στο να εξισορροπηθούν τα οφέλη για τα άτομα με τα οφέλη για την κοινωνία, συνολικά. Όσον αφορά το μέλλον και τις σήμερα άγνωστες μελλοντικές ενδεχόμενες δυνατότητες, τόσο οι υπηρεσίες υγείας όσο και οι ενδιαφερόμενες οικογένειες θα πρέπει να είναι ενήμερες για τις εξελίξεις στην εφαρμοσμένη και βασική γενετική έρευνα. Η εφαρμογή των γνώσεων υγείας είναι, άλλωστε, ο απώτερος σκοπός της Ιατρικής Γενετικής.³²

7.5. ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΤΗ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Αποτέλεσμα της προόδου στην αντιμετώπιση της Μ.Α. και κυρίως η δυνατότητα αντιμετώπισης της αιμοσιδήρωσης και η απομάκρυνση της «διαβρωτικής» παρουσίας του πλεονάζοντος σιδήρου στα διάφορα όργανα, ήταν η θεαματική αλλαγή του σκηνικού αυτής της νόσου, η σημαντική και συνεχής διεύρυνση του ορίζοντα επιβίωσης που την έχει πλέον μετατρέψει από θανατηφόρο σε μία χρόνια νόσο. Όπως κάθε χρόνια νόσος, επιβάλλεται σωστός προγραμματισμός και αντιμετώπιση κατά τον καλύτερο δυνατό τρόπο της βασικής παθολογοφυσιολογικής διαταραχής ώστε να ελαχιστοποιηθούν οι χρόνιες επιπτώσεις της. Όπως κάθε χρόνια νόσος πρέπει, κάθε φορά, να σταθμίζονται ο όποιος κίνδυνος ή παρουσία ανεπιθύμητων παρενεργειών από τις χρησιμοποιούμενες φαρμακευτικές αγωγές, έναντι των ωφελειών από τη δράση τους. Όπως σε κάθε χρόνια νόσος τέλος, ο παράγοντας της ιδιαιτερότητας του κάθε ασθενή, με ό,τι αυτό μπορεί να σημαίνει (κληρονομική επιβάρυνση, περιβάλλον, έγκαιρη πρόσβαση στις ιατρικές υπηρεσίες, οργάνωση και λειτουργία των υπηρεσιών αυτών κ.λ.π.) διαδραματίζει τεράστιο και καθοριστικό ρόλο, έχοντας πολλές φορές την τελευταία λέξη.

Η εξασφάλιση της επιβίωσης αποτελούσε και αποτελεί το πρώτο μέλημα τόσο της φύσης γενικότερα όσο και της κοινωνίας, της ιατρικής κοινωνίας, ειδικότερα. Το επόμενο βήμα όμως είναι η εξασφάλιση της καλύτερης ποιότητας αυτής της επιβίωσης. Είναι δε αδύνατο να μιλήσει κανείς για ποιότητα ζωής στον άνθρωπο, αγνοώντας τη γονιμότητα. Ένας από τους κεντρικούς άξονες της συνειδητοποιημένης ζωής είναι η δημιουργία. Η δημιουργία ανθρώπων είναι ίσως η σημαντικότερη, έχοντας παράλληλα και μεταφυσικές προεκτάσεις. Είναι η ανθρώπινη απάντηση στη φθορά.

Παρ' όλα αυτά, η γονιμότητα είναι πρώτιστα αίσθημα ευθύνης. Η μάνα φύση που αγαπάει όλα τα πλάσματά της άγγιξε το θέμα αυτό με ιδιαίτερη φροντίδα, προσπαθώντας να τα προστατεύσει κατά το δυνατόν από το τίμημα της αποτυχίας. Η διαδικασία της γονιμότητας έγινε ιδιαίτερα πολύπλοκη, ώστε να ελαχιστοποιούνται οι ερασιτεχνικές επιτυχίες. Το σύστημα ελεῖγχου και προγραμματισμού της είναι πολύ ευαίσθητο και οι συνεχώς αυξανόμενες γνώσεις μας στον τομέα αυτόν, το επιβεβαιώνουν. Οι παρεμβάσεις σ' αυτήν απαιτούν όχι μόνο ειδικές γνώσεις αλλά και σοφία.

7.5.1. Διαταραχές του αναπαραγωγικού άξονα στη Μεσογειακή Αναιμία

Κεντρικός συντονιστής του άξονα λειτουργίας των γονάδων, των υπεύθυνων οργάνων της γονιμότητας στα δύο φύλα, είναι ο υποθάλαμος, ένας νευρικός σχηματισμός στο

σταυροδρόμι της γνώσης με το ένστικτο. Η λειτουργία του μπορεί να είναι καθαρά αυτόματη, μέσω των φυσιολογικών μηχανισμών που τον συνδέουν με την πειφέρεια. Μπορεί όμως να είναι και ελεγχόμενη, μερικώς έως σχεδόν πλήρως, μέσω των οδών που τον συνδέουν με τα ανώτερα κέντρα της γνώσης και βούλησης. Τα σήματα – οδηγίες του μεταβιβάζονται, μέσω κάποιων χημικών ουσιών, των ορμονών. Η ορμόνη του υποθαλάμου, υπεύθυνη για τη μεταβίβαση των εντολών του που αφορούν τη λειτουργία της αναπαραγωγής, ονομάζεται γοναδοεκλυτίνη (Gonadotropin Releasing Hormone, GnRH).

Η ορμόνη GnRH διεγείρει τα αντίστοιχα κύτταρα ενός άλλου γειτονικού αδένου, της υπόφυσης. Ο εξίσου σημαντικός αυτός αδένος, αποτελεί το δεύτερο σταθμό επεξεργασίας των μηνυμάτων. Τα κύτταρά του έχουν εξειδικευθεί σε ομάδες, η κάθε δε ομάδα συντονίζει έναν περιφερικό αδένου, τελικό στόχο. Τα κύτταρα της υπόφυσης που συντονίζουν τον γοναδικό άξονα, λέγονται γοναδοτρόφα και παράγουν τις δύο ορμόνες – γοναδοτροπίνες, την ωοθυλακιότροπο ορμόνη (FSH) και την ωχρινότροπο ορμόνη (HL). Και οι δύο είναι απαραίτητες για την ομαλή λειτουργία των γονιδίων, των όρχεων στον άνδρα και των ωοθηκών στη γυναίκα.

Ιδιαίτερο όμως ενδιαφέρον, τουλάχιστον μέχρι σήμερα, συγκεντρώνεται στον τρόπο που λειτουργεί το όλο σύστημα. Η παραγωγή της GnRH από τον υποθάλαμο δεν είναι συνεχής αλλά ρυθμική γιατί, αν τα γοναδοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης διεγείρονται συνέχεια παραλύουν, μπλοκάρονται. Το φαινόμενο αυτό που συνδέεται με την απευαισθητοποίηση των υποδοχέων τους, είναι συχνό στην ενδοκρινολογία και είναι ένα μέρος αυτού που ονομάζουμε «βιορυθμός». Η ρύθμιση παραγωγής της υποθαλαμικής ορμόνης όμως εξυπηρετεί και άλλους ακόμη λόγους. Ανάλογα με το ρυθμό της έκκρισής της είναι δυνατόν να ρυθμίζει:

- την αναλογία με την οποία παράγονται οι δύο γοναδοτροπίνες.
- την ευαισθησία του γοναδοτρόπου κυττάρου στα μηνύματα από την περιφέρεια που είναι κύρια οι γοναδικές ορμόνες (οιστρογόνα, προγεστερόνη, τεστοστερόνη) αλλά και
- την ίδια τη βιολογική δράση των ορμονών αυτών.

Τη σημαντική αυτή λειτουργία παράμετρο, δηλαδή το ρυθμό έκκρισης του GnRH, επηρεάζουν πολλοί παράγοντες, περιφερικοί, υποφυσιακοί, τοπικοί αλλά και από τα ανώτερα εγκεφαλικά κέντρα. Με τον τρόπο αυτό κυρίως, η γονιμότητα ελέγχεται έτσι ώστε να υπάρχει όταν οι βασικότερες τουλάχιστον, παράγοντες επιβίωσης είναι παρόντες.

Με βάση τα ως άνω, δεν είναι αδικαιολόγητο ότι η αχίλλειος πτέρνα του ενδοκρινικού συστήματος σε πολλά χρόνια νοσήματα όπως και στη μεσογειακή αναιμία, είναι η γονιμότητα.

Το γεγονός ότι ήδη υπάρχουν αρκετά άτομα με Μ.Α. και αυτόματη γονιμότητα, είναι ίσως το πιο αισιόδοξο μήνυμα, σήμερα, για όλους τους πάσχοντες αλλά και εμάς τους ιατρούς.

Μπορεί η πρώτη κύηση σε ασθενή με ενδιάμεση μορφή της νόσου να περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1969 από τους Walker και συν. Στη συνέχεια όμως παρόμοια περιστατικά ήταν λίγα, μεμονωμένα και αποτελούσαν είδηση. Από τις αρχές της δεκαετίας του '90, με τη βοήθεια των γνώσεων που εν τω μεταξύ είχαμε αποκτήσει για την αναπαραγωγή γενικότερα, τη φαρμακευτική αγωγή που είχαμε στη διάθεσή μας, τη συνεχώς αυξανόμενη εμπειρία στις μεθόδους της υποστηριζόμενης αναπαραγωγής αλλά και την παράλληλη πρόοδο στην αντιμετώπιση της αναιμίας, της αιμοσιδήρωσης και των ηπατολογικών και καρδιολογικών προβλημάτων, η γονιμότητα στη μεσογειακή αναιμία έπαψε να αποτελεί είδηση. Έγινε καθ' ημέρα πράξη, όπως αποδεικνύεται από την έκρηξη των κυήσεων και νεογνών που δημοσιεύονται στη βιβλιογραφία κύρια μετά το 1995. Από τα περιστατικά κύησης που έχουν καταγραφεί, το μεγαλύτερο ποσοστό αφορά ασθενείς με φυσιολογική περίοδο, τα υπόλοιπα δε αφορούν ασθενείς με διαταραχές του κύκλου τους, δευτεροπαθή αμηνόρροια (ασθενείς με προηγούμενα αυτόματο κύκλο) ή πρωτοπαθή αμηνόρροια (ασθενείς που δεν είχαν ουδέποτε αυτόματη περίοδο). Στις δύο τελευταίες περιπτώσεις η γονιμότητα είναι εφικτή με πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας.

Η βασική διαταραχή που επηρεάζει αρνητικά τη γονιμότητα στη Μ.Α. αφορά το κέντρο δηλαδή τον υποθάλαμο και την υπόφυση. Όσον αφορά την υποθαλαμική λειτουργία φαίνεται ότι με την πάροδο της ηλικίας και την προϊούσα φόρτιση με σίδηρο, χάνεται η ρυθμικότητα έκκρισης της υπευθύνου υποθαλαμικής ορμόνης GnRH, η οποία σταδιακά οδηγείται σε πλήρη κατάργηση όχι μόνο του ρυθμού αλλά και της ίδιας της παραγωγής της. Παράλληλα και τα γοναδοτρόπα κύτταρα της υπόφυσης χάνουν την ικανότητα απάντησης στην υποθαλαμική ορμόνη, όπως έχει δειχθεί σε σχετική μελέτη με εξωγενή χορήγηση της GnRH. Παρά όμως την προοδευτική έκπτωση των δύο κέντρων, τα τελικά όργανα, οι γονάδες (όρχεις, ωθήκες), φαίνεται ότι διατηρούν, ευτυχώς, επί μακρόν τη λειτουργική τους ετοιμότητα και απαντούν στην εξωγενή τους διέγερση με γοναδοτροπίνες, κάτι που καθιστά εφικτή τη γονιμότητα στους ασθενείς με τη νόσο. Η απόδειξη είναι τόσο ο αριθμός των κυήσεων όσο και ο αριθμός αρρένων ασθενών με επιτευχθείσα πατρότητα. Όπως δε φαίνεται στην τελευταία περίπτωση, αναφέρεται πατρότητα σε εντυπωσιακά για τα δεδομένα της νόσου, μεγάλη ηλικίας (ως 50 ετών).

7.5.2. Προσέγγιση της γονιμότητας σε Μ.Α.

Α. Άνδρες – Γυναίκες

1. Ιστορικό: Η λήψη του ιστορικού είναι απαραίτητη σε κάθε ιατρική προσέγγιση. Η τήρηση κάρτας με όλες τις σχετικές πληροφορίες επιβάλλεται σε κάθε χρόνιο νόσημα. Ειδικά στους ασθενείς με Μ.Α. είναι σημαντικό να γνωρίζει ο ιατρός που θα ασχοληθεί με τη γονιμότητα, τα επί μέρους προβλήματα που αφορούν την υγεία του ασθενή του. Η ηλικία έναρξης αποσιδήρωσης καθώς και η επάρκειά της, προβλήματα καρδιολογικά, ηπατολογικά κ.λ.π. πρέπει να καταγράφονται καθώς μπορεί να επηρεάζουν τόσο τη διαγνωστική προσέγγιση όσο και τη θεραπευτική επιλογή. Τα στοιχεία αυτά είναι ιδιαίτερα σημαντικά στις γυναίκες με Μ.Α. καθώς η κύηση επιβαρύνει ορισμένες παραμέτρους, γι' αυτό άλλωστε και επιβάλλεται ο προγραμματισμός της. Ιδιαίτερα σημαντική είναι και η σωστή λήψη του ενδοκρινικού ιστορικού. Είναι κοινή γνώση ότι το ενδοκρινικό σύστημα αποτελεί επίσης έναν από τους στόχους της αιμοσιδήρωσης. Πρέπει να γίνει όμως και κοινή συνείδηση ότι, το ενδοκρινικό σύστημα δε λειτουργεί αποσπασματικά, αλλά ενιαία.

2. Κλινική εξέταση: Συνοδεύει και συμπληρώνει το ιστορικό. Η συστηματική κλινική αξιολόγηση επιβάλλεται σε όλους τους ενδιαφερόμενους για γονιμότητα και δυστυχώς σπάνια γίνεται. Η αναζήτηση σημείων ενδοκρινοπάθειας είναι σημαντική και φυσικά, σε ό,τι αφορά τη γονιμότητα, η καταγραφή των δευτερογενών χαρακτήρων του φύλου αλλά και της κατάστασης του γεννητικού δεν πρέπει να παραλείπεται.

3. Γενικός εργαστηριακός έλεγχος: Στους ασθενείς με Μ.Α. αυτός γίνεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Ο έλεγχος αυτός πρέπει να προσκομίζεται και να αξιολογείται και από τον ενδοκρινολόγο και φυσικά είναι απαραίτητος στην προσέγγιση της γονιμότητας.

4. Ειδικός έλεγχος:

- **Καρδιολογικός έλεγχος:** ΗΚΓ, υπερηχογράφημα, MRI.
- **Ηπατολογικός έλεγχος:** εφόσον υπάρχει σχετική ένδειξη.
- **Αγγειολογικός έλεγχος:** Παράγοντες πήξεως, Doppler
- **Ιολογικός έλεγχος:** HAV, HCV, HIV
- **Έλεγχος αιμοσιδήρωσης:** φερριτίνη ορού, MRI.
- **Ενδοκρινικός έλεγχος:** μεταβολικός (καμπύλη γλυκόζης), θυρεοειδούς, παραθυρεοειδών (ασβέστιο, παραθορμόνη), οστεοπόρωσης.

Με καταγραμμένα τα τυχόν υπάρχοντα προβλήματα και την επαρκή αντιμετώπισή τους ακολουθεί η διερεύνηση της γοναδικής λειτουργίας που διαφοροποιείται στα δύο φύλα και βέβαια γίνεται σε όλες τις περιπτώσεις ενός υπογόνιμου ζευγαριού.

B. Διερεύνηση γοναδικής λειτουργίας στη γυναίκα.

Γοναδική λειτουργία στη γυναίκα σημαίνει ωορρηξία επομένως, η διερεύνησή της αφορά τον έλεγχο τόσο της παρουσίας αλλά και της ποιότητας της ωορρηξίας. Είναι αυτονόητο ότι ο έλεγχος αυτός αφορά γυναίκες χωρίς προβλήματα κύκλου καθώς, όπως αναφέρθηκε, απουσία περιόδου λόγω διαταρχών στο υποθαλαμο-υποφυσιακό επίπεδο που συχνά παρατηρείται στη Μ.Α. δεν απαιτεί τον ειδικό αυτό έλεγχο.

I. Έλεγχος ωορρηξίας που περιλαμβάνει:

1. Μέτρηση των επιπέδων της προγεστερόνης ορού. Η μέτρηση αυτή γίνεται σε τακτικό κύκλο την 20^η – 24^η ημέρα, ανάλογα με τη συχνότητά του ενώ, όταν ο κύκλος δεν είναι τακτικός ή είναι μεγάλος και απρόβλεπτος γίνεται 2 φορές την εβδομάδα μετά τη 14^η ημέρα.

2. Σε τακτικό κύκλο είναι δυνατόν να γίνει περιωορρηκτικά μέτρηση της οιστραδιόλης ορού. Η μέτρηση αυτή συνήθως συνδυάζεται με υπερηχογραφική εκτίμηση των ωοθηκών για αναζήτηση ωριμάζοντος ωοθυλακίου (< 16 χιλ) καθώς και εκτίμηση ρου πάχους του ενδομητρίου (> 10 χιλ.) Εφόσον υπάρχει δυνατότητα καλό είναι να γίνεται παράλληλα και εκτίμηση της ποιότητας της τραχηλικής βλέννης. Η τελευταία αποτελεί ένα χρήσιμο βιολογικό δείκτη όχι μόνο της επιτυχούς ωοθυλακιωορρηξίας αλλά και ενδεχόμενων τοπικών προβλημάτων του τραχήλου, που μπορεί να επηρεάζουν αρνητικά την προώθηση των σπερματοζωαρίων προς τον τελικό τους προορισμό στο γεννητικό σωλήνα της γυναίκας.

