

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ»**



ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΑ: ΑΝΤΩΝΟΠΟΥΛΟΥ ΝΙΚΟΛΙΤΣΑ

ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ: ΜΠΟΥΛΑΛΑ ΦΩΤΕΙΝΗ

ΠΑΤΡΑ 2014

*«Αφιερώνεται σε όλους τους αγωνιστές συνανθρώπους μας, που
καθημερινά μάχονται για μια καλύτερη ποιότητα ζωής»*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Μεσογειακή αναιμία ή Θαλασσαιμία είναι κληρονομική νόσος η οποία εντοπίζεται κυρίως στην περιοχή της Μεσογείου Θάλασσας. Η γενετική ανωμαλία που ευθύνεται για τη νόσο συναντάται σε μεγάλη συχνότητα στη χώρα μας. Έτσι, η Μεσογειακή αναιμία δεν αποτελεί απλά ένα ιατρικό πρόβλημα για τη χώρα μας αλλά και βαθιά κοινωνικό. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με τις ραγδαίες εξελίξεις στον τομέα της πρόληψης και θεραπείας των ασθενών, αποτέλεσε το ερέθισμα για τη διερεύνηση αυτού του θέματος. Ιδιαίτερα, νιώθω την ανάγκη να ευχαριστήσω θερμά την καθηγήτρια Κα. Μπουλαλά Φωτεινή, που με τη δική της κατεύθυνση κατάφερα να ολοκληρώσω την συγκεκριμένη εργασία.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η Μεσογειακή αναιμία αποτελεί το πιο κοινό μονογονιδιακό νόσημα με 270 εκατομμύρια φορείς (ετεροζυγώτες) παγκοσμίως και περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα διαταραχών. Περιλαμβάνει καταστάσεις, όπου αναστέλλεται πλήρως ή μερικώς η σύνθεση των αλυσίδων α ή β, που απαρτίζουν το τετραμερές μόριο της αιμοσφαιρίνης ($\alpha_2\beta_2$). Η κατάσταση χαρακτηρίζεται ως α- ή β- Μεσογειακή αναιμία ανάλογα με την αλυσίδα που δεν παράγεται και κληρονομείται με αυτοσωμικό συνεπικρατούντα τρόπο. Διακρίνεται σε ετερόζυγη ή ομόζυγη μορφή, ανάλογα με το αν η βλάβη αφορά ένα ή περισσότερα γονίδια που κωδικοποιούν τις αντίστοιχες αλυσίδες. Για την Ελλάδα συχνότερη είναι η β- Μεσογειακή αναιμία (Traeger-Συνοδινού και συν., 2011· Λουκόπουλος, 2011)

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να προσφέρει στους αυριανούς νοσηλευτές τις απαραίτητες γνώσεις, ώστε να κατανοήσουν σε βάθος τις ανάγκες των ατόμων που πάσχουν από τη νόσο και να προσφέρουν σε αυτούς την απαραίτητη νοσηλευτική φροντίδα.

Πρόκειται για μια εργασία βιβλιογραφικής ανασκόπησης. Συλλέχθηκαν στοιχεία από βασικά βιβλία γενετικής, αιματολογίας, παθολογίας, από σύγχρονα άρθρα επιστημονικών και ιατρικών περιοδικών. Επίσης συλλέχθηκαν στοιχεία από πτυχιακές και μεταπτυχιακές εργασίες, από διδακτορικές διατριβές και το διαδίκτυο.

ABSTRACT

The Thalassemia is the most common monogenetic disorder worldwide, with an estimated 270 million heterozygotes worldwide and is caused by a wide range of underlying defects. The Thalassemia encompasses conditions, where fully or partially inhibited the synthesis of the alpha or beta chains, components of tetramer hemoglobin molecule. The condition is classified as alpha or beta thalassemia, according to the chain that is not produced and inherited as an autosomal codominant character. Thalassemia may be present in the heterozygous or omozygous form, according to whether the defect involves one or more genes. The b- thalassemia is most frequent and constitute a major problem for Greece (Traeger-Synodinos et al., 2011; Loukopoulos, 2011).

Aim of this paper is to offer in the tomorrow's nurses the essential knowledge, in order to understand in depth the needs of people suffering from the disease and to offer them the necessary nursing care.

This is a literature review work. I collected data from key books genetics, hematology, pathology, modern articles from scientific and medical journals. I also collected data from dissertations, master theses, doctoral theses and from the internet.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ.....	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	13
1.1 Το αίμα.....	13
1.1.1 Οι λειτουργίες του αίματος	14
1.1.2 Οι φυσικοχημικές ιδιότητες του αίματος	14
1.1.3 Ολικός όγκος αίματος (ΟΟΑι)	16
1.1.4 Αιματοκρίτης.....	17
1.1.5 Η σύσταση του αίματος	18
1.2 Ερυθρά αιμοσφαίρια	18
1.3 Λευκά Αιμοσφαίρια	21
1.4 Αιμοπετάλια	23
1.5 Το πλάσμα	25
1.6 Ο μυελός των οστών	26
1.7 Αιμοποίηση	27
1.7.1 Στάδια αιμοποίησης	27
1.7.2 Η προέλευση των κυττάρων του αίματος	28
1.7.3 Αυξητικοί παράγοντες	29
1.8 Ερυθροποίηση	29
1.8.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την ερυθροποίηση	30
1.9 Αιμοσφαιρίνη (Hb).....	32
1.9.1 Παθολογικά παράγωγα αιμοσφαιρίνης.....	35
1.9.2 Ανωμαλίες στην παραγωγή αιμοσφαιρίνης	38
1.9.3 Μέθοδοι μελέτης των παθήσεων της αιμοσφαιρίνης	41
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο ΑΝΑΙΜΙΑ	43
2.1 Γενικά περί αναιμίας.....	43
2.2 Ταξινόμηση αναιμίας.....	43
2.2.1 Αιτιολογική ταξινόμηση αναιμιών	44