II. Ενδοκρινικός έλεγχος

Ο ενδοκρινικός έλεγχος στις ασθενείς με Μ.Α. που γίνεται σε τακτική βάση έχει ήδη αναφερθεί. Στις ασθενείς με τακτικό κύκλο ειδικός ενδοκρινικός έλεγχος όσον αφορά το γοναδικό άξονα δεν είναι συνήθως απαραίτητος. Εφόσον όμως κριθεί ότι χρειάζεται, γίνεται τις πρώτες ημέρες ενός κύκλου (2^η – 5^η) και περιλαμβάνει μέτρηση:

1. Βασικών ή/και μετά διέγερση με GnRH τιμών γοναδοτροπινών (FSH – LH).

2. Προλακτίνης.

III. Απεικονιστικός έλεγχος που περιλαμβάνει:

1. Τον υπερηχογραφικό έλεγχο μήτρας – ωοθηκών. Ο έλεγχος αυτός που ήδη αναφέρθηκε στη διερεύνηση της ωοθυλακιωορρηξίας, γίνεται και τις πρώτες ημέρες του κύκλου (2^η – 5^η) δίνοντας σημαντικές πληροφορίες τόσο για τη μήτρα όσο και για τις ωοθήκες σε φάση σχετικής ηρεμίας. Η παρουσία της βασικής νόσου (Μ.Α.), δεν αποκλείει την πιθανότητα και άλλων προβλημάτων και αυτό φυσικά ισχύει σε όλες τις περιπτώσεις υπογονιμότητας.

2. Υστεροσαλπιγγογραφία. Ο ειδικός αυτός απεικονιστικός έλεγχος περιλαμβάνεται στην αρχική αξιολόγηση απαραίτητα όταν από το ιστορικό της ασθενούς υπάρχει σχετική ένδειξη (π.χ. φλεγμονή στην ελάσσονα πύελο, διακοπή ή παλινδρόμηση προηγούμενης κύησης

κ.λ.π.). Επί απουσίας ενδείξεων αποτελεί προσέγγιση σε δεύτερο χρόνο, κύρια επί αποτυχίας κύησης χωρίς εμφανή άλλη αιτιολογία, καθώς δίνει πολύτιμες πληροφορίες για την κατάσταση του γεννητικού σωλήνα, της μήτρας και των σαλπίνγων, της ασθενούς.

Γ. Διερεύνηση γοναδικής λειτουργίας στον άνδρα

Ο βασικός έλεγχος της ανδρικής γονιμότητας ήταν και παραμένει

1. Το σπερμοδιάγραμμα. Η παρουσία φυσιολογικών παραμέτρων στο σπερμοδιάγραμμα (σύμφωνα με τις τελευταίες σχετικές οδηγίες της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας – Π.Ο.Υ.), απομακρύνει από κάθε πιθανή συμμετοχή του άνδρα στην υπογονιμότητα του ζευγαριού και αυτό ισχύει για όλες τις περιπτώσεις. Παρόλα αυτά συχνά οι εκτιμώμενες παράμετροι μπορεί να παρουσιάζουν κάποια διαταραχή. Οι παρατηρούμενες διαταραχές στο σπερμοδιάγραμμα έχουν ταξινομηθεί από την Π.Ο.Υ. Στις περιπτώσεις αυτές απαιτείται περαιτέρω διερεύνηση που περιλαμβάνει:

2. Ενδοκρινικό έλεγχο με μετρήσεις: των γοναδοτροπινών (FSH – LH), της τεστοστερόνης (T), της φυλοσυνδετικής σφαιρίνης (SHBG), της ανασταλτίνης Β, προλακτίνης και της θυρεοειδοτρόπου ορμόνης (TSH). Όπως και στις γυναίκες και στους άνδρες με Μ.Α. ο αναφερθείς τακτικός ενδοκρινικός έλεγχος είναι προϋπόθεση.

3. Υπερηχογράφημα οσχέου και Doppler για τη διερεύνηση της πιθανότητας παρουσίας παθολογικών καταστάσεων που συνδέονται με τις παρατηρούμενες διαταραχές στο σπερμοδιάγραμμα.

Δ. Θεραπευτική προσέγγιση

Με την ολοκλήρωση της διερεύνησης στο υπογόνιμο ζευγάρι και την εντόπισή του ή των αιτιών επιλέγεται η θεραπευτική προσέγγιση. Σημειώνεται ότι ακόμη και στις περιπτώσεις που το αίτιο είναι προφανές, π.χ. παρουσία αμηνόρροιας στη γυναίκα, πριν προχωρήσουμε στη θεραπευτική αντιμετώπιση επιβάλλεται η διερεύνηση και αξιολόγηση της γονιμότητας και του άλλου συντρόφου. Η παρουσία της αναμενόμενης για τη νόσο, γοναδικής διαταραχής, όπως ήδη αναφέρθηκε, δεν αποκλείει τη συνύπαρξη και άλλων προβλημάτων. Επομένως παράλληλα με την αποκατάσταση της διαταραγμένης έκκρισης των γοναδοτροπινών, με την εξωγενή χορήγησή τους η θεραπεία περιλαμβάνει και αντιμετώπιση των υπόλοιπων προβλημάτων. Η χορήγηση των γοναδοτροπινών στις μεν γυναίκες γίνεται με τα γνωστά πρωτόκολλα πρόκλησης ωοθυλακιορρηξίας που αφορούν τον υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Η διάρκεια της θεραπείας αυτής εξαρτάται από την ετοιμότητα των ωοθηκών της ασθενούς, που όπως αναφέρθηκε σχεδόν πάντοτε είναι λειτουργικά ικανές, οπωσδήποτε όμως είναι σύντομη και δεν ξεπερνά τις 20 – 25 ημέρες. Αντίθετα η αντίστοιχη θεραπεία στους άνδρες με τη νόσο είναι ιδιαίτερα χρονοβόρος και συνήθως ξεπερνά τους 9 μήνες.

Μία άλλη σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα είναι το γεγονός ότι, ενώ τα παραγόμενα με τη θεραπεία ωάρια έχουν υψηλό ποσοστό γονιμοποίησης, δε συμβαίνει το ίδιο με τα παραγόμενα σπερματοζωάρια. Το γεγονός αυτό οδηγούσε σε μικρότερο ποσοστό γονιμότητας στους άνδρες με τη νόσο. Τα τελευταία χρόνια η ευρεία διάδοση των μεθόδων υποστηριζόμενης αναπαραγωγής και ιδίως της μικρογονιμοποίησης (ICSI) έχουν βελτιώσει τα ποσοστά επιτυχίας. Πρόσφατα όμως μελέτη που δημοσιεύθηκε σχετικά με την ποιότητα του DNA των σπερματοζωαρίων σε ασθενείς με Μ.Α. δημιούργησε έντονο προβληματισμό. Η παρουσία σπερματοζωαρίων με διαταραχές του DNA σε ποσοστό μεγαλύτερο του καταγραφόμενου σε φυσιολογικά σπερμοδιαγράμματα συνδέθηκε μόνο με το χρόνο έναρξης της αποσιδήρωσης και επομένως με το χρόνο έκθεσης του όρχι στα επίπεδα αυξημένου σιδήρου. Παρά το ότι η παρατήρηση αυτή αφορούσε μικρό σχετικά αριθμό παρατηρήσεων και επομένως υπάρχει ανάγκη τόσο επιβεβαίωσής της όσο και καλύτερης εκτίμησης των συνεπειών της κύρια ως προς τη χρησιμοποίηση των σπερματοζωαρίων σε μικρογονιμοποίηση, από τους συγγραφείς της μελέτης προτείνεται κρυοσυντήρηση σπέρματος στους νεαρούς άνδρες με Μ.Α. σε όσο το δυνατόν νεότερες ηλικίες.

7.5.3. Μεσογειακή Αναιμία και κύηση

Με την έναρξη της κύησης η ασθενής με Μ.Α.:

1. Διακόπτει την αποσιδήρωση. Παρά το γεγονός ότι αγωγή με δεσφεριοξαμίνη έχει χρησιμοποιηθεί κατά την κύηση σε ορισμένες περιπτώσεις, κύρια με καρδιολογική επιπλοκή η δε χρήση της αγωγής αυτής δε συνδέθηκε με προβλήματα στο έμβρυο, δε συστήνεται η γενική χρησιμοποίησή της. Κατά τη διάρκεια της κύησης λόγω του ότι απαιτείται η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα άνω των 10 γρ., γίνεται συχνότερα μετάγγιση με τελικό αποτέλεσμα την αύξηση της φόρτωσης με σίδηρο. Λόγω όμως της σχετικά μικρής διάρκειας αυτής της υπερφόρτωσης, η συνολική επίπτωση στην υγεία της ασθενούς δε φαίνεται να αποτελεί πρόβλημα. Πρέπει όμως να τονισθεί ξανά η αναγκαιότητα της καλής κατάστασης της ασθενούς πριν την εγκυμοσύνη και επομένως ο προγραμματισμός της τελευταίας.

2. Διακόπτει αγωγή με αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου (αντιυπερτασικό), την αγωγή με διφωσφοικά (για την οστεοπόρωση) καθώς και με σκεύασμα βιταμίνης C.

3. Τονίζεται η ανάγκη συστηματικής λήψης φυλικού οξέος, ασβεστίου και βιταμίνης D.

4. Αντικαθίσταται η αγωγή με υπογλυκαιμικά σκευάσματα (για σακχαρώδη διαβήτη) με ινσουλίνη.

5. Κατά τη διάρκεια της κύησης οι επιπλοκές είναι σπάνιες. Επιβάλλεται η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης, όπως αναφέρθηκε, άνω των 10 γρ., ο τακτικός καρδιολογικός και

ενδοκρινικός έλεγχος (θυρεοειδική λειτουργία, σάκχαρο αίματος). Επίσης, τακτική πρέπει να είναι και η παρακολούθηση της πορείας της κύησης από τον θεράποντα μαιευτήρα, τόσο κλινικά όσο και υπερηχογραφικά. Είναι αυτονόητο ότι ιδανικά πρέπει να υπάρχει συνεργασία των ειδικών, όχι μόνο για την επαρκή τους ενημέρωση αλλά και για την από κοινού αντιμετώπιση τυχόν προβλημάτων που υπάρχουν ή θα προκύψουν.

Ο φυσιολογικός τοκετός δεν απαγορεύεται στην έγκυο με Μ.Α. Εφόσον δεν υπάρχει μαιευτική ένδειξη που να υπαγορεύει τη καισαρική τομή, ο τοκετός μπορεί να εξελιχθεί φυσιολογικά με τη σύγχρονη παρουσία και κάλυψη καρδιολόγου.

Μετά τον τοκετό:

1. Η ασθενής αρχίζει άμεσα εντατική αποσιδήρωση. Η απομάκρυνση του αυξημένου κατά την κύηση φορτίου σιδήρου είναι επιβεβλημένη.
2. Ο θηλασμός επιτρέπεται, εφόσον η γενική κατάσταση της ασθενούς δεν το απαγορεύει ή δεν είναι θετική για τον ιό HIV.
3. Εφόσον η ασθενής είχε αυτόματους κύκλους επιβάλεται η λήψη αντισυλληπτικών μέτρων για αποφυγή νέας κύησης στο άμεσο μέλλον. Αν όμως η ασθενής είχε πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια, η θεραπεία υποκατάστασης με οιστρογόνα προγεστερόνη συνήθως αρχίζει μετά τον 4^ο μήνα.
4. Η ασθενής μπορεί να συνεχίσει την αντιδιαβητική αγωγή με δισκία, ενώ η αγωγή με διφωσφονικά αρχίζει με τη διακοπή του θηλασμού.

Συμπερασματικά

Η γονιμότητα στη Μ.Α. είναι πλέον ένα αναμφισβήτητο γεγονός. Η ευρεία διάδοση της αποσιδήρωσης και η έγκαιρη εφαρμογή της, ελάττωσαν δραματικά το φορτίο σιδήρου από τους πάσχοντες με Μ.Α. μετατρέποντας μία θανατηφόρο νόσο σε χρόνια με αισιόδοξες προοπτικές. Η παρουσία ακόμη και αυτόματης γονιμοποίησης το επιβεβαιώνει. Παρόλα αυτά η επιβάρυνση του γοναδικού άξονα υφίσταται ακόμη σε πολλούς ασθενείς και απαιτεί συχνά ιατρική παρέμβαση για την αποκατάστασή της. Είναι όμως, απόλυτα επιβεβλημένο, πριν από την όποια σχετική θεραπευτική παρέμβαση, η διόρθωση και αντιμετώπιση, όχι μόνο των προβλημάτων από το υπόλοιπο ενδοκρινικό σύστημα, αλλά και από τα υπόλοιπα, κύρια το καρδιαγγειακό και το ήπαρ. Για το λόγο αυτό πρέπει στις μεν γυναίκες να προγραμματίζεται η γονιμότητα ακόμη και σ' αυτές με φυσιολογική λειτουργία του γοναδικού άξονα (αυτόματη περίοδο και ωοθυλακιόρρηξις), στους δε άνδρες να προβλέπεται σε όσο το δυνατό νεότερη ηλικία, έστω και με κρυοσυντήρηση σπέρματος.

Η γονιμότητα, γενικότερα είναι μία διαδικασία που αναφέρεται και αφορά το ζευγάρι και όχι μεμονωμένα το άτομο. Για το λόγο αυτό η διερεύνηση της υπογονιμότητας πρέπει να

απευθύνεται πάντοτε και στους δύο συντρόφους, αλλά και στα υπόλοιπα αίτια που σχετίζονται με αυτήν. Η παρουσία ενός μείζονος προβλήματος που συνδέεται με αυτήν, όπως στην παρούσα περίπτωση η Μ.Α, δεν αποκλείει εξάλλου τη συνύπαρξη και άλλων διαταραχών όπως π.χ. από το γεννητικό σύστημα ή του συντρόφου. Γι' αυτό η προσέγγισή της ακολουθεί την κλασσική προσέγγιση του υπογόνιμου ζευγαριού και πρέπει να γίνεται από ειδικούς. Τέλος η στενή συνεργασία όλων των ειδικοτήτων που ασχολούνται με τη νόσο αποβαίνει προς όφελος των ασθενών και πρέπει να επιδιώκεται.

Η κύηση συνήθως δε δημιουργεί ιδιαίτερα προβλήματα παρά το γεγονός ότι ακόμη θεωρείται και αντιμετωπίζεται ως υψηλού κινδύνου. Επιβάλλεται συχνή παρακολούθηση και συνεργασία των ειδικών για το καλύτερο αποτέλεσμα.

Οι ασθενείς με Μ.Α μέσα από τη μακρά πορεία τους σε δύσκολα μονοπάτια ζωής κουβαλούν στη ψυχή τους θαυμάσιους και μοναδικούς θησαυρούς και τους προσφέρουν απλόχερα και με πολλή αγάπη στο περιβάλλον τους. Είναι καθήκον όλων μας να τους αξιοποιήσουμε, προσφέροντάς τους τη δυνατότητα της γονιμότητας. Η δημιουργία ζωής και ανθρώπων αποτελεί δικαίωση.²⁸

Κεφάλαιο 8^ο

- *Αιμοδοσία – ορισμός*
- *Τα παράγωγα του αίματος*
- *Τι πρέπει να γνωρίζει ο υποψήφιος αιμοδότης*
- *Επιλογή αιμοδοτών*
- *Θεωρητική βάση της δημιουργίας αιμοδοτών*
- *Προτάσεις για τη διάδοση της εθελοντικής αιμοδοσίας*
- *Μονάδες μεσογειακής αναιμίας*

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ

8.1. ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ – ΟΡΙΣΜΟΣ

Η επιστήμη έχει προχωρήσει με τεράστια βήματα τα τελευταία χρόνια. Ασθενείς με πολύ σοβαρά προβλήματα, των οποίων η πρόγνωση ήταν πριν από μερικά χρόνια απογοητευτική, πολύ συχνά θεραπεύονται, θερίζοντας τους καρπούς αυτής της προόδου. Μάλιστα, μια ομάδα ασθενών που έχουν σαφώς ωφεληθεί είναι οι πάσχοντες από διάφορα αιματολογικά νοσήματα, για τα οποία υπάρχουν σήμερα νέες, εξαιρετικά αποτελεσματικές θεραπείες. Υπάρχει, όμως, κάτι που δεν το παίρνουμε πολύ σοβαρά υπόψη όταν αξιολογούμε αυτές τις επιτυχίες της επιστήμης. Αυτό το κάτι είναι ότι καμιά σχεδόν από αυτές τις επιτυχείς θεραπευτικές ενέργειες δεν θα ήταν εφικτή, αν δεν υπήρχε η αφανής και ανιδιοτελής προσφορά αίματος και των παραγώγων του, από τα εκατομμύρια των συνανθρώπων μας εθελοντών αιμοδοτών.

Στην Αιματολογία, η τεράστια πρόοδος στις μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών κυττάρων και στις νεότερες χημειοθεραπείες βασίζεται απολύτως στη δυνατότητα υποστήριξης, που παρέχεται με τη μετάγγιση μεγάλων ποσοτήτων ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιμοπεταλίων, αλλά και άλλων παραγόντων. Δεν είναι υπερβολή αν πει κανείς ότι όσες επιτυχίες κι αν έχουν οι γιατροί, οι ερευνητές, οι φαρμακολόγοι κ.λ.π. θα είναι άχρηστες, αφού δεν θα μπορούν να εφαρμοστούν στην πράξη χωρίς την συγκλονιστική συνεισφορά των ανώνυμων εθελοντών αιμοδοτών. Η συνειδητοποίηση και μόνο αυτής της μεγάλης αλήθειας πρέπει να μας προβληματίσει όλους.