2.2.2	Μορφολογική ταξινόμηση αναιμιών	45
2.2.3	Ταξινόμηση των αναιμιών με βάση την παθολογική φυσιολογία.....	46
2.3	Αναιμία νεογνικής και παιδικής ηλικίας.....	59
2.3.1	Αναιμία στα τελειόμηνα νεογνά.....	60
2.3.2	Αναιμία στα πρόωρα νεογνά	61
2.3.3	Αναιμία σε παιδιά άνω των 4 μηνών	61
2.4	Σημεία και συμπτώματα αναιμίας	62
2.5	Διάγνωση αναιμίας	63
2.6	Νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς.....	65
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ Ή ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ.....		67
3.1	Ιστορική αναδρομή.....	67
3.2	Επιδημιολογικά στοιχεία.....	69
3.3	Κληρονομικότητα της Μεσογειακής αναιμίας.....	72
3.4	Ταξινόμηση Μεσογειακής αναιμίας	74
3.5	Εργαστηριακή διερεύνηση θαλασσαιμιών.....	75
3.6	Α- Μεσογειακή αναιμία	76
3.6.1	Κλινικά σύνδρομα α- Μεσογειακής αναιμίας.....	77
3.6.2	Διάγνωση α- Μεσογειακής αναιμίας	80
3.6.3	Θεραπεία α- Μεσογειακής αναιμίας.....	81
3.7	Β- Μεσογειακή αναιμία	81
3.7.1	Παθοφυσιολογία β- Μεσογειακής αναιμίας.....	83
3.7.2	Ταξινόμηση β- Μεσογειακής αναιμίας.....	84
3.8	Ενδιάμεση θαλασσαιμία (thalassemia intermedia).....	85
3.8.1	Γονότυπος-φαινότυπος.....	86
3.8.2	Παθοφυσιολογία των κλινικών εκδηλώσεων.....	88
3.8.3	Εργαστηριακή διερεύνηση ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας	89
3.8.4	Επιπλοκές ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας	91
3.8.4.1	Η καρδιά στη ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία	91
3.8.5	Θεραπεία ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας.....	93
3.9	Μεικτή ετεροζυγωτία δρεπανοκυτταρικού και β- Θαλασσαιμικού γονιδίου (Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία).....	97
3.10	Δβ Θαλασσαιμία.....	98
3.11	Κληρονομική παραμονή εμβρυικής αιμοσφαιρίνης ή F θαλασσαιμία	99

3.12	Αιμοσφαιρινοπάθεια τύπου Constant Spring	100
3.13	Ετερόζυγη β- Μεσογειακή αναιμία ή στίγμα/φορέας Μεσογειακής αναιμίας ή ελάσσων Θαλασσαιμία (thalassaemia minor)	100
3.13.1	Διάγνωση ετερόζυγης β-Μεσογειακής αναιμίας (στίγμα)	101
3.13.1.1	Διαφορική διάγνωση ετερόζυγης β- Μεσογειακής αναιμίας	103

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο ΟΜΟΖΥΓΗ Ή ΜΕΙΖΩΝ Β- ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ Ή ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΟΥ COOLEY.....104

4.1	Παθοφυσιολογία ομόζυγης β- Μεσογειακή αναιμίας	104
4.2	Κλινική εικόνα ομόζυγης β- Μεσογειακής αναιμίας.....	104
4.3	Διάγνωση ομόζυγης β- Μεσογειακής αναιμίας.....	106
4.3.1	Διαφορική διάγνωση.....	109
4.4	Επιπλοκές της νόσου.....	110
4.5	Θεραπεία ομόζυγης β- Μεσογειακής αναιμίας	131
4.5.1	Μεταγγίσεις.....	131
4.5.2	Αποσιδήρωση	131
4.5.3	Σπληνεκτομή	141
4.5.4	Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ).....	144
4.5.5	Μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων ομφάλιου λώρου (βλαστικά κύτταρα).....	147
4.6	Θεραπευτικά σχήματα υπό έρευνα	150
4.6.1	Μεταγγίσεις δικτυοερυθροκυττάρων (νεαρά κύτταρα).....	150
4.6.2	Γονιδιακή θεραπεία.....	150
4.6.2.1	Η γονιδιακή θεραπεία στην Ελλάδα	152
4.7	Η σπουδαιότητα της διατροφής στη Μεσογειακή αναιμία.	154
4.8	Η σπουδαιότητα της άσκησης στη Μεσογειακή αναιμία	156
4.9	Σύγχρονο πρόγραμμα θεραπείας Μεσογειακής αναιμίας και αποτελεσματικότητα	157
4.10	Πρόληψη της νόσου.....	161
4.10.1	Εθνικό πρόγραμμα πρόληψης.....	162
4.10.2	Μονάδες προγεννητικής διάγνωσης Μεσογειακής αναιμίας	164
4.10.3	Προγεννητικός έλεγχος	165
4.10.3.1	Αμνιοπαρακέντηση.....	168
4.10.3.2	Λήψη τροφοβλαστικού ιστού.....	170
4.10.3.3	Προεμφυτευτική Γενετική Μέθοδος	172

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ174

5.1	Ιστορικά στοιχεία.....	174
5.2	Βασικές γνώσεις για τη μετάγγιση	175
5.2.1	Ομάδες αίματος και σύστημα ABO.....	175
5.2.2	Παράγωγα αίματος που χρησιμοποιούνται στη μετάγγιση.....	179
5.3	Μετάγγιση αίματος στη β- Μεσογειακή αναιμία	181
5.3.1	Στόχοι των μεταγγίσεων	181
5.3.2	Κριτήρια για την απόφαση έναρξης των μεταγγίσεων	182
5.3.3	Θεραπευτικά σχήματα μεταγγίσεων	182
5.3.4	Όγκος και διάρκεια μετάγγισης.....	183
5.3.5	Είδος αίματος.....	184
5.3.6	Ασφάλεια μεταγγιζόμενου αίματος	186
5.3.7	Διαδικασία πριν τη μετάγγιση	187
5.3.8	Χορήγηση του αίματος	189
5.4	Αντιδράσεις κατά τη μετάγγιση αίματος	189

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....210

6.1	Εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς.....	210
6.2	Προβλήματα του αρρώστου	212
6.3	Σκοποί της φροντίδας.....	212
6.4	Νοσηλευτική φροντίδα/παρέμβαση.....	213
6.5	Αξιολόγηση	215
6.6	Νοσηλευτική φροντίδα/παρέμβαση κατά τη μετάγγιση αίματος.....	216
6.7	Νοσηλευτική φροντίδα στις αντιδράσεις μετάγγισης.....	219
6.8	Ο ρόλος του νοσηλευτικού προσωπικού στη σωστή εφαρμογή της αποσιδήρωσης	225

**ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ
ΑΠΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....228**

7.1	Οι ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις στα άτομα με Μεσογειακή αναιμία.....	228
7.2	Οι ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις στην οικογένεια του πάσχοντος με Μεσογειακή αναιμία	231
7.3	Ψυχολογικές διαταραχές σε αδέρφια με Μεσογειακή αναιμία	232

7.4	Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ψυχολογική υποστήριξη του πάσχοντα	233
	ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ	236
	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	245
	ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	248

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Μεσογειακή αναιμία είναι νόσος κληρονομική, η οποία απασχόλησε τη διεθνή επιστημονική κοινότητα ήδη από τις αρχές του προηγούμενου αιώνα. Οι πρώτες κλινικές περιγραφές της νόσου εμφανίζονται το 1928 από τον Cooley. 10 χρόνια περίπου αργότερα, διατυπώνονται από τον Καμινόπετρο οι πρώτες παρατηρήσεις για την κληρονομικότητα της νόσου, συνοδευόμενες από κλινικά και εργαστηριακά στοιχεία (Ανάγνου & Καναβάκης, 2011).

«Από τότε, τα Θαλασσαιμικά σύνδρομα αποτελούν σταθερή αναφορά αλλά και μοντέλο για τη μελέτη των μονογονιδιακών νοσημάτων σε κλινικό, βιοχημικό και αργότερα μοριακό επίπεδο. Οι μελέτες αυτές, οδήγησαν στην κατανόηση της φαινοτυπικής ετερογένειάς τους και συνέβαλαν στη διερεύνηση της γνώσης όσον αφορά την παθοφυσιολογία αυτών των μονογονιδιακών νοσημάτων, προτείνοντας νέους τρόπους στο πεδίο της πρόληψης και της θεραπευτικής τους αντιμετώπισης» (Ανάγνου & Καναβάκης, 2011, σ. 223).

Η εξέλιξη του επιστημονικού πεδίου της μοριακής ιατρικής βασίστηκε στις εξελίξεις και τις γνώσεις που προέκυψαν από τη μελέτη των Θαλασσαιμιών, ενώ ταυτόχρονα τα αποτελέσματα των ερευνών αυτών συνέβαλαν στην εφαρμογή αποτελεσματικών προγραμμάτων πρόληψης και θεραπείας, αλλάζοντας ριζικά το προσδόκιμο επιβίωσης και το επίπεδο ποιότητας ζωής των ασθενών αυτών (Ανάγνου & Καναβάκης, 2011).

Σημαντικό είναι να αναφερθεί, πως η συμβολή των Ελλήνων γιατρών και επιστημόνων υπήρξε καταλυτική. Συνέβαλαν σε διεθνές επίπεδο, αρχικά στην περιγραφή της κλινικής εικόνας για την κατανόηση της παθοφυσιολογίας και της αρχικής θεραπευτικής αντιμετώπισης των Θαλασσαιμικών συνδρόμων. Επίσης, η συνεισφορά τους στη μελέτη της μοριακής και βιοχημικής τους διαταραχής αργότερα και στη μετέπειτα πειραματική εφαρμογή καινοτόμων ορθολογιστικών θεραπευτικών προσεγγίσεων υπήρξε αναμφισβήτητη (Ανάγνου & Καναβάκης, 2011).

Για εμάς τους νοσηλευτές η Μεσογειακή αναιμία έχει ιδιαίτερη σημασία, διότι ως χρόνιο νόσημα έχει σημαντικές επιπτώσεις σε όλες τις πτυχές της ζωής των ασθενών. Η ιδιαιτερότητα αυτή επιβάλλει στο νοσηλευτικό προσωπικό την ολιστική προσέγγιση στη νοσηλευτική φροντίδα των πασχόντων. Η νοσηλευτική φροντίδα αφορά, πέρα από την εφαρμογή του θεραπευτικού προγράμματος, την ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών καθώς και την εφαρμογή των πρωτοκόλλων μεταγγίσεων, αποσιδήρωσης, την εκπαίδευσή τους σε νοσηλευτικές πράξεις που πολλές φορές πρέπει να γίνονται από τους ίδιους ή από το

οικογενειακό τους περιβάλλον (π.χ. εφαρμογή αποσιδήρωσης στο σπίτι). Η πολύωρη συναναστροφή του νοσηλευτικού προσωπικού με τους ασθενείς συμβάλλει στη βελτίωση της συμμόρφωσής τους στην θεραπεία και κατ' επέκταση στην βελτίωση της ποιότητας ζωής τους.

Σαν νοσηλευτές πρέπει να είμαστε ιδιαίτερα ευαίσθητοι απέναντι στην ασθένεια αυτή, εξ' αιτίας της ιδιαίτερης φύσης της και των επιπτώσεών της στους πάσχοντες. Οφείλουμε να ενημερώνουμε και να συμβουλεύουμε τον πληθυσμό και ιδιαίτερα το νεαρό, από τον οποίο εξαρτάται η παρεμπόδιση και εξάπλωση της νόσου, για τον τρόπο που κληρονομείται, για τα μέτρα πρόληψης και τις μεθόδους προγεννητικού ελέγχου, ώστε να αποφευχθούν γεννήσεις παιδιών με Μεσογειακή αναιμία.

Η εργασία αναπτύσσεται σε οχτώ κεφάλαια. Στο πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζονται γενικά στοιχεία που αφορούν το αίμα και τα συστατικά του. Στο δεύτερο κεφάλαιο δίνονται πληροφορίες για την αναιμία και την αντιμετώπισή της. Στο τρίτο κεφάλαιο παραθέτονται τα Μεσογειακά σύνδρομα και στο τέταρτο κεφάλαιο αναλύεται η ομόζυγη β- Μεσογειακή αναιμία. Επίσης, εδώ γίνεται εκτενής αναφορά στις μεθόδους πρόληψης και προγεννητικής διάγνωσης. Το πέμπτο κεφάλαιο αφορά τη μετάγγιση αίματος και τις αντιδράσεις από αυτήν ενώ στο έκτο κεφάλαιο αναλύεται η νοσηλευτική παρέμβαση σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία, η νοσηλευτική παρέμβαση κατά τη διάρκεια των μεταγγίσεων και των αντιδράσεών της. Στο έβδομο κεφάλαιο γίνεται αναφορά στα ψυχολογικά και κοινωνικά προβλήματα των ασθενών και της οικογένειάς τους και στο ρόλο του νοσηλευτή. Τέλος, το όγδοο κεφάλαιο αφορά τη νοσηλευτική διεργασία και αναλύονται δύο περιστατικά με βάση τη μέθοδο αυτή.

Η εργασία αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει σημαντικό εργαλείο στα χέρια του νοσηλευτή, ώστε να κατανοήσει το μέγεθος του προβλήματος και να ανταποκριθεί με επιτυχία στην καίρια ανάγκη για τη βελτίωση της περίθαλψης, της φροντίδας και διαβίωσης εκατομμυρίων ανθρώπων με Μεσογειακή αναιμία.