Ο καθένας από μας οφείλει να σκεφτεί σοβαρά πώς θα βοηθήσει στην προσπάθεια να γίνει η χώρα αμς αυτάρκης σε αίμα και παράγωγα. Άλλος με την επιστημονική του ιδιότητα, άλλος με το μεράκι στην προσπάθεια διάδοσης της ιδέας της αιμοδοσίας σε χώρους που ακόμα δεν έχουν τη συνεισφορά που θα έπρεπε και όλοι μας με τη μετάβαση στην πλησιέστερη Υπηρεσία Αιμοδοσίας και στην προσφορά αίματος.³³

Η Αιμοδοσία είναι ξεχωριστός τομέας της Αιματολογίας με τεράστια ανάπτυξη τα τελευταία 20 χρόνια. Για να ανταποκριθεί στους πολλαπλούς τομείς του έργου της, επιβάλλεται να υπάρχει οργάνωση, η Οργάνωση της Αιμοδοσίας.

Αυτή η οργάνωση έχει ένα ενιαίο σύστημα και είναι αξιοσημείωτο αυτό, γιατί ίσως είναι από τα λίγα παραδείγματα στην ιατρική, που οι άνθρωποι που ασχολούνται με ένα τομέα, οι

μεταγγισιολόγοι, μιλάει στην ίδια γλώσσα, χρησιμοποιούν τα ίδια σύμβολα και τις ίδιες τεχνικές σε όλο τον κόσμο.

Φυσικά αυτό επιτυγχάνεται με τη δημιουργία Ειδικών Επιτροπών Εμπειρογνομόνων, τόσο στο πλαίσιο του Παγκοσμίου Οργανισμού Υγείας, όσο και στο πλαίσιο του Συμβουλίου της Ευρώπης, που τις αρχές του ακολουθεί και η Χώρα μας.

Κάθε χώρα έχει μια ειδική νομοθεσία για την Αιμοδοσία. Αυτή η ειδική νομοθεσία προβλέπει για την Αιμοδοσία:

- Την εθελοντική μη αμειβόμενη προσφορά αίματος και την απαγόρευση κέρδους από τη διάθεση προϊόντων αίματος.
- Τα κριτήρια επιλογής ή αποκλεισμού των αιμοδοτών.
- Τον τρόπο συλλογής του αίματος.
- Τον τρόπο παρασκευής των παραγώγων αίματος και πλάσματος.
- Για αρχές συντήρησης του αίματος και των παραγώγων.
- Τον τρόπο παράδοσης και διακίνησης του αίματος και των παραγώγων.
- Τέλος, τον εργαστηριακό έλεγχο με τις εργαστηριακές εξετάσεις που επιβάλλονται (ορολογικές, καθορισμός ομάδων, έλεγχος νοσημάτων που μεταδίδονται με την μετάγγιση και έλεγχος στειρότητας).
- Την πρακτική της μετάγγισης, δηλ. τον τρόπο αίτησης ενός αίματος για μετάγγιση, τον τρόπο επιλογής του αίματος και τις απαραίτητες εξετάσεις που πρέπει να προηγηθούν από μια μετάγγιση.
- Τον απαραίτητο όρο της τήρησης δελτίων καταγραφής όλων αυτών των διαδικασιών ώστε να είναι δυνατός ο πολλαπλός έλεγχος που εξασφαλίζει την αποτροπή των συμβαμάτων.

Επειδή η Αιμοδοσία συνεχώς εξελίσσεται, η νομοθεσία εκσυγχρονίζεται με Διατάγματα και Υπουργικές Αποφάσεις.

Η Οργάνωση της Αιμοδοσίας περιλαμβάνει τα Κέντρα και τους Σταθμούς Αιμοδοσίας.

Οι τομείς που καλύπτουν οι Υπηρεσίες Αιμοδοσίας είναι οι πιο κάτω:

α) Η εξασφάλιση της αναγκαίας ποσότητας και κατάλληλης ποιότητας αίματος και παραγώγων.

β) Η ασφάλεια στη μετάγγιση με την ελαχιστοποίηση των κινδύνων μετάδοσης λοιμωδών νόσων, όπως η σύφιλη, η ηπατίτιδα Β και C και το AIDS.

γ) Ο εργαστηριακός έλεγχος και η παρασκευή του αίματος.

δ) Η προετοιμασία του αίματος για την μετάγγιση.

ε) Η παρακολούθηση χρονίων ασθενών με συγγενή αιματολογικά νοσήματα και σαν παράδειγμα αναφέρονται η αιμορροφιλία και το μεγάλο πρόβλημα στη χώρα μας, η Μεσογειακή Αναιμία.

στ) Ο έλεγχος και η αντιμετώπιση των διαταραχών της πήκτικότητας του αίματος (αιμορραγική διάθεση, θρόμβωση).

η) Ο έλεγχος των αυτοάνοσων νοσημάτων του αίματος.

ζ) Ο έλεγχος της ιστοσυμβατότητας δηλ. των αντιγόνων των ιστών, με σκοπό την επιλογή του κατάλληλου δότη για ένα δέκτη, για μια μεταμόσχευση μυελού των οστών.

θ) Επίσης σαν έργο έχουν την Παρασκευή αντιορρών, που χρησιμοποιούνται σαν αντιδραστήρια, την παρασκευή των παραγώγων πλάσματος και την συντήρηση των στοιχείων του αίματος με τη μέθοδο της Κρυοβιολογίας.

ι) Η πλασμα-κυτταροαφαίρεση, με τα καινούρια μηχανήματα.

κ) Η εκπαίδευση του ιατρικού, νοσηλευτικού και παραϊατρικού προσωπικού.

Η Αιμοδοσία, ως εξαιρετικά εξειδικευμένος τομέας, πλαισιώνεται με επιστημονικό, νοσηλευτικό και τεχνικό προσωπικό υψηλής στάθμης με εξειδίκευση στον τομέα της Αιμοδοσίας.³⁴

8.2. ΤΑ ΠΑΡΑΓΩΓΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η μετάγγιση αίματος χαρακτηρίζεται από τους ειδικούς σαν μια βραχύβια μεταμόσχευση ενός ή περισσότερων στοιχείων του αίματος με σκοπό την αντιμετώπιση μιας έλλειψης. Είναι μια παροδική πράξη υποστήριξης του αρρώστου μέχρι να λυθεί το πρόβλημά του ή να βρεθεί κάποια μονιμότερη θεραπεία προκειμένου για χρόνιες καταστάσεις.

Σήμερα στην κλινική πράξη, σε ειδικές περιπτώσεις γίνεται μετάγγιση των παραγώγων του. Με την κλασματοποίηση του αίματος και την παρασκευή παραγώγων αυτού εξασφαλίζεται η σωστή αξιοποίηση του αίματος και η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση των αρρώστων.

Από το ολικό (αυτούσιο) αίμα παρέχεται ποικιλία προϊόντων και κλασμάτων αυτού. Τα νωπά παράγωγα που συνήθως παρασκευάζονται σε υγρή μορφή είναι:

- Το πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα
- Τα αιμοπετάλια
- Τα λευκά αιμοσφαίρια
- Το κατεψυγμένο κρυοκαθίζημα.

Τα σταθερά ή ξηρά παράγωγα του αίματος που συνήθως παρασκευάζονται σε ξηρή λειόφιλη μορφή είναι:

- Η αλμπουμίνη
- Οι ανοσοσφαιρίνες – ειδικές γ σφαιρίνες
- Το κρυοκαθίζημα σε ξηρή λειόφιλη μορφή
- Το ινωδογόνο
- Οι συμπυκνωμένοι αντιαμοροφιλικοί παράγοντες, δηλαδή ο παράγοντας VII και το προθρομβικό σύμπλεγμα που περιέχει τον παράγοντα IX και τους παράγοντες πήξεως VII, II, X.

Το ολικό (αυτούσιο) αίμα για μετάγγιση ή κλασματοποίηση, όπως αναφέρθηκε παραπάνω, προσφέρεται από εθελοντές αιμοδότες, συγγενείς αρρώστων ή από το φιλικό τους περιβάλλον.

Βασική προϋπόθεση μεγάλης σημασίας για τη μετάγγιση αίματος είναι ο καθορισμός ομάδας αίματος και παράγοντα Rhesus (Rh) του αιμοδότη και του αρρώστου (λήπτη και δότη), για τον έλεγχο συμβατότητας, πριν τη χορήγηση αίματος.

Οι ομάδες αίματος είναι σταθεροί κληρονομικοί παράγοντες, οι οποίοι μεταβιβάζονται με τους νόμους του Mendel και δεν μεταβάλλονται ισόβια.

Οι άνθρωποι κατατάσσονται σε τέσσερις ομάδες αίματος. Η κατάταξη αυτή στηρίζεται στον προσδιορισμό ορισμένων αντιγονικών παραγόντων, των συγκολλητινογόνων που βρίσκονται στην κυτταρική μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των συγκολλητινών που βρίσκονται στο πλάσμα.³⁵

8.3. ΤΙ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΓΝΩΡΙΖΕΙ Ο ΥΠΟΨΗΦΙΟΣ ΑΙΜΟΔΟΤΗΣ

Κάθε χώρα έχει τους δικούς της κανονισμούς για τον καθορισμό των προϋποθέσεων που πρέπει να πληρεί ένας υποψήφιος αιμοδότης. Όμως στα γενικά σημεία υπάρχει συμφωνία όλων των χωρών, που οι Υπηρεσίες Αιμοδοσίας είναι κάτω από κρατικό έλεγχο και ακολουθούν τα διεθνώς παραδεδεγμένα και τυποποιημένα από την Διεθνή Κοινότητα Αιμοδοσίας.

Πριν την αιμοληψία, ο κάθε υποψήφιος αιμοδότης εξετάζεται από ειδικευμένο ιατρικό προσωπικό της Αιμοδοσίας στην οποία προσέρχεται.

Η διαδικασία αυτή αναφέρεται ως επιλογή του αιμοδότη και περιλαμβάνει κλινικό και εργαστηριακό έλεγχο:

- Λήψη σύντομου ιατρικού ιστορικού και συμπλήρωση ειδικού ερωτηματολογίου που αποβλέπει στην αποκάλυψη παθήσεων οι οποίες συνιστούν απαγόρευση ή αντένδειξη για τη λήψη αίματος. Το ερωτηματολόγιο συμπληρώνεται με τη συνεργασία του αιμοδότη και υπογράφεται από αυτόν.
- Σύντομη κλινική εξέταση που περιλαμβάνει την εκτίμηση της γενικής κατάστασης και κυρίως του καρδιαγγειακού συστήματος του αιμοδότη. Ο σφυγμός πρέπει να είναι ρυθμικός και οι σφύξεις 50 – 110/λεπτό και η αρτηριακή πίεση, συστολική μεταξύ 95-180 mmHg και η διαστολική 50 – 100 mmHg.
- Προσδιορισμό της αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη του υποψηφίου.

Οι διάφοροι φορείς που ασχολούνται με την ενημέρωση του πληθυσμού για την ανάγκη της εθελοντικής Αιμοδοσίας, πρέπει να γνωρίζουν τα εξής:

- Κάθε υγιής άνδρας ή γυναίκα ηλικίας 1 – 62 ετών μπορεί άφοβα να δίνει αίμα 3 – 4 φορές το χρόνο.
- Ο όγκος αίματος που προσφέρει ο αιμοδότης (450ml) από τα 5 κιλά που διαθέτει ο κα'θε ενήλικος άνδρας ή γυναίκα, αποκαθίσταται αμέσως από τον οργανισμό. Το πλάσμα του αίματος αναπαράγεται σε 24 ώρες και τα ερυθρά αιμοσφαίρια σε ένα περίπου μήνα.
- Δεν πρέπει να διενεργείται αιμοληψία πριν περάσουν 2 μήνες από την προηγούμενη δωρεά αίματος.
- Η αιμοδοσία είναι τελείως ανώδυνη και διαρκεί 5 – 10 λεπτά της ώρας.
- Κανένα φάρμακο δεν αντικαθιστά το αίμα ή το πλάσμα που χρειάζεται ο ασθενής.

8.4. ΕΠΙΛΟΓΗ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ

Διάφορα νοσήματα ή παθολογικές καταστάσεις απαγορεύουν οριστικά ή πρόσκαιρα την αιμοδοσία, από το φόβο μήπως επιβαρυνθεί η κατάσταση υγείας του αιμοδότη ή μήπως μεταβιβαστεί με τη μετάγγιση ένα λοιμώδες νόσημα στον δέκτη.

1. Ηπατίτιδα: Αποκλείονται σαν αιμοδότες άτομα που τους τελευταίους 6 μήνες χειρουργήθηκαν ή δέχθηκαν μετάγγιση αίματος ή παραγώγων αίματος. Επίσης, αποκλείονται σαν αιμοδότες για 6 μήνες, όσοι ήρθαν σε στενή επαφή με άτομα που πέρασαν ηπατίτιδα. Τέλος, αποκλείονται σαν αιμοδότες όσοι έχουν θετικό το Αυστραλιανό Αντιγόνο ηπατίτιδας – Β και το αντίσωμα κατά της ηπατίτιδας C στο αίμα τους.³⁴

Αξίζει να σημειωθεί ότι ένα μέλος των Flaviniviridae έχει κλωνοποιηθεί, ο ΗGV. Στη μελέτη αυτή παρουσιάζεται η συχνότητα της ΗGV λοίμωξης σε αιμοδότες και ασθενείς με β-Μεσογειακή αναιμία, συσχετίζονται κλινικά και εργαστηριακά ευρήματα και μελετάται η συνύπαρξη της παρουσίας ΗGV – RNA και Αντι-E2. Σε 113 αιμοδότες, ανιχνεύθηκαν αντί – ΗGV στο 9,7% ενώ ΗGV ιαμία στο 2,65%. Δεν υπήρχε συνύπαρξη ιαμίας και αντισωμάτων. Σε 55 σθeneίς με β – Μεσογειακή αναιμία αντί- ΗGV ανιχνεύθηκαν στο 69,09% ενώ ΗGV – RNA στο 34,54%. Συνύπαρξη ιαμίας και αντισωμάτων βρέθηκε στο 18,18%. Μόνο 2/19 ασθενείς είχαν αυξημένα επίπεδα ALT. Η αυξημένη συχνότητα ΗGV σε πολυμεταγγιζόμενους δεν σχετίζεται με αυξημένες τιμές τρανσαμινασών. Η παρουσία του ΗGV σε αιμοδότες που δεν είχαν κανένα παράγοντα κινδύνου πιθανολογεί και άλλους τρόπους μετάδοσης του ιού. Φαίνεται ότι η παρουσία των ΗGV αντισωμάτων οφείλεται σε παλαιότερη έκθεση στον ιό και η συνύπαρξή τους με ιαμία συμβαίνει στην περίοδο αποδρομής της νόσου.³⁶

2. AIDS: Είναι γνωστό σε όλους πως το AIDS οφείλεται στον ιό LAV ή HTLV-III. Μέχρι τώρα έχει απομονωθεί ο ιός σε αίμα, μυελό των οστών, λεμφαδένες, εγκέφαλο, σάλιο καθώς επίσης και στο σπέρμα των πασχόντων ατόμων. Η απομόνωση του ιού είναι δύσκολη και μη εφαρμόσιμη για την καθημερινή πράξη.

Όμως μέχρι στιγμής από τις μελέτες που έχουν γίνει και είναι πάρα πολλές – σε αναγνωρισμένα εργαστήρια του κόσμου, έχει επινοηθεί μεθοδολογία ανιχνεύσεως αντισωμάτων έναντι του ιού LAV.

Η μετάδοση του ιού κατ' αρχήν γίνεται με την άμεση επαφή που σημαίνει την σεξουαλική επαφή. Επίσης γίνεται από τη μητέρα στο έμβρυο εφόσον η μητέρα έχει μολυνθεί από τον ιό και ο τρόπος μόλυνσης δεν είναι πάρα πολύ γνωστός. Υπάρχει και ο παρεντερικός τρόπος μόλυνσης, από μολυσμένες βελόνες (τοξικομανείς) ή λομυσμένα ξυραφάκια και τέλος με τη μετάγγιση αίματος και παραγώγων του.

Μιας και μιλάμε για μετάδοση του ιού με την μετάγγιση αίματος και παραγώγων του, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι η μετάδοση μπορεί να γίνει με ολικό αίμα, με συμπυκνωμένα ερυθροκύτταρα, με αιμοπεταλικά παρασκευάσματα και με πλάσμα.

Στην Ελλάδα, όπως και σε άλλες χώρες, ο έλεγχος των αιμοδοτών, για το αντίσωμα AIDS έχει ακολουθήσει τις γενικές οδηγίες σύμφωνα με τις συστάσεις του συμβουλίου της Ευρώπης με σχετικές εγκυκλίους που κυκλοφόρησαν το 1983 και το 1985. Επίσης ανάλογες εγκυκλίους έχουν κυκλοφορήσει και από το Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας προς το προσωπικό των αιμοδοσιών, έτσι ώστε ο κάθε εργαζόμενος της αιμοδοσίας να ξέρει πώς πρέπει να κάνει επιλογή των αιμοδοτών, ώστε να καταφέρουμε να αποκλείσουμε άτομα που ανήκουν στις ομάδες υψηλού κινδύνου.³⁷

3. Ελονοσία: Άτομα που πέρασαν ελονοσία αποκλείονται από αιμοδοσία. Όσοι ταξίδεψαν σε χώρες που ευδημεί η ελονοσία μπορούν να αιμοδοτήσουν έξι μήνες μετά την επιστροφή τους στην Ελλάδα εφόσον δεν έχουν πυρετό και συμπτώματα. Όσοι προέρχονται από χώρες που ευδημεί η ελονοσία αποκλείονται για τρία χρόνια.