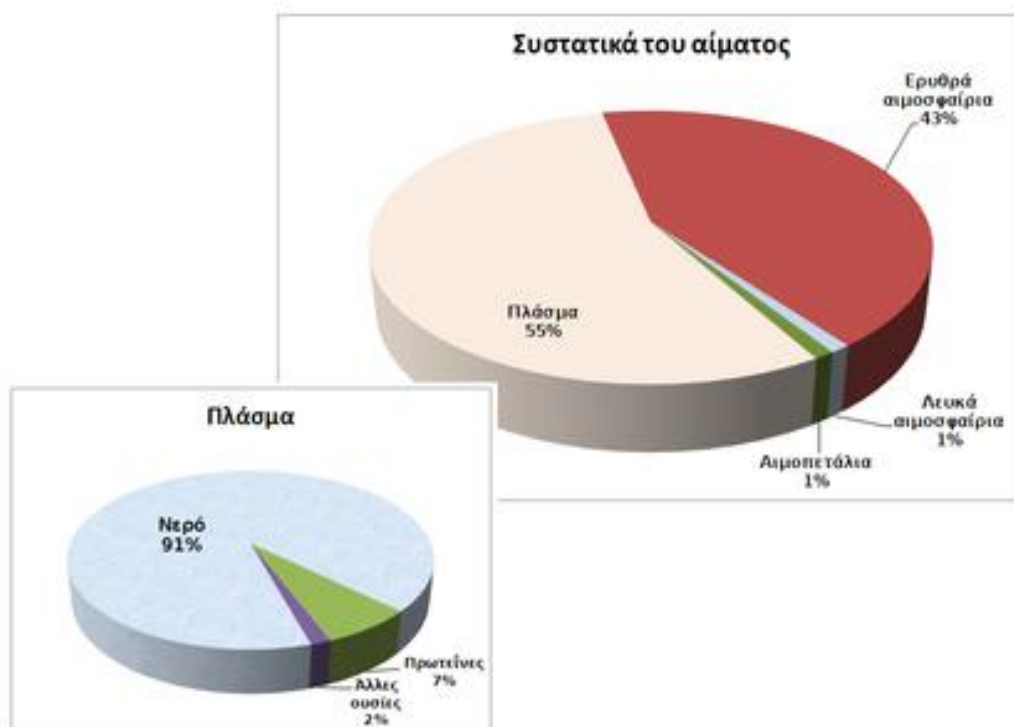
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1.1 Το αίμα

Το αίμα είναι ένας υγρός ιστός που περιέχεται και κυκλοφορεί συνεχώς μέσα στο καρδιαγγειακό σύστημα με την ώθηση της καρδιακής λειτουργίας και εξασφαλίζει τη χημική επικοινωνία μεταξύ των διαφόρων ιστών του σώματος. Το αίμα αποτελείται από τα έμμορφα στοιχεία (ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια) που αποτελούν το 45% περίπου του αίματος, ενώ το υπόλοιπο 55% αποτελείται από το πλάσμα (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997· Αθανάτου, 2007).

Ο όγκος του αίματος πρέπει να βρίσκεται σε άριστη σχέση με τη χωρητικότητα του κυκλοφορικού συστήματος. 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 (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).



Εικόνα 1. Ποσοστιαία γραφική απεικόνιση των συστατικών του αίματος και του πλάσματος (Πηγή: Σταυριανόπουλος, 2012).

1.1.1 Οι λειτουργίες του αίματος

Το αίμα επιτελεί τις παρακάτω λειτουργίες:

- Με τα ερυθρά αιμοσφαίρια που περιέχουν 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 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 πήξης).
- Με το πλάσμα που αποτελεί το μεταφορικό μέσο του σώματος μεταφέρει θρεπτικές ουσίες και προϊόντα πέψης που απορροφούνται από τον γαστρεντερικό σωλήνα (θρεπτική λειτουργία) και παραλαμβάνει τα προϊόντα από τη διάσπασή τους και τα μεταφέρει για αποβολή από τα απεκκριτικά όργανα (συμβολή στην απεκκριτική λειτουργία).
- Μεταφέρει ένζυμα, ορμόνες και βιταμίνες 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 36,6°C (θερμορρυθμιστική λειτουργία) (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

1.1.2 Οι 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 (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

α) Το χρώμα του αίματος

Το χρώμα του αίματος είναι ερυθρό, οφείλεται στην αιμοσφαιρίνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων και εξαρτάται από την απόλυτη ποσότητα της οξυγονωμένης και της αναχθείσας αιμοσφαιρίνης που περιέχει. Η οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη προσδίδει στο αίμα ζωηρό κόκκινο χρώμα και συμβαίνει στο αρτηριακό αίμα, όπου το ποσοστό της είναι σχεδόν 100%. Το φλεβικό αίμα αντίθετα περιέχει περίπου 65% οξυγονωμένη αιμοσφαιρίνη (ή 35% αναχθείσα) και έχει βαθύ κόκκινο χρώμα (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

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» (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997, σ. 102).

Η γλοιότητα του αίματος εξαρτάται από:

- τον αριθμό των έμμορφων συστατικών του (τιμή αιματοκρίτη)
- τη γλοιότητα του πλάσματος η οποία εξαρτάται από την απόλυτη ποσότητα των λευκωμάτων του και κυρίως από τις σφαιρίνες που είναι μεγάλα, επιμήκη, ασύμμετρα μόρια (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

«Το ιξώδες 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 ιξώδες)» (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997, σ. 102).

γ) Πυκνότητα του αίματος (ειδικό βάρος)

Η πυκνότητα του αίματος 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. Η πυκνότητα του αίματος αυξάνεται τη νύχτα και μετά από φυσική άσκηση, ενώ τείνει να ελαττωθεί μετά από γεύμα και το απόγευμα. Μεταβολές της πυκνότητας εμφανίζονται και σε παθολογικές καταστάσεις όπως ελάττωση σε αναιμίες, αύξηση σε απώλεια υγρών, εγκαύματα, πλασμοκυττάρωση κ.λπ. (Πλέσσας, & Κανέλλος, 1997).

δ) Αντίδραση του αίματος

Η αντίδραση του αίματος είναι αλκαλική, με τιμή pH ελάχιστα κυμαινόμενη μεταξύ 7,33 και 7,45 (στους 38°C) λόγω της επίδρασης ισχυρών ρυθμιστικών μηχανισμών (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

1.1.3 Ολικός όγκος αίματος (ΟΟΑι)

Στον άνθρωπο ο ολικός όγκος αίματος αποτελεί το 7-8% του βάρους του σώματος και στις γυναίκες περίπου 1% λιγότερο. Έτσι αν ένα άτομο έχει βάρος σώματος π.χ. 70 kg, θα έχει 4,9-5,6 L αίμα ή διαφορετικά, 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 ολιγαίμία (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Οι διακυμάνσεις του ΟΟΑι είναι ανεξάρτητες από την αύξηση ή τη μείωση του αριθμού των κυττάρων του, του αιματοκρίτη. Υπάρχουν περιπτώσεις όμως, όπου αυτές παρουσιάζονται και συνδυασμένες (π.χ. πολυαιμία ή ολιγαίμία με φυσιολογικές τιμές αιματοκρίτη, ολιγοκυτταρική πολυαιμία ή ολιγοκυτταρική ολιγαίμία, πολυκυτταρική πολυαιμία ή πολυκυτταρική ολιγαίμία) (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Η φυσιολογική αύξηση του ΟΟΑι παρατηρείται:

- στις εγκύους μέχρι 10% του βάρους του σώματος, η οποία επανέρχεται σε φυσιολογικές τιμές μετά τον τοκετό, στα νεογνά και στα παιδιά μέχρι 10 ετών, στα οποία η αύξηση είναι της τάξης του 8,7 και 7,5% αντίστοιχα,
- στους διαβιούντες σε μεγάλα υψόμετρα παρατηρείται αύξηση και των ερυθροκυττάρων και του όγκου του αίματος (πολυκυτταρική πολυαιμία), όπως 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,
- ο ΟΟΑι υπόκειται και σε πρόσκαιρες μεταβολές (π.χ. ελαττώνεται την ώρα της πέννης, 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 (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

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 (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

«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 λευκοματινης επισημασμένης με ραδιενεργό ιώδιο ή η χρήση ερυθροκυττάρων επισημασμένων με ^{51}Cr , ^{59}Fe και ^{32}P » (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997, σ. 103).

1.1.4 Αιματοκρίτης

Ως αιματοκρίτης ορίζεται η σχέση που εκφράζει τον όγκο που καταλαμβάνουν τα έμμορφα συστατικά προς τον συνολικό όγκο του αίματος που τα περιέχει. Η τιμή του εκφράζεται ως εκατοστιαία αναλογία (%) ή με το νέο σύστημα μονάδων Si σε λίτρο/λίτρο (L/L) (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Φυσιολογικές τιμές

- 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 (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Τιμή του αιματοκρίτη 45% σημαίνει ότι το 45% του όγκου του αίματος αντιπροσωπεύουν τα έμμορφα συστατικά του και το 55% το πλάσμα. Επειδή το μεγαλύτερο ποσοστό των έμμορφων συστατικών είναι τα ερυθρά αιμοσφαίρια, στην πράξη η έννοια του αιματοκρίτη ταυτίζεται ουσιαστικά με τον όγκο των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Η ελάττωση της τιμής του αιματοκρίτη παρατηρείται όταν μειωθεί ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων ενώ αύξηση της τιμής του παρατηρείται αν αυξηθεί ο αριθμός των

ερυθρών αιμοσφαιρίων και αν μειωθεί ο όγκος του πλάσματος (π.χ. μεγάλες απώλειες υγρών από εγκαύματα) (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

1.1.5 Η σύσταση του αίματος

Το αίμα αποτελείται από κύτταρα δηλαδή από τα έμμορφα συστατικά και από την υγρή μεσοκυττάρια ουσία που είναι το πλάσμα. Τα έμμορφα συστατικά του αίματος είναι τα ερυθροκύτταρα που περιέχουν αιμοσφαιρίνη, τα λευκοκύτταρα που αποτελούν τμήμα του αμυντικού συστήματος και τα αιμοπετάλια που έχουν σχέση με την πήξη του αίματος (Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 2000).

1.2 Ερυθρά αιμοσφαίρια

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια ή ερυθροκύτταρα (RBC) είναι απύρρηνα κύτταρα και αποτελούν την πλειονότητα των κυτταρικών στοιχείων του αίματος, αφού βρίσκονται σε αναλογία 4.000.000-5.000.000 ανά κυβικό εκατοστό. Έχουν το σχήμα αμφίκυλων δίσκων διαμέτρου 8 μικρόμετρα και πάχους 2. Το χρώμα τους σε λεπτή στιβάδα είναι κιτρινοπράσινο ενώ σε παχιά στιβάδα γίνεται ερυθρό και οφείλεται στην αιμοσφαιρίνη, που αποτελεί το κύριο συστατικό τους. Παράγονται στον μυελό των οστών από εμπύρρηνα κύτταρα, τα οποία για την ωρίμανσή τους διέρχονται από διάφορα στάδια κατά τα οποία ο πυρήνας εξαφανίζεται και το πρωτόπλασμα εμπλουτίζεται με αιμοσφαιρίνη (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003· Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

Ο χρόνος ζωής των φυσιολογικών ερυθρών είναι 120 ημέρες. Στη συνέχεια πεθαίνουν λόγω γήρανσης αφού τα ερυθροκύτταρα δε διαθέτουν πυρήνα, RNA, μιτοχόνδρια, κεντροσωμάτιο, συσκευή Golgi και ριβοσώματα, τα οποία είναι απαραίτητα για τη σύνθεση και αναπλήρωση των απωλειών σε ένζυμα και σε συστατικά της μεμβράνης τους, οι οποίες επέρχονται με την ηλικία. Η καταστροφή τους γίνεται στο σπλήνα με φαγοκυττάρωση και σε αυτήν συντελεί και η μηχανική φθορά τους λόγω συνεχών μικροτραυματισμών κατά τη διέλευσή τους από τα τριχοειδή. Είναι φυσιολογική αιμόλυση, με την οποία επέρχεται η καταστροφή του γηρασμένου ερυθροκυττάρου. Αντίθετα, η υπεραιμόλυση αποτελεί παθολογική κατάσταση όπου έχουμε πρόωρο θάνατο των ερυθρών αιμοσφαιρίων (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Λειτουργία ερυθρών αιμοσφαιρίων

Η λειτουργία τους αφορά τη διατήρηση των ιστών στη ζωή, καθώς έχουν την ικανότητα να προσλαμβάνουν το οξυγόνο από τους πνεύμονες και να το αποδίδουν στους ιστούς και από αυτούς να μεταφέρουν μερικώς το διοξείδιο του άνθρακα στους πνεύμονες. Αυτό επιτυγχάνεται με την αιμοσφαιρίνη που βρίσκεται στο εσωτερικό τους. Το ερυθροκύτταρο είναι μοναδικά προσαρμοσμένο σε αυτή την λειτουργία λόγω του σχήματος που έχει, καθώς αυξάνει την επιφάνεια της μεμβράνης του διευκολύνοντας έτσι την ανταλλαγή των αερίων. Τη λειτουργία αυτής της επακριβούς πρόσληψης, μεταφοράς και απόδοσης του οξυγόνου επιτελούν συνεχώς και αδιάκοπα κατά τρόπο άριστο με μοναδική ακρίβεια και επαναληψιμότητα (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Χαρακτηριστικά ερυθρών αιμοσφαιρίων