4. Άτομα που νόσησαν από οποιαδήποτε **λοιμώξη** θα κρίνονται από το υπεύθυνο προσωπικό της Αιμοδοσίας.

5. Δεν πρέπει να δίνουν αίμα άτομα που πάσχουν από **χρόνια νοσήματα**, όπως: καρδιακό νόσημα, διαβήτη, υπέρταση, χρόνια νεφροπάθεια, ηπατοπάθεια, αναιμία ή άλλο σοβαρό νόσημα.

6. Ο αιμοδότης κατά τη διάρκεια της λήψης του ιατρικού ιστορικού πρέπει να αναφέρει τυχόν συμπτώματα και παλαιότερη νόσηση από **αφροδίσιο νόσημα**, ώστε να βοηθηθεί ο υπεύθυνος της Αιμοδοσίας να κρίνει με ασφάλεια.

8.4.1. Δεν πρέπει να δίνουν αίμα:

- Άνδρες και γυναίκες που γνωρίζουν ότι έχουν AIDS ή έχουν μολυνθεί από τον ιό του AIDS.
- Άνδρες που έχουν έρθει σε σεξουαλική επαφή με έναν άλλο άνδρα.
- Άνδρες και γυναίκες που είχαν σεξουαλική επαφή με άτομα που ζουν ή προέρχονται από την Αφρική (στις χώρες κάτω από τη Σαχάρα) τη νοτιοανατολική Ασία, τη νότια Αμερική και τα νησιά του Ειρηνικού, στη διάρκεια της τελευταίας δεκαετίας.
- Άνδρες και γυναίκες με πολλούς ερωτικούς συντρόφους.
- Άτομα που κάνουν χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών.
- Οι ερωτικοί σύντροφοι των ατόμων των παραπάνω κατηγοριών.

- Σοβαρές **αλλεργικές καταστάσεις** απαγορεύουν την αιμοδοσία. Εποχιακές αλλεργικές καταστάσεις και λήψη αντιαλλεργικών φαρμάκων απαγορεύουν προσωρινά μόνο την αιμοληψία.

Σχετικά με τους εμβολιασμούς δίνονται οι εξής οδηγίες:

- Αποφυγή αιμοδοσίας επί 3 εβδομάδες μετά το εμβόλιο ιλαράς, παρωτίτιδας, κίτρινου πυρετού και πολυομυελίτιδας από το στόμα (SABIN).
- Η αιμοδοσία είναι δυνατή 24 ώρες μετά τα παρακάτω εμβόλια εφόσον βέβαια ο υποψήφιος αιμοδότης δεν έχει τα συμπτώματα: τετάνου, τυφοειδούς πυρετού, παρατύφον, χολέρας, διφθερίτιδας, γρίπης, πολυομυελίτιδας (SALK) και πανώλους.

Οι έγκυες δεν επιτρέπεται να δώσουν αίμα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τουλάχιστον έξι μήνες μετά τον τοκετό.

Εάν ο αιμοδότης παίρνει φάρμακα η απόφαση για την πραγματοποίηση αιμοληψίας αφήνεται στην κρίση του γιατρού της Αιμοδοσίας.

Άτομα που είναι ετερόζυγοι φορείς Μεσογειακής αναιμίας, δρεπανοκυτταρικής αναιμίας και έχουν ελαφρές διαταραχές των ενζύμων των ερυθροκυττάρων (ανεπάρκεια G-6PD) μπορούν να αιμοδοτήσουν εφόσον το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης τους είναι άνω των 12gr/dl.

8.4.2. Εργαστηριακός έλεγχος του αίματος

Μετά την αιμοληψία, στην τράπεζα αίματος γίνονται εργαστηριακές εξετάσεις που περιλαμβάνουν απαραίτητα:

- Προσδιορισμό ομάδων αίματος των συστημάτων ABO και Ρέζους.
 - Δοκιμασίες για την πρόληψη λοιμωδών νόσων που μεταδίδονται με το αίμα:
1. Έλεγχος για σύφιλη. Αν το αποτέλεσμα είναι θετικό, γίνεται επιβεβαίωση με εξειδικευμένη μέθοδο.
 2. Έλεγχος για το αντιγόνο κατά της ηπατίτιδας Β.
 3. Έλεγχος για το αντίσωμα κατά της ηπατίτιδας C.
 4. Έλεγχος για το αντίσωμα κατά του ιού HIV που προκαλεί το AIDS.

Ο έλεγχος γίνεται με αντιδραστήρια και μεθόδους μεγάλης ευαισθησίας και ειδικότητας. Αν το αποτέλεσμα είναι θετικό, γίνεται επιβεβαίωση σε δεύτερο νέο δείγμα αίματος με εξειδικευμένη μέθοδο. Σε κάθε περίπτωση θετικού αποτελέσματος το αίμα αχρηστεύεται και ο αιμοδότης ενημερώνεται κατάλληλα από τον αρμόδιο γιατρό της αιμοδοσίας, δέχεται ιατρική συμβουλή και ψυχοκοινωνική στήριξη. Η διαδικασία αυτή γίνεται σε αυστηρά πλαίσια δεοντολογίας και τήρησης του απρρήτου.³⁴

8.4.3. Προγραμματιζόμενη εφαρμογή του Μοριακού Ελέγχου

Εν όψει της άμεσης εφαρμογής του μοριακού ελέγχου μπορούν να δημιουργηθούν Κέντρα Μοριακού Ελέγχου (Κ.Μ.Ε.) σε υπηρεσίες αιμοδοσίας που διαθέτουν την τεχνολογία, τεχνογνωσία και υποδομές σε χώρους και προσωπικό ώστε να εξασφαλίζεται η διενέργεια των εργαστηριακών ελέγχων με απόλυτη ασφάλεια ταυτόχρονα σε όλη την επικράτεια.

Σταδιακά και έως την λειτουργία των Κέντρων Αίματος σύμφωνα με τον Ν. 3402/05 και προκειμένου να ξεκινήσει άμεσα η εφαρμογή προτείνουμε:

- Ø Το Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας να αναλάβει την έκδοση προεκτυπωμένων ετικετών με σύστημα γραμμωτού κώδικα (bar code) πανελλαδικά για όλες τις υπηρεσίες αιμοδοσίας που πραγματοποιούν αιμοληψίες με στόχο την κοινή σήμανση αιμοληψιών / δειγμάτων και να συντονίσει τις υπηρεσίες αιμοδοσίας στην έκδοση ετικετών σήμανσης βασιζόμενες στις απαραίτητες επισημάνσεις έτσι όπως αυτές καθορίζονται στο παράρτημα ΙΙΙ της οδηγίας 2002/98/ΕΚ.
- Ø Η επιστημονική επιτροπή αιμοδοσίας να συνεδριάσει άμεσα προκειμένου να επεξεργαστεί και να προτείνει:
 - Ο συνήθης υποχρεωτικός και εφαρμοζόμενος ορολογικός έλεγχος (ELISA) αν θα προηγείται του μοριακού ελέγχου ή αν θα γίνεται παράλληλα. Επίσης αν θα ενημερώνεται το Κέντρο Μοριακού Ελέγχου για τα αποτελέσματα του ορολογικού ελέγχου, και την ενδεχόμενη αναντιστοιχία των αποτελεσμάτων και με ποιο τρόπο.
 - Σε περίπτωση καθυστέρησης έκδοσης αποτελεσμάτων μοριακού ελέγχου και άμεσης ανάγκης χορήγησης του αίματος στο νοσοκομείο, αν θα μπορεί να διατιθεται η μονάδα και με ποια διαδικασία θα λαμβάνεται τέτοια απόφαση.
 - Έκδοση ολιγόριθμου εργαστηριακής διερεύνησης και ερμηνείας των αποτελεσμάτων με NAT πανελλαδικά.
 - Προδιαγραφές για τη λήψη – σήμανση – μεταφορά των δειγμάτων.
 - Διαδικασίες για την έκδοση αποστολή αποτελεσμάτων.
 - Διαδικασίες σήμανσης και αποδέσμευσης των μονάδων αίματος.
 - Λύσεις σε ενδεχόμενα προβλήματα που θα προκύψουν από την ενσωμάτωση στον μοριακό έλεγχο και του ελέγχου για την ηπατίτιδα Β και ενιαία επιστημονική απάντηση και καθοδήγηση για ερωτηματικά που προκύπτουν σχετικά με την περαιτέρω διερεύνηση της ηπατίτιδας Β και ενιαία επιστημονική απάντηση και καθοδήγηση για ερωτηματικά που προκύπτουν σχετικά με την

περαιτέρω διερεύνηση της ηπατίτιδας Β στον αιμοδοτικό πληθυσμό, ιδιαίτερα σε περιοχές με αυξημένο επιπολασμό.

- Ø Το Εθνικό Κέντρο Αιμοδοσίας να εξασφαλίζει και να συντονίζει την συμμετοχή των Κέντρων Μοριακού Ελέγχου σε πρόγραμμα εξωτερικού ποιοτικού ελέγχου.
- Ø Προκειμένου να εξασφαλισθεί η έγκαιρη και ασφαλής μεταφορά των δειγμάτων από τα σημεία αιμοληψίας στο Κέντρο Μοριακού Ελέγχου είτε να προκηρυχθεί άμεσα διεθνής ανοικτός διαγωνισμός για όλη την επικράτεια, είτε να ανατεθεί η μεταφορά σε θυγατρική εταιρεία του δημοσίου.
- Ø Οι υπηρεσίες που διαθέτουν σύστημα μηχανοργάνωσης να ενσωματώσουν τον μοριακό έλεγχο στο πληροφοριακό σύστημα, ώστε να μην είναι δυνατή η αποδέσμευση αίματος ή παραγώγου του εφόσον δεν έχει ολοκληρωθεί ο έλεγχος εκτός εκτάκτων περιπτώσεων και η διαδικασία να είναι πλήρως ελέγξιμη και ιχνηλάσιμη.
- Ø Τα Κέντρα Μοριακού Ελέγχου να διατηρούν πλήρες αρχείο εξετασθέντων δειγμάτων και για τον απαιτούμενο χρόνο από την ισχύουσα νομοθεσία.
- Ø Τα Κέντρα Μοριακού Ελέγχου να παρέχουν τη δυνατότητα μηχανισμού back –up ώστε σε απρόβλεπτες περιπτώσεις να διασφαλίζεται η συνεχής και αδιάλειπτη λειτουργία του Κέντρου και η συνέργεια με γειτονικά κέντρα.
- Ø Οι προμηθεύτριες εταιρείες να υποστηρίζουν τα συστήματα μοριακού ελέγχου με δυνατότητα συνεχούς εφοδιασμού με τα απαραίτητα αντιδραστήρια και αναλώσιμα καθώς και να διαθέτουν απαραίτητο απόθεμα ασφαλείας (stock), καθώς και να είναι σε θέση να ανταποκριθούν σε τεχνικά προβλήματα για όλη την επικράτεια.
- Ø Στα Κέντρα Μοριακού Ελέγχου η απόφαση για εφαρμογή του ελέγχου σε μονήρεις αιμοδοσίες ή δεξαμενές πρέπει να βασίζεται:
 - Στα όρια ευαισθησίας (copies ή IU) των μεθόδων.
 - Στον επιπολασμό των υπό εξέταση ιών στον αιμοδοτικό πληθυσμό.
 - Στον αριθμό εξεταζόμενων αιμοληψιών.
 - Στην δυνατότητα ταχείας αποδέσμευσης προϊόντων (σημαντικός δείκτης η κατανάλωση αιμοπεταλίων).
 - Στο κόστος (μηχανήματα, αναλώσιμα, αντιδραστήρια) και ο τρόπος ελέγχου (μονήρεις ή δεξαμενές) να αποφασισθεί χωριστά για κάθε Κέντρο Μοριακού Ελέγχου εξετάζοντας τις αναφερόμενες παραμέτρους.
- Ø Τα Κέντρα Μοριακού να διαθέτουν τους απαραίτητους χώρους:

- Οι απαιτήσεις εξαρτώνται από το εάν η ακολουθούμενη μεθοδολογία είναι αυτοματοποιημένη ή όχι.
- Το εργαστήριο NAT ανεξάρτητο από τα άλλα εργαστήρια πρέπει:
- Να διαθέτει τουλάχιστον τρεις διακριτούς χώρους (προετοιμασία δειγμάτων – εκχύλιση – ενίσχυση & ανίχνευση).
- Να εξασφαλίζεται μονής κατεύθυνσης ροή εργασίας (unidirectional workflow).
- Να διαθέτει χωριστούς και ασφαλείς αποθηκευτικούς χώρους για αντιδραστήρια, δείγματα, προϊόντα εκχύλισης.²⁸

8.4.4. Νεότερα δεδομένα για την ασφάλεια του αίματος

Η εφαρμογή μεθόδων ιατρικής βιολογίας στη διάγνωση των HIV, HBV, HCV και άλλων παθογόνων παραγόντων συμβάλει στην ασφάλεια του αίματος μειώνοντας το διαγνωστικά «σιωπηλό ορολογικό παράθυρο» με την ανίχνευση των λοιμώξεων αυτών πριν από τον χρόνο διάγνωσης τους με τις κλασικές ανοσοενζυμικές μεθόδους διαλογής. Πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν ότι με την καθολική εφαρμογή στην αιμοδοσία των μεθόδων PCR και NAT και άλλων μεθόδων όπως ο έλεγχος του αντιγόνου p₂₄ του HIV και του πυρηνοκαψιδικού αντιγόνου HCV, ο υπολειπόμενος κίνδυνος μετάδοσης του HIV και των ιών της ηπατίτιδας, εξαιτίας χορήγησης αίματος από ψευδώς οροαρνητικούς αιμοδότες, μειώνεται δραστικά.

Παρά την πρόοδο αυτή, ο κίνδυνος αναδυόμενων παραγόντων (vCJD κ.λ.π.) δεν μπορεί να παραβλεφθεί. Για τους λόγους αυτούς η ανάπτυξη συστημάτων ποιότητας και ασφάλειας εστιάζεται στην περαιτέρω βελτίωση και την διαμόρφωση νέων στρατηγικών απομάκρυνσης και αδρανοποίησης ιογενών και άλλων λοιμογόνων παραγόντων τόσο στα σταθερά όσο και στα ασταθή προϊόντα αίματος.

Η αδρανοποίηση παθογόνων εφαρμόζεται ευρέως στα σταθερά φαρμακευτικά παράγωγα πλάσματος και στο πρόσφατα κατεψυγμένο πλάσμα, ενώ υπάρχουν σημαντικές δυσκολίες στην εφαρμογή διαδικασιών στα κυτταρικά στοιχεία του αίματος και ειδικότερα στα ερυθροκύτταρα.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια της αδρανοποίησης ερυθροκυττάρων εξαρτάται από την διατήρηση τόσο της ακεραιότητας όσο και των βιολογικών λειτουργιών των κυττάρων αυτών.

Πρόσφατα, δοκιμάζονται με επιτυχία δύο συστήματα αδρανοποίησης ερυθρών, το inactine και το Helinx S-303 τα οποία κατευθύνονται στο DNA των μικροβιολογικών στόχων (ιοί καψιδικοί και μη καψιδικοί, βακτηρίδια, πρωτόζωα, άλλοι).

Άλλες προσπάθειες στον τομέα της βιοτεχνολογίας φιλοδοξούν αν δημιουργήσουν ερυθροκύτταρα καθολικής βιοσυμβατότητας, καθώς και διαλύματα αιμοσφαιρίνης.

Μέχρι να ολοκληρωθούν οι προσπάθειες αυτές, το αίμα των εθελοντών αιμοδοτών με συμπεριφορά χαμηλού κινδύνου για την μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων θα αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας για όλους όσους έχουν ένδειξη μετάγγισης αίματος και κυρίως για τα πολυμεταγιζόμενα άτομα με Μεσογειακή Αναιμία.¹⁹

8.5. ΘΕΩΡΗΤΙΚΗ ΒΑΣΗ ΤΗΣ ΔΗΜΙΟΥΡΓΙΑΣ ΑΙΜΟΔΟΤΩΝ

Στις αρχές του αιώνα αρχίζει ουσιαστικά η οργάνωση της αιμοδοσίας, όταν η πρακτική της χρησιμοποίησης του αίματος ως θεραπευτικού μέσου κατακτούσε συνεχώς έδαφος.

Με τον καιρό και εμ την επίλυση πολλών προβλημάτων σχετικών με τη λήψη, τον έλεγχο, τη συντήρηση και τη χορήγηση αίματος, αλλά και τη βαθύτερη κατανόηση της μεγάλης θεραπευτικής αξίας του αίματος, η ζήτησή του παρουσίαζε συνεχώς αύξηση.

Είναι χαρακτηριστικό, αν όχι εντυπωσιακό, ότι πολλοί ειδικοί είχαν βεβαιώσει πριν από 30 χρόνια ότι οδεύουμε προς σταθεροποίηση των αναγκών αίματος. Αντ' αυτού, η αύξηση της ζήτησης συνεχίζεται ακόμα και σήμερα και η αυξητική αυτή τάση, αν και περιορισμένη, δεν έχει εκλείψει παντελώς. Απαραίτητη, συνεπώς, ήταν και η παράλληλη αύξηση του σώματος των αιμοδοτών. Η μεγάλη ανάγκη αίματος μέσω του συγγενικού και φιλικού περιβάλλοντος καταρχήν διαβιβάστηκε σε ευρύτερες κοινωνικές ομάδες, όπου κατά περίπτωση κατάφερε να κινητοποιήσει πολλούς μηχανισμούς προσωπικής, κοινωνικής, πολιτικής, ακόμη και οικονομικής δράσης.

Ωστόσο, οι όποιες διαδικασίες οργάνωσης έχουν μεγάλες επιπτώσεις στη διαμόρφωση αυτής της ψυχολογίας και συνεπώς στην αποδοχή της πράξης, στην υιοθέτηση και τελικά στην αποτελεσματικότητά της.

Γίνεται έτσι προφανές ότι η όποια πρακτική επιλογή επενεργεί στην αποτελεσματικότητα άμεσα, αλλά και ανάδρομα, μέσω της διαμόρφωσης χαρακτήρων και συμπεριφορών επηρεάζεται.

Αφήνοντας τη λεπτομερή ανάλυση των επιμέρους πρακτικών, προς στιγμνή μπορούμε να σχηματοποιήσουμε τη θεωρητική βάση του συνόλου των απόψεων σε δύο κυρίαρχες αντιλήψεις.

Σύμφωνα με την πρώτη αντίληψη, το αίμα, ως περιεχόμενο αποκλειστικά από ανθρώπους και προοριζόμενο αποκλειστικά για ανθρώπους, οφείλουμε να το χαρακτηρίσουμε ως **κοινωνικό αγαθό ή αγαθό αξίας** (merit good), μη δυνάμενο να αποκτήσει αγοραία, αλλά μόνο «ηθική» ή κοινωνική αξία.

Συνεπώς, η όποια διαδικασία προσπορισμού του δεν μπορεί παρά να καθορίζεται με κοινωνικούς και όχι με οικονομικούς όρους.

Δύο κατηγορίες αιμοδοτών καλύπτονται από την πρώτη αυτή αντίληψη. Αυτοί που προσέρχονται χωρίς ιδιαίτερη κλήση και χωρίς προφανή λόγο και είναι οι χαρακτηριζόμενοι ως αμιγείς εθελοντές αιμοδότες · αυτοί είναι αλτροουϊστές και οι ενέργειές τους διέπονται από αίσθημα αγάπης και ευθύνης. Οι άλλοι είναι οι εθελοντές που αιμοδοτούν για κάλυψη υπαρκτών

αναγκών και χωρίς άμεσα προφανή ανταποδοτικότητα, αλλά με τη σκέψη και επιθυμία να καλυφθούν οι ίδιοι και οι οικογένειές τους σε περίπτωση πιθανής ανάγκης.

Σύμφωνα με τη δεύτερη αντίληψη, το αίμα θεωρείται **οικονομικό αγαθό ή ιδιωτικό αγαθό** (private good) με εμπορική αξία και όπως κάθε οικονομικό αγαθό οφείλει και αυτό να υπόκειται στους νόμους της προσφοράς και ζήτησης, δηλαδή της αγοράς.

Συνεπώς και η όποια διαδικασία προσπορισμού του πρέπει να υπόκειται στους νόμους που διέπουν τη διακίνηση οικονομικών αγαθών. Εδώ ακριβώς εμπίπτει η περίπτωση αυτών που αιμοδοτούν αποκλειστικά και μόνο προκειμένου να ανταμειφθούν. Πρόκειται για την αγορά αίματος.

Η «κινητοποιητική» δράση του χρήματος στην κατεύθυνση των αιμοδοτών και η «ευεργετική» οικονομικά, δηλαδή κερδοφόρα, από την πλευρά των διαμέσων, επίπτωση, συνιστούσαν την αρραγή θεωρητική βάση επιτυχίας του εγχειρήματος.

Αυτές ακριβώς οι δυνάμεις, η «κινητοποιητική» ανάγκη του αίματος από τη μια και η δράση του χρήματος από την άλλη, επενέργησαν δημιουργικά στην απαρχή των προσπαθειών δημιουργίας αιμοδοτών.

Η προσέλευση ενός ατόμου για αιμοδότηση δεν αποτελούσε αυθύπαρκτο καθήκον ούτε ενδόμυχη προσωπική ανάγκη, αφού δεν περιλαμβάνεται στις φυσικές λειτουργίες και ανάγκες του ατόμου.

Η προσέλευση προϋποθέτει και επιβάλλει τη διαμεσολάβηση και επενέργεια δύο σοβαρών παραγόντων.

Πρώτα της πληροφορίας. Η θεραπευτική χρήση του αίματος και τω προϊόντων του οφείλει να γίνει σωστή σε κάθε άτομο και μάλιστα από μικρή σχετικά ηλικία, αν είναι δυνατό, αφού η ωριμότητά του προσδιορίζεται τελικά από το επίπεδο γνώσης της κάθε στιγμής.

Η παρουσία της πληροφορίας αποτελεί όχι μόνο καθοριστικό στοιχείο της όποιας επιτυχίας, αλλά είναι και απόλυτα αναγκαία προϋπόθεση για αιμοδότηση. Γι' αυτό, όπως θα δούμε πιο κάτω απαγορεύεται ρητώς η αιμοδότηση από άτομα που δεν έχουν επίγνωση της πράξης αυτής.

Αν είναι όμως προφανές ότι η πληροφορία είναι απαραίτητη, είναι επίσης γεγονός ότι δεν είναι και αρκετή. Η τελική απόφαση του ατόμου θα καθορισθεί και από την παρουσία ή μη μιας δεύτερης κινούσας δύναμης, που θα μπορούσε, προς συνεννόηση, να ονομασθεί «ηθική πίεση».

Τις περισσότερες φορές που κάποια συλλογική αιμοδότηση δεν παρουσιάζει την προσέλευση και αποτελεσματικότητα που αναμενόταν, αυτό χρεώνεται κατά κανόνα στην ελλιπή πληροφόρηση. Πιο έμπειρη όμως παρατήρηση με λεπτομερέστερη μελέτη, αποδεικνύει

τελικά ότι δεν είναι ο παράγοντας της πληροφόρησης που δεν λειτούργησε, αλλά αυτός της «ηθικής πίεσης».

Αυτό μπορεί να αφορά τόσο το είδος ή την ποιότητα, όσο και την ισχύ ή αποτελεσματικότητα αυτής της πίεσης. Πίεση και συνακόλουθα κινητοποίηση, μπορούν να προκαλέσουν διάφοροι παράγοντες και με διαφορετικές μεθόδους.

Ο επηρεασμός του ανθρώπινου ήθους είναι ευνόητο ότι θα έχει ουσιαστικό αποτέλεσμα και κυρίως διάρκεια, εφόσον επιχειρηθεί με τους κατάλληλους τρόπους. Μεγάλης δε σημασίας είναι και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του φορέα.

Ιδιαίτερη όμως προσοχή απαιτεί το γεγονός ότι τα μέσα επηρεασμού, από μόνα τους, δεν έχουν απλή μηχανιστική δράση και ιδιότητα, αλλά συνιστούν σημαντική λειτουργία και σε ένα μεγάλο βαθμό έχουν δράση τροποποιητική της συμπεριφοράς. Το ήθος δεν είναι κάτι το συμπαγές, στατικό και μεταφερόμενο. Αποτελεί ιδιότητα αποκτώμενη και μάλιστα σε δυναμική ισορροπία στο διηνεκές. Η επιτυχία του έργου τη δημιουργίας εθελοντών αιμοδοτών εξαρτάται και καθορίζεται από το επίπεδο κοινωνικού ήθους, το οποίο αποτελεί άμεση συνάρτηση του κάθε φορά διαμορφωμένου επιπέδου κοινωνικής συνείδησης.

Τα μέσα προς επιτυχία έχουν βέβαια τη σημασία και αξία τους, αλλά η τελική τους επιτυχία θα εξαρτηθεί και θα καθορισθεί σε μεγάλο ποσοστό από το «έδαφος» της επενέργειάς τους, δηλαδή την κοινωνική συνείδηση και το κοινωνικό ήθος.

«Προτιμώ μία στάλα αίμα από ένα ποτήρι μελάνι» διαλαλεί ο Γ. Σεφέρης προκρίνοντας τον ανθρωπισμό της πράξης από αυτόν της θεωρίας. Σ' ένα τέτοιο περιβάλλον, το έργο της δημιουργίας ή παρκαίνησης κάποιου εθελοντή αιμοδότη καθίσταται ευκολότερο και πάντως πιο αποτελεσματικό.

Σε αντίθετη όμως περίπτωση, ποιες είναι οι επιλογές; Η αιμοδοσία θα πρέπει να περιορισθεί μόνο σ' αυτούς που μπορούν εύκολα να πάρουν το μήνυμά της και να υιοθετήσουν τις ανάγκες της;

Σε μια τέτοια επιλογή, το φάσμα της αναποτελεσματικότητας είναι και μεγάλο και εγγύς.

Αυτό, από μόνο του, θα δικαιολογούσε την παρέμβαση και σε άλλες κοινωνικές ομάδες με λανθάνουσες κοινωνικές ευαισθησίες ή ακόμη και εκεί που φαίνεται ότι οι ευαισθησίες αυτές έχουν ολοσχερώς απωλεσθεί.

Η κοινωνική υπηρεσία της αιμοδοσίας, πραγματοποιώντας αυτή την παρέμβαση, αποδεικνύεται ότι προκαλεί σημαντικές «παρενέργειες».

Η δημιουργία εθελοντών αιμοδοτών προϋποθέτει και απαιτεί την οικοδόμηση ενός υψηλού επιπέδου ήθους και μιας ανάλογης κοινωνικής αντίληψης. Και αντίστροφα, η προβολή της αιμοδοσίας και η καλλιέργεια του πνεύματος αποδοχής της συνεπιφέρουν την επιτυχία δύο

τουλάχιστον παράλληλων στόχων: Ενός άμεσου και πρακτικού, αυτού της συλλογής αίματος και κάλυψης της ανάγκης και ενός δεύτερου, της εξ αντιμειμένου κοινωνικής καλλιέργειας, η οποία αποτελεί εξ ορισμού απαραίτητη προϋπόθεση της «απάντησης» στην περίπτωση του εθελοντισμού. Εδώ ακριβώς βασίζεται η επιχειρηματολογία αυτών που υποστηρίζουν ότι η αιμοδοσία και αν ακόμη δεν απαιτείτο για ιατρικούς σκοπούς, θα μπορούσε να έχει «ανακαλυφθεί» για κοινωνικούς και ανθρώπινους.

Η τελική προσέλευση εθελοντών αιμοδοτώ με βάση τα πιο πάνω πρέπει να θεωρείται ως εξελικτική και επιλεκτική διαδικασία, αφού μπορεί να περιλαμβάνει από απλά ανθρώπινα μηνύματα μέχρι μια πλούσια διαλεκτική ψυχολογικής διαμόρφωσης. Η λειτουργία της μετατροπής περιστασιακών ή, πολύ περισσότερο, αμειβόμενων αιμοδοτών σε εθελοντές και μάλιστα μόνιμους, αποτελεί σαφή εκδήλωση του ευρύτερου εκπαιδευτικού και κοινωνικού ρόλου της αιμοδοσίας. Η συστηματική και μάλιστα συχνή αιμοδότηση και η «κινητοποίηση» αδρανοποιημένων δοτών αποτελούν ανάλογες, σημαντικές παρεμβάσεις, βασιζόμενες στην παραπάνω ιδιότητα της αιμοδοσίας.

Μεγάλη είναι, κατά κανόνα, η απόσταση που χωρίζει τη θεωρητική ανάλυση από την υιοθεσία της συγκεκριμένης μεθοδολογίας εφαρμογής και πολύ περισσότερο τη μεταφορά και αποτελεσματικότητά της στην καθημερινή πρακτική. Εξηγήσεις υπάρχουν και μάλιστα πολλές είναι καθολικής αποδοχής.

Η ύπαρξη ατόμων ικανών να παραλάβουν και να αντιδράσουν θετικά στο μήνυμα της αιμοδοσίας απαιτεί ευρεία κοινωνική και προσωπική καλλιέργεια.

Αυτό δεν μπορεί παρά να είναι το καθήκον των οργάνων της πολιτείας που είναι επιφορτισμένα μ' αυτό: Δασκάλων, καθηγητών, ιερέων, κοινωνικών λειτουργών, πολιτιστικών φορέων. Ωστόσο, τα αποτελέσματα δεν είναι πάντα ικανοποιητικά. Εκ των πραγμάτων όμως, το τελικό αποτέλεσμα βαρύνει την αιμοδοσία. Και όταν ένα έργο συλλογικής ευθύνης ανατίθεται σε κάποιες δεκάδες ανθρώπων, τα αποτελέσματα δεν είναι δυνατό να είναι θεαματικά.

Αυτό πολλές φορές οδηγεί, κακώς, στην πρακτική της άρνησης ή απόρριψης, ενώ στην πραγματικότητα η εντατικοποίηση και η υπέρβαση είναι αυτά που απαιτούνται.

Έχει λοιπόν και η αιμοδοσία ανάγκη από στελέχη. Στελέχη που θα επωμισθούν την ευθύνη να καλλιεργήσουν, στο μέτρο του εφικτού, τις απαραίτητες κοινωνικές αρετές και ειδικότερα στελέχη με γνώσεις, οι οποίες θα αποτελέσουν τη βάση για δημιουργία αιμοδοτών.

Θεωρούμε τον όρο «προσελκυτές», από το Αγγλοσαξωνικό «recruiters», σχετικά μειωτικό και γι' αυτό απαράδεκτο. Η κάποτε θεμιτή προσπάθεια «επαγγελματοποίησης» των επ' αμοιβή απασχολούμενων παρέσυρε τους εμπνευστές του όρου σε ίσως μη ηθελημένη υπαινικτική αρμοδιότητά τους να «στρατολογούν», υπό όρους και με κανόνες βέβαια, πολίτες

για αιμοδότηση. Ωστόσο, αυτό θα μπορούσε να υιοθετηθεί μόνο στο μέτρο που εξυπηρετούσε ευρύτερα κοινωνικά συμφέροντα, είχε αποτελεσματικότητα και σχετικά μικρό κόστος.

Σύμφωνα με την άποψή μας, κανένας από τους όρους αυτούς δεν πληρούται και γι' αυτό πιστεύουμε ότι δεν μπορεί να επιλεγεί αυτή η πολιτική ως κύρια οργανωτική πρόταση.

Η ύπαρξη και λειτουργία αυτών των ατόμων στα πλαίσια του συστήματος αποτελεί ένα άλλο στοιχείο «διόγκωσης» του συστήματος με σοβαρές παρενέργειες. Ο συνακόλουθος δυϊσμός μακροπρόθεσμα ενεργεί μειωτικά τόσο για το ρόλο όσο και για την αποτελεσματικότητα του συστήματος. Συνεπώς, η προβολή, ενημέρωση, διάδοση, προτροπή, πίεση κ.λ.π., μπορούν να αποτελούν προϋποθέσεις για αιμοδότηση και επιτυχία του συστήματος, αλλά πρέπει επίσης να προβληματιστούμε με ποιο τρόπο η χρήση τους θα είναι επιτυχής.

Απόδειξη των πιο πάνω αποτελεί το γεγονός της διαπίστωσης, κυρίως σε τοπικό αλλά και σε περιφερειακό επίπεδο, ότι η ενημέρωση για την αιμοδοσία είναι αρκετά ικανοποιητική και πάρα τότα ο δείκτης αιμοδότησης πολύ χαμηλός.

Και αντιθέτως, σε περιοχές όπου η ενημέρωση ήταν σχετικά περιορισμένη και ουδείς «προσελκυτής» εμφανίσθηκε ποτέ, η προσέλευση για αιμοδότηση υπήρξε υπέρ του δέοντος μεγάλη. Την επιστήμη της επικοινωνίας πολλοί γνωρίζουν. Στη διεθνή βιβλιογραφία υπάρχουν πολλά κείμενα λεπτομερειών εφαρμογής προγραμμάτων. Δεν θεωρούμε όμως ότι η γνώση και η εφαρμογή αυτών των «τεχνικών» σε κάθε περίπτωση και μακροπρόθεσμα μπορεί να προωθήσει την αιμοδότηση. Αν κρίνουμε και από την αποτελεσματικότητα σε χώρες που τα έχουν ευρύτερα υιοθετήσει, μάλλον δεν θα σπεύσουμε να τις αντιγράψουμε. Η εγκράτειά μας εδράζεται, εκτός των άλλων, στο φόβο της ενδεχόμενης αύξησης του δυϊσμού και της απόστασης που ο «τόπος» ή η «τεχνική» μπορούν να παρουσιάσουν ως ανεπιθύμητη παρενέργεια.

Συμπερασματικά, θεωρούμε ότι συντρέχουν πολλοί λόγοι για τους οποίους επιβάλλεται ο περιορισμός της υπέρμετρης αύξησης του αριθμού των επαγγελματιών προσελκυτών και οι οποίοι μεταξύ άλλων είναι:

- υπερδιόγκωση βλαπτική του συστήματος
- αύξηση του δυϊσμού με αποτέλεσμα εξουδετέρωση της ωφέλειας
- ενίσχυση του πνεύματος της σκοπούμενης πληροφόρησης
- ενίσχυση της αυθύπαρκτης υποψίας αφερεγγυότητας (εφόσον ο προσελκυτής δεν είναι γιατρός)
- δυσχερής η εκπαίδευση, αναπόφευκτη η τάση αυτοοργάνωσης
- υψηλό κόστος

Δεν παύει, ωστόσο, η επιλογή αυτή να προβάλλει και θετικές επιπτώσεις, κυρίως στο σκέλος της ενημέρωσης, στο βαθμό βέβαια που εφαρμόζεται. Κάθε στέλεχος αιμοδοσίας οφείλει να προβάλλει και να προωθεί την έννοια και σημασία του αίματος ως κοινωνικού αγαθού, να εκφράζει και να αναδεικνύει την προσωπική ευθύνη του καθενός στην επιτέλεση αυτού του καθήκοντος φθάνοντας μέχρι και την ενοχοποίησή του.