Τα χαρακτηριστικά μορφολογικά γνωρίσματα των φυσιολογικών ερυθροκυττάρων είναι ότι έχουν όλα το ίδιο σχήμα και μέγεθος (ισομεγέθη) και το ποσό της περιεχόμενης αιμοσφαιρίνης είναι καθορισμένο και περίπου σταθερό. Από άποψη εξέλιξης εμβρυολογικά είναι τελείως διαφοροποιημένα κύτταρα επειδή στερούνται πυρήνα, RNA, κεντροσωματίου και άλλων οργανιδίων όπως συσκευής του Golgi, ριβοσωμάτων, μιτοχονδρίων και γι' αυτό δεν πολλαπλασιάζονται. Εμπύρηνα ερυθρά αιμοσφαίρια απαντούν στον άνθρωπο μόνο στην εμβρυική ηλικία και σε ορισμένες παθολογικές καταστάσεις. Είναι εξαιρετικά μαλακά, ελαστικά και εύκαμπτα, γι αυτό και όταν διέρχονται από ένα στενό τριχοειδές αγγείο συμπιέζονται και επιμηκύνονται, αλλά μόλις το περάσουν ανακτούν και πάλι το αρχικό δισκοειδές και αμφίκοιλο σχήμα τους. Επίσης έχουν την τάση να προσκολλώνται μεταξύ τους με τις επιφάνειές τους και διατάσσονται ως «στήλες νομισμάτων» (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Άλλες φυσικοχημικές και βιολογικές ιδιότητες των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η ταχύτητα καθίζησης και η αντίστασή τους στην αιμόλυση. Σε παθολογικές καταστάσεις μπορεί να εμφανίζονται στο περιφερικό αίμα μεταβολές ως προς το σχήμα, το μέγεθος, το ποσό της περιεχόμενης αιμοσφαιρίνης και τα διάφορα έγκλειστά τους (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Μελέτη ερυθρών αιμοσφαιρίων

Η μελέτη της μορφολογίας τους γίνεται στο μικροσκόπιο, σε λεπτές επιστρώσεις αίματος (επιχρίσματα) μετά από μονιμοποίηση και ειδική χρώση, όπου τα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια παρουσιάζουν όλα το ίδιο μέγεθος και σχήμα. Στο μικροσκόπιο εμφανίζονται

στρογγυλά, με φωτεινό, διαφανές κέντρο και σκοτεινή περιφέρεια (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Η ποικιλία του μεγέθους και σχήματος των ερυθρών έχουν μεγάλη κλινική σημασία, διότι αποτελούν ένα μεγάλο κομμάτι διάγνωσης διαφόρων αναιμιών, ειδικά της Μεσογειακής αναιμίας. Μερικές μορφές των ερυθροκυττάρων με διαγνωστική αξία είναι οι εξής:

- Μικροκύτταρα. Είναι στρογγυλά ερυθρά με διάμετρο μικρότερη των 6μm.
- Μακροκύτταρα. Είναι στρογγυλά ερυθρά με διάμετρο μεγαλύτερη των 9μm.
- Μεγαλοκύτταρα. Έχουν ωσειδές σχήμα και απαντώνται κυρίως σε κακοήγη αναιμία. Η ποικιλία του μεγέθους των ερυθρών αιμοσφαιρίων αναφέρεται ως ανισοκυττάρωση.
- Σχιστοκύτταρα. Είναι μικρά ερυθρά αιμοσφαίρια ακανόνιστου σχήματος τα οποία προφανώς αποτελούν τεμάχια των ερυθρών αιμοσφαιρίων και απαντώνται σε βαριές αιμολυτικές αναιμίες, ιδιαίτερα στη Μεσογειακή αναιμία.
- Στοχοκύτταρα. Είναι ερυθρά αιμοσφαίρια με μεγαλύτερο πάχος στο κέντρο και την περιφέρεια και απαντώνται στη Μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία. Σε ποικιλοκυττάρωση στο περιφερικό αίμα παρουσιάζονται ποικίλου σχήματος ερυθρά και αποτελούν ένδειξη ταχείας αναπαραγωγής ερυθρών στο μυελό (Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 1988).

Η μελέτη των ερυθρών αιμοσφαιρίων εκτός από τη μορφολογία τους περιλαμβάνει και άλλες εξετάσεις. Ο συνδυασμός των αποτελεσμάτων τους παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για παθολογικές καταστάσεις. Οι εξετάσεις αυτές είναι:

- Ο προσδιορισμός της ποσότητας της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη.
- Η μελέτη του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Ο υπολογισμός των ερυθροκυτταρικών δεικτών: μέσος όγκος ερυθρών (MCV), μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό (MCH), μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό (MCHC).
- Η ταχύτητα καθίζησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Η μέτρηση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Φυσιολογικές τιμές

Ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων εξαρτάται από την ηλικία και το φύλο. Στα νεογνά ανέρχονται σε 6.000.000 mm³. Στους ενήλικες ανέρχονται για τους άνδρες σε 5.000.000 mm³ και σε 4.500.000 mm³ στις γυναίκες. Η παθολογική αύξηση των ερυθροκυττάρων ονομάζεται ερυθροκυττάρωση και η ελάττωσή τους αναιμία. Συνήθως η γυναίκα εμφανίζει χαμηλότερες τιμές από τον άνδρα λόγω της έμμηνου ρύσης καθώς και λόγω ορμονικού παράγοντα που ρυθμίζει την αιμοποίηση. Τα ανδρογόνα αυξάνουν την ερυθροποίηση, γι αυτό και οι άνδρες έχουν υψηλότερες τιμές (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).



Εικόνα 2. Ερυθρά αιμοσφαίρια (Πηγή: Δημαράς, 2014).