Παράλληλα, μεταφέρει πειστικά την αγωνία και ανάγκη του πάσχοντα, υπαινισσόμενος σαφώς το ενδεχόμενο εμφάνισης ανάλογης ανάγκης από τον καθένα πολίτη. Τέλος, εξηγεί το ακίνδυνο της αιμοδότησης μέσα από ακριβή επιστημονικά και τεκμηριωμένα στοιχεία. Η ανάθεση όμως ενός πρωτογενούς και κυρίως αποκλειστικού ρόλου προσελκυστική είναι άλλο θέμα, που πιστεύουμε ότι αντί να αυξήσει - ως θεωρητικά αναμενόταν - τις δυνατότητες δράσης και συνεπώς αποτελεσματικότητας, θα τις μειώσει.

Δεν πρέπει ποτέ να ξεχνάμε ότι δώρημα με δώρημα έχει μεγάλη διαφορά. Η ζήτηση διάθεσης χρημάτων ή αντικειμένων υπό τη μορφή δωρεάς μπορεί να έχει τους δικούς της κανόνες ικανοποίησης και επιτυχίας. Η χορήγηση όμως αίματος, παρά το γεγονός ότι δεν συνεπάγεται απώλεια από δότη, υπακούει στη δική της λογική και ψυχολογική νομοτέλεια.

Η αιμοδοσία είναι καθαρά ανθρώπινη πράξη και είναι επενδεδυμένη με τη μεγαλειώδη όσο και δυσπρόσιτη ουσία της ανθρώπινης ψυχής. Ο «κατ' εικόνα και ομοίωση» του Θεού άνθρωπος, με τη συμπεριφορά του το αποδεικνύει συνεχώς και είναι η αιμοδοσία αυτή που έχει καταστήσει ευτελείς όσο και άνευ αντιμειμένου απόψεις ανάλογες μ' αυτή του Κικέρωνα (homo hominibus lupus – ο άνθρωπος για τον άνθρωπο λύκος).

Η ανθρώπινη ψυχή, από τη φύση της, είναι αδύνατο να γίνει ποτέ κατανοητή και, πολύ περισσότερο, να επηρεασθεί με μεθόδους και «τεχνικές» τυπικής λογικής.

Η χορήγηση αίματος είναι προσφορά ζωής και μ' αυτόν τον τίτλο πρέπει το αίμα και να απαιτείται και να προσφέρεται. Μ' άλλα λόγια, αν συμφωνήσει κανείς μ' αυτή τη διαλεκτική προσέγγιση, η επαφή μ' έναν άνθρωπο εθελοντή αιμοδότη θα έπρεπε να διέπεται από ταπεινότητα, ευλάβεια, παρακλητικότητα και προσδοκία.

Στο μέτρο όμως του δυνατού, ας προσπαθήσουμε να προσεγγίσουμε πιο αναλυτικά το θέμα της αντιμετώπισης του ενδεχομένου της αιμοδότησης από κάθε άτομο. Να δούμε η προδιάθεση «απάντησης», κατά τρόπο θετικό ή αρνητικό σ' ένα δεδομένο θέμα, δηλαδή η στάση μας, από ποιους παράγοντες επηρεάζεται και ίσως καθορίζεται.

Είναι κοινά αποδεκτό ότι υφίσταται μια πολύ μεγάλη ποικιλία νατιδράσεων, που καλύπτει όλο το εύρος του φάσματος από την απόλυτα θετική έως την απόλυτα αρνητική. Ωστόσο, μετά από θεωρητικές μελέτες αλλά και εμπειρικές παρατηρήσεις, μπορούν να προκύψουν πολλά χαρακτηριστικά στοιχεία της κάθε στάσης. Κάθε ερευνητής ξεχωρίζει αυτά

που θεωρεί ως τα πιο σημαντικά, όπως ο Breckler, που θεωρεί ως συστατικά κύρια της στάσης τη γνώση, το ενδιαφέρον και το συναίσθημα. Σύμφωνα μ' αυτά, τόσο η θετική στάση απέναντι στην αιμοδότηση, όσο και η αρνητική, μπορούν και πρέπει να εξηγηθούν με βάση τα πιο πάνω δεδομένα. Με τον επηρεασμό τους, θετικό ή αρνητικό, μπορούμε να φθάσουμε στο ανάλογο επιθυμητό αποτέλεσμα.

Αυτός που δίνει αίμα εθελοντικά, λειτουργεί με πλήρη γνώση του εγχειρήματος και των θετικών του συνεπειών, είναι συναισθηματικά θετικά επηρεασμένος και εκδηλώνει ενδιαφέρον. Αυτά του δημιουργούν μια ψυχοπνευματική συμπεριφορά που του επιτρέπει, αν δεν του επιβάλλει, να εκφραστεί έτσι.

Τα αντίθετα συμβαίνουν σ' αυτόν που αρνείται την αιμοδότηση. Τα παραπάνω στοιχεία της συμπεριφοράς του λειτουργούν κατ' αρνητικό τρόπο, με συνέπεια την αποχή. Ένα ενδιαφέρον, συνεπώς, ζητούμενο αποτελεί η αναζήτηση ορισμένων πρακτικών κανόνων αξιολόγησης μεθόδων επηρεασμού ή καλύτερα δημιουργίας εθελοντών αιμοδοτών. Η αξιολόγηση διαφόρων μεθόδων προσέγγισης του προβλήματος των αιμοδοτών πολλές φορές ανατίθεται σε επαγγελματίες της επικοινωνίας. Σ' άλλες περιπτώσεις ζητείται η συνδρομή εθελοντών αιμοδοτών διαφόρων ηλικιών και μορφωτικών επιπέδων, προκειμένου οι ίδιοι να μεταφέρουν τις εμπειρίες τους και τις παρατηρήσεις τους.

Το 1992, το Εθνικό Κέντρο Κλινικής Αιματολογίας και Μεταγίσεων της Βουλγαρίας, προκειμένου να διαμορφώσει σαφή εικόνα της κατάστασης και κυρίως να επιλέξει την ακολουθητέα τακτική του, πραγματοποίησε μια ευρεία μελέτη- δημοσκόπηση. Η μελέτη απέδειξε την έλλειψη πληροφόρησης και γνώσεων πάνω σε ειδικά θέματα, που όμως δημιουργούν εμπόδιο στην προσέλευση.

Με τα εφόδια αυτά και επαναλαμβάνοντας κατ' επανάληψη τέτοιες μελέτες, οι υπεύθυνοι πιστεύουν ότι θα είναι στο μέλλον πιο αποτελεσματικοί.

Για τη σημασία της πληροφόρησης στη δημιουργία εθελοντών αιμοδοτών υπάρχει παρόμοια εμπειρία και από άλλες χώρες. Στη Γαλλία μάλιστα, στη χώρα με το υψηλότερο επίπεδο πληροφόρησης, υπάρχουν εκπαιδευτικά προγράμματα, εκτός των άλλων και ως κανονικά μαθήματα, στη δευτεροβάθμια εκπαίδευση.

Ιδέες και παραδείγματα υπάρχουν πάρα πολλά. Τα δεδομένα κάθε χώρας, σε συνδυασμό με το τελικό ζητούμενο, οφείλουν να καθορίσουν τον ακριβή τρόπο δράσης, τις μεθόδους και τις χρονικές περιόδους εφαρμογής τους. Οι αντιγραφές και κυρίως οι αποσπασματικές μεταφορές εμπειριών δεν είναι αποτελεσματικές και χρήσιμες. Ας δούμε πιο κάτω ορισμένα από τα κυριότερα στοιχεία τόσο του θετικού, όσο και του αρνητικού επηρεασμού εθελοντών αιμοδοτών.

8.5.1. Στοιχεία θετικού επηρεασμού των αιμοδοτών

Ξεκινώντας από τα πιο πάνω θεωρητικά δεδομένα ή, απλούστερα, με τον προσδιορισμό των λόγων για τους οποίους δίνει κάποιος αίμα, προσπαθούμε να καθορίσουμε τις διαδικασίες επηρεασμού.

Αυτό, ωστόσο, μας οδηγεί στην ανάγκη να προσδιορίσουμε τον τόπο, το χρόνο, την ηλικία, την κοινωνική τάξη και ίσως και άλλες παραμέτρους που σχετίζονται με τον αιμοδότη και την αιμοδοσία και μπορούν να διαφοροποιούν τα αποτελέσματα.

Έτσι όμως η προσέγγιση καθίσταται τόσο σύνθετη, ώστε τελικά το όποιο συμπέρασμα να έχει μικρές πιθανότητες επιτυχούς εφαρμογής του. Η ανάγκη βοήθειας των άλλων θεωρούνταν πάντα ως η αποκλειστική κινητοποιητική δύναμη των αιμοδοτών. Πολλές μελέτες έχουν αποδείξει ότι αυτή η ανάγκη κινητοποιεί μεν, αλλά δεν αποτελεί και το μοναδικό κίνητρο για αιμοδότηση.

Η βοήθεια προς το συγκεκριμένο συμπάσχοντα συνάνθρωπο είναι μία άλλη κινητοποιητική δύναμη. Η βεβαιωμένη αξία της εξηγεί και το ιδιαίτερο ενδιαφέρον προς τα παιδιά. Όσοι έχουμε εργασθεί και σε νοσοκομεία ενηλίκων και σε νοσοκομεία παιδών, έχουμε διαπιστώσει τη μεγαλύτερη ευαισθησία που κάθε αιμοδότης αποδίδει στις επικλήσεις αιμοδότησης για παιδιά.

Η βοήθεια, ως κινητοποιητική δύναμη, επενεργεί πιο αποτελεσματικά όταν ο αιμοδότης αισθανθεί ότι όχι μόνο ο ευεργετούμενος κάποια στιγμή μπορεί να καταστεί οικείος του ή έστω του περιβάλλοντός του, αλλά και ο ίδιος μπορεί να περιέλθει στην ίδια θέση της ανάγκης. Και η συναφής όμως γενικότερη έννοια της ανάγκης κινητοποιεί. Άτομα με υψηλό μορφωτικό επίπεδο, όπως και ωριμότητα, δίνουν αίμα, κυρίως λόγω αυτής της ανάγκης. Θέλουν να συνδράμουν δηλαδή, ώστε να υπάρξει επάρκεια αίματος και επίλυση των προβλημάτων που χωρίς τη συνδρομή τους θα προέκυπταν.

Αυτή η στάση είναι σχεδόν κοινή μ' αυτή που προκύπτει απ' την έκφραση της ανάγκης κοινωνικής συμμετοχής. Σ' αυτή την κατηγορία ανήκουν άτομα που ενεργούν από ανάγκη συμμετοχής σε κάθε κοινή προσπάθεια, χωρίς να συνδέουν υποχρεωτικά τη συμπεριφορά τους με τον έναν ή άλλο λόγο, όσο μ' αυτόν της κοινής δράσης.

Απ' την άλλη μεριά, όμως, υπάρχουν άτομα που ενεργούν μόνο και μόνο προκειμένου να «καταγραφεί» η προσφορά τους.

Κατά κανόνα υπερτιμούν το δώρημά τους, ωστόσο επειδή οι απαιτήσεις τους δεν φθάνουν μέχρι την ανταποδοτικότητα και πάντως είναι, σε κάθε περίπτωση, μέσα στα όρια των λογικά αποδεκτών επιθυμιών, γίνονται σεβαστές. Πολλοί ερευνητές διαπιστώνουν ότι, τελικά, ο

εθελοντής αιμοδότης επηρεάζεται όλο και περισσότερο και όλο συχνότερα με όρους συναισθηματικούς μάλλον, παρά με κανόνες λογικής.

Γι' αυτό ακριβώς πιστεύουμε ότι η κοινωνική και ηθική πίεση έχει πολύ μεγάλη επίπτωση και αποτελεσματικότητα. Ο πρόεδρος του σωματείου ή ο προϊστάμενος ή ο γονέας του πάσχοντα ή ο υπεύθυνος της Μ.Α., «πιέζοντας», προκαλούν πρωταρχικά συναισθηματικού χαρακτήρα αντιδράσεις, αλλά όχι μόνο. Στην κλήση τους ενυπάρχει – έστω και αν δεν προβάλλεται άμεσα – και το στοιχείο της ανάγκης και της βοήθειας και της προσωπικής κάλυψης σε περίπτωση ανάγκης και της κοινωνικής ή προσωπικής αναγνώρισης και της επιτέλεσης του κοινωνικού καθήκοντος ως απόδειξης ήθους. Μ' άλλα λόγια, η κοινωνική πίεση εμπεριέχει εξ αντικειμένου ένα σύνολο στοιχείων επηρεασμού, γι' αυτό και οφείλουμε να την εκφράζουμε και να την επιδεικνύουμε κάθε φορά που απαιτείται υψηλή αποτελεσματικότητα.

Η προβολή του θέματος της αιμοδοσίας, που είναι επίσης σύνθετη έννοια, αφού εμπεριέχει την απλή ενημέρωση, αλλά και έμμεση προτροπή, λαμβάνει τη μέγιστη δυνατή αξία της στο βαθμό που μεγιστοποιείται η συμμετοχή των δύο αυτών επιμέρους εννοιών, αφού αλληλοτροφοδοτούνται.

Όπως και για άλλα θέματα, π.χ. προβολή προϊόντων, προεκλογικές καμπάνιες, υπεράσπιση σε δικαστήρια κ.α., θα ήταν πολύ αποδοτικό να υποστηριχθεί και η αιμοδοσία από σημαντικά πρόσωπα, αστέρες της τέχνης, πολιτικούς, δημοσιογράφους κ.α. Οι εμπειρίες που υπάρχουν στη χώρα μας αλλά και αλλού είναι εντυπωσιακές. Η ζήτηση αίματος από υπουργό ή η συμμετοχή του σε μαζική και μάλιστα προγραμματισμένη αιμοληψία, μπορεί να παρουσιάσει απρόσμενα μεγάλη επιτυχία.³⁸

Σύμφωνα με το νόμο για την Αιμοδοσία ΦΕΚ 435/92 για την Εθελοντική μη Αμειβόμενη Αιμοδοσία, υπάρχουν ειδικά κίνητρα για τους αιμοδότες:

- Ο εθελοντής δικαιούται ιατρικής φροντίδας και εργαστηριακού ελέγχου. Κάθε φορά που αιμοδοτεί παίρνει μετά από μια εβδομάδα γενικές εξετάσεις αίματος και την κάρτα ελέγχου για AIDS, σύφιλη, ηπατίτιδες.
- Κάλυψη του αιμοδότη και της οικογένειάς του (σε 1^ο βαθμό συγγένειας) για τυχόν ανάγκες του σε αίμα και παράγωγα.
- Διακιούται μια φορά το χρόνο με την επίδειξη της ταυτότητας του αιμοδότη, δωρεάν βιοχημικές εξετάσεις από το Νοσοκομείο με το οποίο συνεργάζεται ο Σ.Ε.Α.

Οι αιμοδότες τυγχάνουν τιμής και κοινωνικής αναγνώρισης. Η ηθική και κοινωνική αναγνώριση των εθελοντικών αιμοδοτών, περιλαμβάνει την απονομή διπλωμάτων, βραβείων και μεταλλίων:

Η 1^η αιμοδοσία εκτός από τη χορήγηση ειδικής ταυτότητας συνοδεύεται και από τις ευχαριστίες του Κέντρου Αιμοδοσίας.

Η 10^η τιμάται με δίπλωμα και χάλκινο μετάλλιο.

Η 25^η αιμοδοσία τιμάται με ειδικό αργυρό μετάλλιο που απονέμεται από τον Υπουργό Υγείας Πρόνοιας.

Η διακίνηση του αίματος γίνεται ανάλογα με τις ανάγκες του Νοσοκομείου που κάνει τις αιμοληψίες. Παρέχεται αίμα στα πολυματαγγιζόμενα άτομα και όπου αλλού υπάρχει ανάγκη. Οι Σ.Ε.Α. δεν διαχειρίζονται και δεν πρέπει να διαχειρίζονται ούτε μια μονάδα αίμα! Αυτό πρέπει να γίνει απόλυτα κατανοητό. Η μοναδική αιτία που επιβάλλεται η εμπλοκή των Σ.Ε.Α στη διακίνηση του αίματος, είναι όταν τα δημόσια νοσοκομεία της χώρας μας αρνούνται να εξυπηρετήσουν τους εθελοντές αιμοδότες παρά τα όσα ο Νόμος ορίζει. Τελειώνοντας πρέπει να αναφέρω ότι ο συνομιλητής μου, ο οποίος είχε την ευγένεια και την υπομονή να με ακούσει μέχρι τέλους, όταν του είπα πως δεν έχω τίποτα άλλο να του πω, με ευχαρίστησε λέγοντας:

“Έστω κι αν δεν μπορείτε να με βοηθήσετε, εγώ πρέπει να σας ευχαριστήσω και να σας διαβεβαιώσω ότι είμαι ικανοποιημένος με όσα έμαθα για τους Σ.Ε.Α. κι ακόμη ένα μεγάλο μπράβο για το έργο που προσφέρετε στην κοινωνία.”³³

8.5.2. Λόγοι αρνητικού επηρεασμού αιμοδοτών

Η λεπτομερής γνώση και προσεκτική εφαρμογή όλων των παραπάνω δε φαίνεται ικανή να εξασφαλίσει πάντα το τελικό επιθυμητό αποτέλεσμα. Αυτό συμβαίνει επειδή σε πολλές περιπτώσεις, είτε παρεμβάλλονται απρόοπτα εμπόδια, είτε αναπτύσσονται ψυχολογίες αντίρροπες, που ανατρέπουν τον εν τω μεταξύ θετικό επηρεασμό.

Ενώ, για παράδειγμα, έχει πειστεί κάποιος να δώσει αίμα, θεωρεί, την τελευταία στιγμή, ότι είναι ελαφρώς κλονισμένη η υγεία του και ότι η τυχόν αιμοδότηση θα την υπονόμει περισσότερο. Στην πραγματικότητα, ούτε η υγεία του έχει κλονισθεί, ούτε η αιμοδότηση θα του δημιουργούσε κάποιο επιπρόσθετο πρόβλημα. Συναφές μ’ αυτό είναι και το αίσθημα φόβου του AIDS, που εξαπλώθηκε μετά την πληροφορία για τον αυξημένο κίνδυνο AIDS των τοξικομανών. Αυτό ισχύει επειδή οι τοξικομανείς συχνά κάνουν κοινή χρήση της βελόνας. Καμία σχέση δεν έχει βέβαια μ’ αυτά η αιμοδοσία και κανένας αιμοδότης ποτέ δεν προσβλήθηκε από AIDS από βελόνα αιμοδοσίας, που είναι υποχρεωτικά αποστειρωμένα (εκ κατασκευής) και πάντα μιας χρήσεως.

Ένας άλλος φόβος, τις περισσότερες φορές υποσυνείδητος, είναι αυτός που συνδέεται με τη θέα του αίματος. Έχει χαρακτηριστεί ως αιμοφοβία και αποτελεί συχνό λόγο αποχής από την

αιμοδότηση, ενώ αν αυτή επιχειρηθεί, συχνά αποτελεί αιτία εκδήλωσης μικρολιποθυμιών ή άλλων εκδηλώσεων.

Ο φόβος του απλού τσιμπήματος της βελόνας είναι ένα άλλο θέμα. Αν και οι σύγχρονες βελόνες δεν έχουν καμία σχέση με αυτές του παρελθόντος, δεν είναι λίγες οι περιπτώσεις που ο πιθανολογούμενος φόβος απομακρύνει κάποιους από την αιμοδοσία. Αν πραγματικά αιμοδότης παραπονεθεί για πόνο, δύο τινά μπορεί να συμβαίνουν. Είτε πράγματι έγινε κακή χρήση από τον / την αιμολήπτη (ρια), είτε ο προβαλλόμενος πόνος μάλλον εκφράζει ψυχικό πόνο, ως αποτέλεσμα ψυχρής υποδοχής ή καθ' οποιοδήποτε τρόπο κακής εξυπηρέτησης. Αυτό το τελευταίο μπορεί να σημαίνει πολλά, όπως έλλειψη ευγένειας, χαμηλό επίπεδο καθαριότητας, κακή αίθουσα αναμονής, κακό κλιματισμό, μεγάλο χρόνο αναμονής κ.α. Ζητάμε από κάποιον να δώσει το αίμα του και δεν συνειδητοποιούμε ότι, τελικά, με την κακή οργάνωσή μας του ζητάμε και το ημερομίσθιό του ή τον ελεύθερο χρόνο του.

Αν ενεργήσουμε κατά τέτοιο κακό τρόπο, τότε είναι σχεδόν βέβαιο ότι και αν ακόμη το άτομο προσήλθε, δεν θα επανέλθει. Βεβαίως, ως απώλεια χρόνου δεν νοείται μόνο αυτή μέσα στην αιμοδοσία, αλλά και η απώλεια για την πρόσβαση μέχρι εκεί. Η πρόσβαση – συγκοινωνίες, στάθμευση - , αποτελεί όχι αμελητέο παράγοντα αρνητικού επηρεασμού.

Ακόμη και οι μικρότερης έκτασης κοινωνικές αναταραχές, όπως μια απεργιακή κινητοποίηση των μέσων μαζικής μεταφοράς, έχει παρατηρηθεί ότι επιφέρουν κάμψη στην καθημερινή προσέλευση αιμοδοτών. Η αιμοδότηση είναι τόσο ευαίσθητη και υποκείμενη σε αρνητικούς επηρεασμούς, ώστε και απλές καθημερινές συνήθειες να έχουν σημαντικές επιπτώσεις. Ένα ταξίδι αναψυχής ενός αιμοδότη μπορεί να σταθεί μοιραίο εμπόδιο, είτε προσωρινά είτε μόνιμα. Μια μετακόμιση που αλλάζει το χώρο ζωής ενός αιμοδότη, μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις αν, είτε από τον ίδιο είτε από την υπηρεσία στην οποία αιμοδοτούσε, δεν καταβληθεί προσπάθεια να οικοδομηθεί σε νέα βάση και στη νέα διεύθυνση η συνεργασία τους. Ακόμη και η αλλαγή στο προσωπικό της υπηρεσίας μπορεί να αποτελέσει λόγο διαφοροποίησης της συμπεριφοράς. Ένας από τους κύριους λόγους ανεπάρκειας αίματος στις χώρες του τρίτου κόσμου είναι η κυβερνητική αστάθεια. Όπως σε εμπόλεμες περιοχές υπάρχει πρόβλημα, έτσι και η αποσταθεροποίηση κλονίζει και εκτρέπει τη λειτουργία της αιμοδοσίας.

Τελικά, από τη δυναμική ισορροπία όλων των πιο πάνω αναφερθέντων παραγόντων θα εξαρτηθεί το τελικό αποτέλεσμα. Σε κάθε περίπτωση, πρέπει να ικανοποιείται κάθε λογικά προσεγγίσιμη προϋπόθεση και να καταβάλλεται κάθε ανθρωπίνως δυνατή προσπάθεια. Δεν μπορεί και δεν πρέπει να αποτελεί άλλοθι το γεγονός ότι η αιμοδότηση είναι σύνθετη υπόθεση και απαιτεί τη συμβολή και μάλιστα στον υπέρτατο βαθμό, μιας μεγάλης σειράς παραγόντων. Η κάλυψη αναγκών φίλων ή πολύ περισσότερο συγγενών, σε έκτακτες περιπτώσεις αποτελεί

προβολή της αιμοδοσίας και πρόκληση για αιμοδότηση. Αντίθετα, η μη κάλυψη, που σημαίνει εκτός των άλλων «μη αναγνώριση» του αιμοδότη, κατά την αντίληψή του, αποτελεί σημαντικό και ίσως επαρκή λόγο για τη δυσφήμιση της αιμοδοσίας και ενδεχομένως την οριστική απομάκρυνση του αιμοδότη. Ο τρόπος εκμετάλλευσης του αίματος και η ενδεχόμενη υπερεπάρκειά του αποτελούν άλλα στοιχεία αρνητικού επηρεασμού δοτών.

Η πληροφορία ότι υπάρχει αίμα είναι ενδεχόμενο όχι μόνο να κάμψει την προσφορά, αλλά ακόμη και να τη μηδενίσει. Τελικά, ο αιμοδότης δεν πρέπει να θεωρείται σε καμία περίπτωση ως «βουβός» κομπάρσος στο σενάριο, αλλά ο κύριος πρωταγωνιστής. Αυτός διαμορφώνει σ' ένα μεγάλο βαθμό το τελικό αποτέλεσμα, όπως και επηρεάζεται από αυτό σε μια δυναμική και αδιάκοπη ισορροπία.

Θα προσπαθήσουμε πιο κάτω να αναλύσουμε όλες τις πιθανές εναλλακτικές επιλογές οργάνωσης και μεθόδων δράσης της αιμοδοσίας, με σκοπό να διαφανεί έν σύνολο τεκμηριώνων θέσεων, που θα μπορούσε να αποτελέσει τη δραστική πρόταση κύριας επιλογής μεθόδου για την αποτελεσματική λειτουργία του σημαντικότερου παράγοντα του συστήματος αιμοδοσίας, που είναι ο προσπορισμός αίματος.³⁸

8.5.3. Οι αναποφάσιστοι

Θα προσπαθήσω με τη γλώσσα των αριθμών να αναδείξω το μέγεθος του προβλήματος που αντιμετωπίζει η χώρα μας στην εξεύρεση αίματος. Χρειαζόμαστε κάθε χρόνο 650.000 περίπου μονάδες αίματος για να έχουμε επάρκεια. Μας λείπουν 22.000 μονάδες πάνω – κάτω και την έλλειψη αυτή την καλύπτουμε εισάγοντας αίμα από τον Ελβετικό Ερυθρό Σταυρό. Το αίμα αυτό μας προσφέρεται δωρεάν. Όμως το κόστος για να φθάσει από την Ελβετία μέχρι τα Κέντρα Αιμοδοσίας των νοσοκομείων φθάνει το ιλιγγιώδες ποσό του 1,2 δις δραχμών, όπως το κοστολογεί η κ. Σωφρονιάδου διευθύντρια του Κέντρου Αιμοδοσίας του Γ.Κ.Ν. Νίκαιας. Η ίδια ιατρός καταγγέλλει ότι, αν με τα χρήματα αυτά προσλαμβάναμε προσωπικό για να καλύψουμε τις ανάγκες των Κέντρων, θα μπορούσαμε αξιοποιώντας τα άτομα αυτά στην προσέλκυση νέων αιμοδοτών να είχαμε έως και 100.000 μονάδες περισσότερο εθελοντικό αίμα.

Στόχος της Πανελλήνιας Ομοσπονδίας Σ.Ε. Αιμοδοτών αλλά και όσων ασχολούνται με την εθελοντική μη Αμειβόμενη Αιμοδοσία είναι η ΑΥΤΑΡΚΕΙΑ μας σε εθελοντικό αίμα. Σήμερα οι εθελοντές αιμοδότες καλύπτουν το 41% των ετήσιων αναγκών μας. Το υπόλοιπο προσφέρεται από το συγγενικό ή το φιλικό περιβάλλον του ασθενούς, από τα στρατευμένα παιδιά μας και το εισαγόμενο από την Ελβετία. Από τα μέχρι τώρα στοιχεία που σας ανέφερα, δημιουργούνται κάποια ερωτήματα:

1^ο Είναι εύκολο ή δύσκολο να επιτύχουμε το στόχο μας;

2^{ov} Αν είναι εύκολο γιατί δεν έχουμε επιτύχει, τι φταίει;

Η απάντηση είναι απλή: Ναι είναι εύκολο, φθάνει να ενημερωθούμε σωστά και να κατανοήσουμε τη μεγάλη ανάγκη που υπάρχει για αίμα. Υπάρχουν οι ευθύνες της Πολιτείας και είναι οι ίδιες όπως σε όλες τις εκφάνσεις του δημοσίου βίου. Γραφειοκρατία, δυσλειτουργία, ανεύθυνο – υπευθυνότητα κ.λ.π. Θα μου επιτρέψετε όμως να παρακάμψω τις ευθύνες του κράτους και να χρησιμοποιήσω πάλι τους αριθμούς και τα μαθηματικά, για να αποδείξω τον ισχυρισμό μου ότι είναι εύκολο να επιτύχουμε το μεγάλο μας στόχο, την ΑΥΤΑΡΚΕΙΑ του αίματος. Ζούμε σε αυτή την πανέμορφη γωνιά της Γης, στην Ελλάδα μας, περίπου 10.000.000 άνθρωποι. Αν αφαιρέσουμε όσους είναι κάτω των 18 ετών και όσους είναι πάνω από 65, έχουμε τη σωστή ηλικία για να αιμοδοτήσουν. Πρέπει επίσης να εξαιρέσουμε όσους είναι μεταξύ 18 και 65 ετών και για λόγους υγείας δεν μπορούν να συμμετέχουν στον αγώνα της Εθελοντικής Αιμοδοσίας.

Κατά τους δικούς μου εντελώς πρόχειρους αλλά και επεικείς υπολογισμούς, αυτοί που μπορούν να δώσουν αίμα χωρίς κανένα πρόβλημα για την υγεία τους είναι 1.500.000 περίπου. Τι προκύπτει λοιπόν μαθηματικά από τη σχέση αυτών που μπορούν να αιμοδοτήσουν για τις ανάγκες της πατρίδας μας (650.000 μονάδες); Αβίαστα βγαίνει το συμπέρασμα: Αν κάθε συμπολίτης μας που ΜΠΟΡΕΙ, έρθει και δώσει (400 γρ.) μια μονάδα από τον ποταμό αίματος που τρέχει στις φλέβες του (5.500 γρ.) , μια φορά στα δύο χρόνια ($1.500.000 : 2 = 750.000$) θα είχαμε ΑΥΤΑΡΚΕΙΑ και όχι μόνο, θα είχαμε ΥΠΕΡΕΠΑΡΚΕΙΑ κι ακόμη περισσότερο θα είχαμε ΠΛΕΟΝΑΣΜΑ.

Γιατί λοιπόν έχουμε έλλειψη;

Γιατί καλύπτουμε τις ανάγκες μας με εισαγόμενο αίμα;

Τι άλλο πρέπει να πούμε;

Ποιο άραγε επιχείρημα θα ήταν πιο πειστικό;

Γράφει ο καθηγητής Αιματολογίας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Πατρών κ. Ζούμπος: “ Δεν είναι υπερβολή αν πει κανείς ότι όσες επιτυχίες κι αν έχουν οι γιατροί, οι ερευνητές, οι φαρμακολόγοι κ.λ.π. θα είναι άχρηστες αφού δεν θα μπορούν να εφαρμοστούν στην πράξη χωρίς τη συγκλονιστική συνεισφορά των ανώνυμων εθελοντών αιμοδοτών”.

Και τώρα στο δια ταύτα: Ο πιο καθοριστικός παράγοντας για να προχωρήσουμε με γρήγορα και αποφασιστικά βήματα, για την επίτευξη του στόχου μας, στην κάλυψη των αναγκών της χώρας μας από φρέσκο ελληνικό αίμα, είναι οι ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΟΙ. Αυτοί που μπορούν να δώσουν αίμα και λένε πως θέλουν να δώσουν, μα διαρκώς το αναβάλλουν. Γι’ αυτό φίλε ΑΝΑΠΟΦΑΣΙΣΤΕ βιάσου, αποφάσισε εγκαίρως.³³

8.6. ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΔΟΣΗ ΤΗΣ ΕΘΕΛΟΝΤΙΚΗΣ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ

Η Εθελοντική Αιμοδοσία πρέπει να γίνει Εθνική υπόθεση.

1. Η Πολιτεία σε συνεργασία με τους Συλλόγους Αιμοδοτών να αρχίσει την ενημέρωση των παιδιών με προγράμματα στα σχολεία, από το Δημοτικό στο Γυμνάσιο και να συνεχίζεται μέχρι την προσέλευση των Εθελοντών Αιμοδοτών επισημαίνοντας τις ανάγκες της χώρας μας σε αίμα, το ακίνδυνο της Αιμοδοσίας και τα ηθικά οφέλη του εθελοντή αιμοδότη. Επίσης η Πολιτεία να υποχρεώνει τα μέσα μεζικής ενημέρωσης να προβάλλουν το έργο της Εθελοντικής Αιμοδοσίας.

2. Να δημιουργηθεί μια ομάδα ειδικών επιστημόνων, που θα αμείβονται από την Πολιτεία για την ενημέρωση είτε των μαθητών, είτε των ατόμων που θα συμμετέχουν σε εκδηλώσεις που θα πραγματοποιούνται από τους αρμόδιους συλλόγους και φορείς.

3. Οι κατά τόπους σύλλογοι σε συνεργασία με την Ομοσπονδία ή χωρίς αυτήν να οργανώνουν διαλέξεις – ομιλίες για την πλατύτερη ενημέρωση του κοινού σε δημόσιους χώρους, σε συγκεκριμένες υπηρεσίες, πολιτιστικούς συλλόγους, εργοστάσια, ιδιωτικές επιχειρήσεις κ.λ.π.

4. Οι κατά τόπους σύλλογοι, σε συνεργασία με την Ομοσπονδία και τους αρμόδιους φορείς, να ιδρύσουν νέους Συλλόγους εθελοντικής αιμοδοσίας σε όλες τις πόλεις της Ελλάδας.

5. Να γίνει προγραμματισμός συσκέψεων παραγόντων Αιμοδοσίας Υπουργείου και Συλλόγων εθελοντών αιμοδοτών σε επίπεδο περιφέρειας για να αντιμετωπιστεί η έλλειψη αίματος, που είναι φαινόμενο κυρίως των θερινών μηνών λόγω της αύξησης των τροχαίων δυστυχημάτων και λόγω διακοπών, γεγονός που πλήττει κυρίως τους πάσχοντες από Μεσογειακή Αναιμία.

6. Οι κατά τόπους Σύλλογοι, σε συνεργασία με τα 13 κέντρα αιμοδοσίας, να κάνουν κυλιόμενες αιμοληψίες ανά μήνα ή νωρίτερα, ώστε να υπάρχει προσφορά αίματος.

7. Ν υπάρχουν κίνητρα για τους εθελοντές αιμοδότες, κυρίως ηθικά, ώστε να μη διαβρωθεί ο θεσμός του εθελοντή αιμοδότη. Να γίνεται δωρεάν ένα πλήρες τσεκάπ σε όλους τους εθελοντές αιμοδότες μία φορά το χρόνο στα κρατικά νοσοκομεία, για έλεγχο της πορείας της υγείας τους.

8. Να βραβεύονται οι εθελοντές αιμοδότες την ημέρα των εθελοντών αιμοδοτών, που θα καθιερωθεί μία ημερομηνία για όλη την Ελλάδα και να γίνεται η ανάλογη προβολή και δημοσιότητα για την προσέλευση και νέων.

9. Να παραμείνει η εθελοντική αιμοδοσία πράγματι εθελοντική πράξη, γιατί μέχρι τώρα αποδείχτηκε ότι έτσι μπορεί να διαδοθεί καλύτερα και όχι όπως ήταν πριν το 1974 στη χώρα μας δηλ. αμειβόμενη.

10. Η Πολιτεία με Νόμο να διαθέτει τα απαραίτητα κονδύλια, για την υποστήριξη και διάδοση της εθελοντικής αιμοδοσίας καλύπτοντας τα λειτουργικά έξοδα των Συλλόγων και Ομάδων που έχουν καταστατικό.

11. Οι ετήσιες Αμφικτυονίες που οργανώνονται να υποστηρίζονται και να χρηματοδοτούνται από την ίδια την Πολιτεία ώστε να μη γίνονται επαιτες οι άνθρωποι των Συλλόγων, για να τις πραγματοποιούν.