1.3 Λευκά Αιμοσφαίρια

Τα λευκά αιμοσφαίρια ή λευκοκύτταρα (WBC) είναι άχρωμα ή λευκού χρώματος κύτταρα με πυρήνα και αποτελούν τις κινητές μονάδες του συστήματος προστασίας του οργανισμού. Βρίσκονται στο αίμα κατά αναλογία 5.000-10.000 ανά κυβικό εκατοστό. Η διάρκεια ζωής τους είναι λιγότερη από 15 μέρες. Τα αιμοσφαίρια αυτά παράγονται στο μυελό των οστών (πολυμορφοπύρηνα ή κοκκιοκύτταρα, μονοπύρηνα και λίγα λεμφοκύτταρα) και άλλα στο λεμφικό ιστό (τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα). Υπάρχουν λευκοκύτταρα με πολλούς πυρήνες καθώς και άλλα με μόνο έναν (Guyton, 1998· Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Τα λευκά αιμοσφαίρια διακρίνονται σε:

α) Πολυμορφοπύρηνα ή κοκκιοκύτταρα. Διακρίνονται σε ουδετερόφιλα, βασεόφιλα και ηωσινόφιλα και αποτελούν το 70% όλων των λευκών αιμοσφαιρίων. Ονομάζονται κοκκιοκύτταρα λόγω του μεγάλου αριθμού κοκκίων που περιέχουν στο πρωτόπλασμα τους ή

πολυμορφοπύρηννα γιατί οι πυρήνες τους έχουν ακανόνιστο σχήμα και είναι κατατμημένοι σε δύο ή περισσότερους λοβούς (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

- Τα ουδετερόφιλα αποτελούν το 50-70% των λευκών αιμοσφαιρίων και η κύρια λειτουργία τους είναι η καταστροφή βακτηρίων με φαγοκυττάρωση (Dewit, 2009).
- Τα ηωσινόφιλα αντιπροσωπεύουν το 1-5% των λευκών αιμοσφαιρίων και βοηθούν στην αδρανοποίηση ξένων πρωτεϊνών. Ο αριθμός τους αυξάνει σε αλλεργικές αντιδράσεις και παρασιτικές λοιμώξεις (Dewit, 2009).
- Τα βασεόφιλα αποτελούν το 1% των λευκών αιμοσφαιρίων. Απελευθερώνουν ισταμίνη σε απάντηση προς αλλεργιογόνα και βοηθούν στην πρόληψη σχηματισμού θρόμβου σε μικρά αιμοφόρα αγγεία (Dewit, 2009).

β) Λεμφοκύτταρα. Ο τόπος παραγωγής των λεμφοκυττάρων είναι ο λεμφικός ιστός των λεμφαδένων, του γαστρεντερικού σωλήνα, του σπλήνα, των αμυγδαλών, του φάρυγγα κ.λπ. Μικρές νησίδες λεμφικού ιστού υπάρχουν επίσης και στο μυελό των οστών. Αποτελούν το 25% των λευκών αιμοσφαιρίων. Είναι υπεύθυνα για την άμυνα του οργανισμού έναντι των διαφόρων παθογόνων μικροοργανισμών (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

Τα λεμφοκύτταρα διακρίνονται σε B- και T- λεμφοκύτταρα. Τα B- παράγουν αντισώματα, ενώ ορισμένα T- λεμφοκύτταρα είναι κύτταρα φονιάδες και βοηθούν τα B- λεμφοκύτταρα στην καταστροφή ξένων πρωτεϊνών (Dewit, 2009).

γ) Μεγάλα μονοπύρηννα ή μονοκύτταρα (ακοκκιοκύτταρα). Είναι μεγάλα σε μέγεθος και παράγονται στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα (κυρίως σε σπλήνα, ήπαρ, λεμφαδένες και μυελό των οστών). Αποτελούν μια έτοιμη πηγή κινητών φαγοκυττάρων που αθροίζονται και εκτελούν τη φαγοκυτταρική τους λειτουργία στις φλεγμαίνουσες περιοχές. Αποτελούν το 5% των λευκών αιμοσφαιρίων (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

δ) Πλασματοκύτταρα. Παράγονται στους λεμφαδένες και στο μυελό των οστών. Είναι πηγή κυκλοφορούμενης ανοσοσφαιρίνης (αντισώματα). Αντιπροσωπεύουν το 1% των λευκοκυττάρων του αίματος (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

Λειτουργία λευκών αιμοσφαιρίων

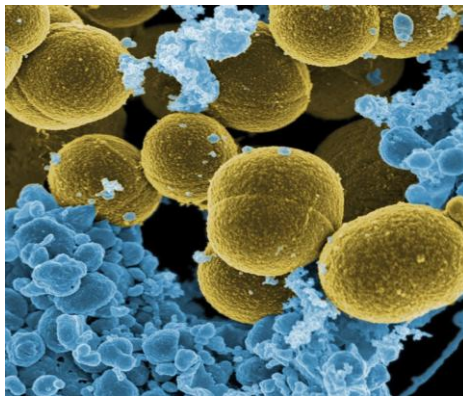
Η βασική αποστολή τους είναι η άμυνα του οργανισμού έναντι διάφορων βλαπτικών παραγόντων του περιβάλλοντος. Εμφανίζουν έντονη φαγοκυτταρική ικανότητα και έχουν την δυνατότητα να κινούνται αμοιβαδοειδώς (με ψευδοπόδια) όταν βρεθούν σε στερεό υπόστρωμα (συνδετικός ιστός). Μέσα στα αγγεία προωθούνται παθητικά με τη ροή του

αίματος, που εξασφαλίζεται με την καρδιακή λειτουργία (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Οι αμοιβαδοειδείς κινήσεις τους ξεκινούν με την επικάθησή τους στο τοίχωμα των τριχοειδών. Με τα ψευδοπόδια προσλαμβάνουν μικρόβια ή ολόκληρα κύτταρα ή κομμάτια αυτών τα οποία καταστρέφουν με ενδοκυττάρια πέψη και χαρακτηρίζονται ως φαγοκύτταρα. Ανάλογα με το μέγεθος των μικροβίων ή των κυττάρων που προσλαμβάνουν, διακρίνονται σε μικροφάγα και μακροφάγα. Ως μικροφάγα χαρακτηρίζονται τα ουδετερόφιλα λευκοκύτταρα και ως μακροφάγα τα μονοκύτταρα. Τα λευκοκύτταρα παράγουν ένζυμα κυρίως οξειδωτικά που ανιχνεύονται με την αντίδραση της οξειδάσης. Τα λεμφοκύτταρα σχετίζονται με την ανοσία και παράγουν αντισώματα. Είναι φορείς της κυτταρικής και χημικής ανοσίας και ο ρόλος τους στις ανοσιακές (ανοσολογικές) αντιδράσεις είναι σημαντικός (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Φυσιολογικές τιμές

Κατά μέσο όρο στον ενήλικα ο αριθμός τους ανέρχεται σε 6.000-8.000/μl. Τα παιδιά έχουν υψηλότερες τιμές σε σχέση με τον ενήλικα. Σε παθολογικές καταστάσεις ο αριθμός τους μεταβάλλεται, όπως π.χ. στη λευκοκυττάρωση όπου αυξάνονται πάνω από 10.000/μl, ενώ στη λευκοπενία ελαττώνονται κάτω από 4.000/μl (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).



Εικόνα 3. Λευκά αιμοσφαίρια (Πηγή: Δημαράς, 2014).