12. Η Πολιτεία πρέπει να θεσπίσει ενιαία κάρτα για όλους τους εθελοντές αιμοδότες με αριθμό μητρώου.³⁹

8.7. ΜΟΝΑΔΕΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Στην Αττική:

1. Μονάδα πρόληψης μεσογειακής αναιμίας (Σεβαστουπόλεως 16)
2. Νοσοκομείο Παίδων «Αγία Σοφία»
3. Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά (Τζάνειο)

Στην υπόλοιπη Ελλάδα:

1. Αργίριο, Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας
2. Άρτα, Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας
3. Βόλος Αχιλλοπούλειο Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας
4. Ηράκλειο Κρήτης, «Βενιζέλειο και Πανάκειο» Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας
5. Θεσσαλονίκη, Γενικό Νοσοκομείο «Αγία Σοφία» Σταθμός Αιμοδοσίας
6. Ιωάννινα, Γενικό Νοσοκομείο «Γ. Χατζηκόστα» Σταθμός Αιμοδοσίας
7. Καβάλα, Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας
8. Καλαμάτα, Γενικό Νοσοκομείο
9. Καρδίτσα , Γενικό Νοσοκομείο
10. Κέρκυρα, Γενικό Νοσοκομείο «Αγία Ειρήνη»
11. Λαμία, Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας
12. Λάρισα, Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας
13. Μυτιλήνη «Ιερό βοστάνειο», Γενικό Νοσοκομείο
14. Πάτρα, Νοσοκομείο Παίδων «Μ. Ι. Καραμανδάνη»
15. Πάτρα, Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας
16. Πύργος, Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας
17. Ρόδος, Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας
18. Σέρρες, Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας
19. Τρίκαλα, Νομαρχία Τρικάλων, Τμήμα Υγιεινής
20. Τρίπολη, Παναρκαδικό Γενικό Νοσοκομείο, Σταθμός Αιμοδοσίας⁴⁰

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Μεσογειακή αναιμία είναι μια μορφή αναιμίας, που οφείλεται σε αδυναμία παραγωγής φυσιολογικών μορίων αιμοσφαιρίνης, λόγω βλάβης του γονιδίου που ελέγχει την παραγωγή της. Η Μεσογειακή αναιμία υπάγεται στις κληρονομικές νόσους, γιατί η βλάβη οφείλεται σε διαταραχή κάποιου γονιδίου, το οποίο μπορεί να μεταβιβαστεί από γενιά σε γενιά.

Διακρίνεται σε ετερόζυγο και ομόζυγο. Όταν σ' ένα άτομο το 1 από τα 2 γονίδια που ελέγχουν την παραγωγή των β-αλύσων, είναι διαταραγμένο, ενώ το άλλο λειτουργεί κανονικά, το άτομο καλείται ετεροζυγώτης της β – μεσογειακής αναιμίας, ενώ όταν είναι διαταραγμένα και τα δύο γονίδια, τότε το άτομο καλείται ομοζυγώτης.

Η β- μεσογειακή αναιμία, παρόλο που γίνονται πολλές προσπάθειες σε διάφορους τομείς για ριζική αποτελεσματική θεραπεία, αντιμετωπίζεται σήμερα με την παρακάτω θεραπευτική αγωγή:

1. Τακτικές μεταγγίσεις που γίνονται ανά 20 – 30 μέρες περίπου, με δύο μονάδες αίματος ανά άτομο, για εξάλειψη της αναιμίας και της υποξίας των οστών.
2. Καθημερινή αποσιδήρωση, που γίνεται με υποδόρια ένεση δεσφεριοξαμίνης για την αποτροπή της αιμοσιδήρωσης των οργάνων.
3. Συχνή νοσηλευτική παρακολούθηση, για τον έλεγχο της ανταπόκρισης στη θεραπευτική αγωγή και την αποφυγή δυσάρεστων επιπλοκών της νόσου.

Ο σκοπός, έστω και απώτερος, είναι η εξάλειψη της Μεσογειακής αναιμίας, δια μέσω της πρόληψης. Η πρόληψη είναι η πιο θετική και σίγουρη ενέργεια για να περιορίσουμε τη γέννηση ατόμων με Μεσογειακή αναιμία. Προς μια τέτοια κατεύθυνση είναι αναγκαία η συνεργασία κάθε ανθρώπου.

Το πρόγραμμα κινείται σε τρεις άξονες:

- α) ενημέρωση του κοινού για το πρόβλημα της Μ.Α. και τον τρόπο αντιμετώπισης.
- β) δημιουργία μονάδων πρόληψης Μ.Α. για την ασφαλή διάγνωση των φορέων.
- γ) δημιουργία μονάδας προγεννητικής διάγνωσης για τον έλεγχο του εμβρύου, όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς και κινδυνεύουν να αποκτήσουν πάσχον παιδί.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Ιωαννίδου, Παπακωνσταντίνου, Αιματολογία I, Τόμος 1^{ος}, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 2003. σ. 169-170, 185-200.
2. Σιδηροπούλου Δημακάκου Δ., Μαργαρίτης Δ., Κεδράκα Α., Επαγγελματική ανάπτυξη των ατόμων με θαλασσαιμία, Νέα Παιδεία, τεύχος 107, 2003. σ. 160-179.
3. Αντιαναμικός Σύλλογος Ιωαννίνων, Μεσογειακή Αναιμία, Internet: www.special-education.gr, 2003.
4. Μαλγαρινού Μ.Α., Κωνσταντινίδου Σ.Φ., Νοσηλευτική Παθολογική Χειρουργική, Τόμος 2^{ος}, Έκδοση 19^η, Μέρος 2^ο, Εκδόσεις «Η ΤΑΒΙΘΑ», Αθήνα 2000. σ. 10-38.
5. Καννέλος Ε., Πλέσσας Σ.Τ., Φυσιολογία του ανθρώπου 1, Έκδοση Β΄ Εκδόσεις φαρμάκων – Τύπος, Αθήνα 1997. σ. 101-117.
6. Σαχίνη Α., Πάνου Μ., Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική, Τόμος 2^{ος}, Έκδοση 2^η, Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 2000. σ. 182-207.
7. Παγκάλτσος Π.Α., Στοιχεία Παθολογίας, Εκδόσεις Μ. Δημόπουλου, Θεσσαλονίκη 2002. σ. 254-258.
8. Ζούμπος Ν., Ματσούκα Π., Ανδρικόπουλος Σ., Παθολογία II – Θέματα αιματολογίας, Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών – Αιματολογικό Τμήμα, Πάτρα 1998. σ. 12-25, 35-50, 58-91, 209-211.
9. Γαρδίκας Κ.Δ., Ειδική Νοσολογία, Νέα έκδοση, Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνος, Αθήνα. σ. 588-614.
10. Αντωνόπουλος Α., Χριστάκης Ι., Σεϊτανίδης Β., Αναιμίες διάγνωση και θεραπεία, Ιατρικές Εκδόσεις Ζήτα, Αθήνα 1999. σ. 1-14, 113-132.

11. Ιωαννίδου – Παπαγιαννάκη Ε., Εσωτερική Παθολογία, Τόμος 2^{ος} , Εκδόσεις University Studio Press, Θεσσαλονίκη. σ. 1105 – 1136.
12. Davidson's, Γενικές Αρχές και Κλινική Πράξη της Ιατρικής, Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου σ. 794 – 811.
13. Ulrich, Canale, Wendell: Παθολογική – Χειρουργική Νοσηλευτική, μετάφραση – επιμέλεια υπό Ν.Γ. Αγγελόπουλο, Σ.Π. Νικολαχέα, Μ.Α. Λορεντζίδη, Έκδοση 3^η, Ιατρικές Εκδόσεις Λάγος, Αθήνα 1997. σ. 623 – 633.
14. Στεφανοπούλου Τσόγκα Ε., Παιδιατρική Νοσηλευτική, Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα 1998. σ. 114-121.
15. Κυριακοπούλου Γ., Μεσογειακή Αναιμία – Νοσηλευτική Παρέμβαση, Πάτρα 1997. σ. 76-77.
16. Κρανάς Β.Π., Συχνότητα και τύπος των μεταλλάξεων της β-μεσογειακής αναιμίας στην Ήπειρο, Διδακτορική Διατριβή, Ιωάννινα 1999. σ. 4-6, 20-28.
17. Μελέτης Γ.Χ., Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση, Εκδόσεις Νηρέας, Αθήνα 1998. σ. 189-198.
18. Μπουραντάς Κ.Α., Μαθήματα Αιματολογίας, Ιωάννινα 2000. σ. 103-109.
19. Θαλασσαιμίας νέα, Πορίσματα Πανελληνίου Συνεδρίου Μεσογειακής Αναιμίας : «Θαλασσαιμία 2004» Εκδόσεις Πόσμα, Αθήνα 2004. σ. 16-21, 29-30, 38-39, 44, 47-48, 55-56, 82, 94-95, 110, 162-163, 170-171.
20. Κούση Α., Δάρδα Κ. , Παπαδοπούλου Φ., Αθανασίου Μ., Σηψαιμία από *Yersinia Enterocolitica* σε παιδί με ομόζυγη β- Μεσογειακή αναιμία, Internet : Latrotek on-Line, 1997.

21. Κεβρεκίδης Γ., Τσακρακλίδης Β., Η σημασία της συσχέτισης των ερυθροκυτταρικών δεικτών MCV και RDW στον πληθυσμιακό έλεγχο ασθενών για ετερόζυγο β-Μεσογειακή Αναιμία και Σιδηροπενική Αναιμία, Internet : Latrotek on-Line, 2001.
22. Αλεξοπούλου Α., Μιχαήλ Α., Νομικού Ε., Φούρλς Χ., Ντουράκης Σ.Π., Ετερόζυγος β-θαλασσαιμία και τριπλασιασμός του α-γονιδίου της αιμοσφαιρίνης. Μια μορφή ενδιάμεσης θαλασσαιμίας, Internet : Latrotek on-Line, 2002.
23. Gulanick, Puzas, Gradishar: Παιδιατρική Νοσηλευτική στο Ιατρείο, Μετάφραση – επιμέλεια υπό Καραγάλιο Γ.Ν., Εκδόσεις Ελλην, 2003. σ. 189-190.
24. Πάνου Μ., παιδιατρική Νοσηλευτική, Έκδοση 4^η, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 2004. σ. 188-192.
25. Candy D., Davies G., Ross E: Κλινική Παιδιατρική και Υγεία Παιδιού, μετάφραση – επιμέλεια υπό Κωνσταντόπουλο Α., Επιστημονικές Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα 2002. σ. 251-252.
26. The New England Journal of Medicine, medical Progress of Thalassemia, Internet: www.nejm.org. sept.
27. Κωσταρίδου Σ., Παπαλάμπρου Μ., Αδαμιτζίκη Ε., Αρώνη Σ., Τραύλου Α., Δουβάρα Μ., Μπερδούση Ε., Σταμουλακάτου Α., Παπασωτηρίου Ι., Καττάμης Χ., Επίδραση της σπληνεκτομής στον αριθμό και τη λειτουργικότητα των αιμοπεταλίων πασχόντων από Μεσογειακή αναιμία, Ερευνητική Μελέτη, Latrotek on-Line, 1999.
28. Θαλασσαιμίας νέα, τεύχος 5, τετραμηνιαία ενημερωτική έκδοση της ελληνικής ομοσπονδίας θαλασσαιμίας, Εκδόσεις Πανελλήνιος σύλλογος πασχόντων από Μ.Α., Ιανουάριος – Απρίλιος 2006. σ. 16-17, 31-40.
29. Σακελαρίου Π., Μεσογειακή αναιμία και νοσηλευτική παρέμβαση, Πτυχιακή εργασία, Σαλάτα Α., Πάτρα 2000. σ. 101-109, 130-136.

30. Χονδροπούλου Χ., Η συμβολή της νοσηλευτικής στην καθημερινή φροντίδα των πασχόντων από Μεσογειακή αναιμία και η πρόληψη της νόσου, Πτυχιακή εργασία, Κάκκου Κ., Μόσχου Α., Πάτρα 2000. σ. 107-130.
31. Γεωργοπούλου Δ., Κακκαβά Ε., Μεσογειακή αναιμία: πρόληψη, αντιμετώπιση και θεραπεία – ο ρόλος του κοινωνικού λειτουργού, Πτυχιακή εργασία, Ζωγράφου Α., Πάτρα 1998. σ. 47-51.
32. Thompson M.W., McInnes R.R., Willard H.F.: Ιατρική Γενετική, μετάφραση – επιμέλεια υπό Μοσχονά Ν., Γεωργίου Ι., Σύρρου Μ., Έκδοση 5^η, Πανεπιστημιακές Εκδόσεις Κρήτης, Ηράκλειο 2001. σ. 480-493.
33. Πολυκρέτης Λ., Η σκυταλοδρομία της αγάπης «Εθροντική μη αμειβόμενη αιμοδοσία», Πάτρα 2004. σ. 17, 47, 61-63.
34. Υπουργείο Υγείας και Πρόνοιας «Το αίμα, όλα όσα πρέπει να ξέρει κανείς για το αίμα και την αιμοδοσία», Αγωγή Υγείας, Αθήνα 1998.
35. Αθανάτου Ε.Κ., Κλινική Νοσηλευτική: βασικές και ειδικές νοσηλίες, Έκδοση ΙΓ', Αθήνα 2003. σ. 349.
36. Δελτίον Ελληνικής Μικροβιολογικής Εταιρείας, Συχνότητα και κλινικά χαρακτηριστικά της ΗGV Ηπατίτιδας σε αιμοδοσίες και ασθενείς με β – Μ.Α. Ερευνητική εργασία, Latrotek on-Line, 2001.
37. David R. Goldmann: Ιατρική στον 21^ο αιώνα, μετάφραση – επιμέλεια υπό Πρατσίνη Ν. , Εκδόσεις Δομική, 2000. σ. 227-298.
38. Σπανός Θ.Α., Αιμοδοσία Ι: ένας ύμνος στην κοινωνία, Ιατρικές Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 1996. σ. 31-47.
39. Σύλλογος Εθελοντών Αιμοδοτών Ν. Αχαΐας «ο αιμοδότης» μέλος της Πανελλήνιας Ομοσπονδίας Συλλόγων Εθελοντών Αιμοδοτών (ΠΟΣΕΑ), Πάτρα 1999.

40. Κέντρο αιμοδοσίας ΠΓΝΠ «Κατευθυντήριες οδηγίες για την ασφαλή χρήση του αίματος και των παραγώγων του», 1^η έκδοση, Πάτρα 2004.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Πολλοί άνθρωποι πιστεύουν ότι δεν είναι δυνατόν να αποκτήσουν παιδί με Μ.Α., γιατί φαίνονται υγιείς και επειδή στο παρελθόν τους βεβαίωσαν, ίσως από εξετάσεις αίματος που έτυχε να κάνουν, ότι δεν παρουσίαζαν τίποτα παθολογικό. Ωστόσο αυτό δεν αποκλείει να είναι φορείς (ή αλλιώς ετεροζυγώτες) της Μ.Α. Η συχνότητα των φορέων της Μ.Α. στην Ελλάδα γενικά, αγγίζει το 8% (κατά μέσο όρο). Σε ορισμένες περιοχές όμως φτάνει έως και το 15%. Έτσι, λοιπόν, η πιθανότητα να συμπεριλαμβάνεται κάποιος στους φορείς της Μ.Α. είναι μεγάλη.

Γι' αυτόν το λόγο προτείνουμε:

- Συστηματική ενημέρωση και διαφώτιση του κοινού που μπορεί να ξεκινήσει από τις μικρές ηλικίες.
- Πληθυσμιακή προαιρετική προληπτική εξέταση για αναγνώριση των ετερόζυγων ατόμων ξεκινώντας από τους νομούς με αυξημένη συχνότητα.
- Υποχρεωτική προσκόμιση του πιστοποιητικού μελλονυμφων για το αν είναι ετερόζυγοι της Μ.Α. με μονδικό σκοπό τη γνώση του ζευγαριού και μόνο.
- Προγεννητική εξέταση της εγκύου μητέρας κάθε ετερόζυγου ζευγαριού που θέλει να αποκτήσει παιδί, με σκοπό τη γνώση του ζευγαριού για την κατάσταση του παιδιού τους και όχι την παρέμβαση (εάν είναι ομοζυγώτης) στην τελική επιλογή για εξέλιξη ή διακοπή της κύησης που είναι απόφαση αποκλειστικά δική τους.

Εάν ο δρόμος αυτός εφαρμοζόταν από το κράτος και τον ακολουθούσε καθένας μας, θα είχαμε τα πιο ευνοϊκά αποτελέσματα, γιατί με το δρόμο αυτό επιτυγχάνεται:

- Κάθε ζευγάρι να γνωρίζει επακριβώς την πιθανότητα που έχει να αποκτήσει παιδί με Μ.Α. και να αναλάβει την ανάλογη ευθύνη για την πιθανότητα αυτή.
- Κάθε ζευγάρι να αποφύγει εάν το επιθυμεί τη γέννηση παιδιού με Μ.Α., σε περίπτωση που η προγεννητική εξέταση πιστοποιήσει σχετική ανωμαλία στο έμβρυο, κάνοντας τεχνητή άμβλωση.
- Η γέννηση παιδιού με Μ.Α., όταν οι γονείς δεν επιθυμούν να διακόψουν την κύηση στην περίπτωση που η προγεννητική εξέταση δείξει ανωμαλία στο έμβρυο. Τότε όμως οι γονείς, ήδη θα γνωρίζουν την κατάσταση και θα είναι προετοιμασμένοι ώστε να παρέχουν στο παιδί με Μ.Α. το περιβάλλον εκείνο που θα τα εξασφαλίσει μια απόλυτα φυσιολογική ζωή ψυχολογικά και σωματικά.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