1.4 Αιμοπετάλια

Τα αιμοπετάλια είναι τα μικρότερα από τα έμμορφα συστατικά του αίματος. Ονομάζονται και θρομβοκύτταρα λόγω της βασικής αποστολής τους, που είναι η εξασφάλιση της αιμόστασης. Είναι μικρά, άχρωα, διαφόρου σχήματος σωματίδια με διάμετρο 2-3 μm. Αιμοπετάλια με διάμετρο μεγαλύτερη των 3μm χαρακτηρίζονται ως μεγάλα, απαντούν σε

μικρό ποσοστό στο αίμα και θεωρούνται νεαρές μορφές των αιμοπεταλίων. Υπάρχουν και τα γιγάντια αιμοπετάλια που απαντούν χαρακτηριστικά σε θρομβοκυτταρική δυστροφία ή νόσο του Bernard-Soulier. Τα αιμοπετάλια είναι απύρρηνα κύτταρα που δεν περιέχουν DNA, με διάρκεια ζωής 8-10 μέρες (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Λειτουργία αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πήξη του αίματος και την αιμόσταση, δηλαδή στην αναστολή της αιμορραγίας ή της κυκλοφορίας μέσω του σχηματισμού θρόμβου, με την προϋπόθεση ότι είναι φυσιολογικά (αριθμητικά και λειτουργικά). Η κύρια ιδιότητά τους είναι η ικανότητα που έχουν να χάνουν το φυσιολογικό τους σχήμα (από δισκοειδές σε σφαιρικό) όταν έρθουν σε επαφή με τραχεία επιφάνεια, να συσσωρεύονται και να συγκολλούνται μεταξύ τους στο τοίχωμα του αγγείου και τους γύρω ιστούς (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Φυσιολογικές τιμές

Ο αριθμός τους φυσιολογικά κυμαίνεται από 150.000/μl μέχρι 400.000/μl. Αν ο αριθμός τους αυξηθεί σε επίπεδα άνω των 400.000/μl προκύπτει η θρομβοκυττάρωση, ενώ αν μειωθεί κάτω από τις 100.000/μl η θρομβοπενία. Θρομβοκυττάρωση παρατηρείται σε ορισμένα κακοήθη νεοπλάσματα όπως στον καρκίνο του πνεύμονα, σε ορισμένες παθήσεις του αίματος όπως στη οξεία μεθαιμορραγική αναιμία και στην πολυκυτταραιμία, σε εγκαύματα, σε βαρείς τραυματισμούς, μετά τη χορήγηση φαρμάκων κ.α. Θρομβοπενία παρατηρείται σε ορισμένες ιογενείς λοιμώξεις, μετά από χρήση κάποιων φαρμάκων (όπως τα σαλικυλικά), σε ορισμένες παθήσεις του αίματος π.χ. μεγαλοβλαστική αναιμία κ.λπ. (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).



Εικόνα 4. Αιμοπετάλια (Πηγή: Δημαράς, 2014).

1.5 Το πλάσμα

Το πλάσμα αποτελεί το υγρό στοιχείο του αίματος μέσα στο οποίο αιωρούνται τα έμμορφα συστατικά. Το πλάσμα αποτελεί το 55% του συνολικού όγκου του αίματος και περίπου το 4% του βάρους σώματος ενήλικα. Το πλάσμα αποτελείται κατά 90% από νερό, μέσα στο οποίο βρίσκονται τα έμμορφα συστατικά, καθώς και διαλυμένα ανόργανα ιόντα, σάκχαρο, λιποειδή, ορμόνες, αμινοξέα και κυρίως πρωτεΐνες (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997· Αθανάτου, 2007).

Οι κύριες ανόργανες ουσίες που υπάρχουν στο πλάσμα είναι τα διάφορα άλατα, όπως το χλωριούχο νάτριο, χλωριούχο κάλιο, άλατα φωσφορικού οξέος, όξινο ανθρακικό νάτριο κ.λπ. Μια από τις πιο σημαντικές λειτουργίες τους είναι να κρατούν σταθερή την οξύτητα του πλάσματος. Το πλάσμα έχει pH 7,4 δηλαδή είναι λίγο αλκαλικό και είναι απαραίτητο να μένει σταθερό στο 7,4. Μια πολύ μικρή μεταβολή του pH πάνω ή κάτω από το 7,4 μπορεί να προκαλέσει πολύ σημαντικές βλάβες στον οργανισμό. Γι' αυτό το λόγο υπάρχουν έτοιμοι μηχανισμοί που αντιρροπίζουν κάθε μικρή μεταβολή του. Πολύ σημαντικό ρόλο στους μηχανισμούς αυτούς παίζουν και ανόργανα άλατα, όπως το όξινο ανθρακικό νάτριο (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

Τα κύρια οργανικά συστατικά του πλάσματος είναι η γλυκόζη, τα διάφορα λίπη, πρωτεΐνες, αμινοξέα, ουρία κ.λπ. Από τα συστατικά αυτά ιδιαίτερη σημασία έχουν οι πρωτεΐνες. Οι πρωτεΐνες του πλάσματος αποτελούν το 70% των αζωτούχων ενώσεων του και διακρίνονται με κλασματοποίηση σε 4 κατηγορίες, στην αλβουμίνη ή λευκωματίνη, τις σφαιρίνες, το ινωδογόνο και τις λιποπρωτεΐνες. Με ηλεκτροφορητικές τεχνικές εδείχθη η ετερογένεια της ομάδας των σφαιρινών που τις διακρίνουμε σε α- (α_1 -, α_2 -), β- (β_1 -, β_2 -) και γ- σφαιρίνες (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983· Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Οι λευκωματίνες (προαλβουμίνη και αλβουμίνη) και οι σφαιρίνες είναι οι κύριοι ρυθμιστές της ωσμωτικής ισορροπίας του αίματος που ελέγχει την κίνηση του ύδατος από το αίμα προς τους ιστούς. Τα τοιχώματα των τριχοειδών είναι αδιαπέραστα στις λευκωματίνες και η παρουσία τους στο πλάσμα δημιουργεί κολλοειδωσμωτική πίεση που συγκρατεί υγρό μέσα στον ενδαγγειακό χώρο. Η λευκωματίνη έχει επίσης την ικανότητα να ενώνεται με έναν αριθμό ουσιών που υπάρχουν στο πλάσμα. Έτσι λειτουργεί ως πρωτεΐνη μεταφοράς για μέταλλα, λιπαρά οξέα, χολερυθρίνη και φάρμακα. Οι σφαιρίνες και κυρίως οι γ-σφαιρίνες έχουν σχέση με τις αντιδράσεις των αντισωμάτων κατά την προστασία του οργανισμού έναντι διαφόρων νόσων. Το ινωδογόνο συνδέεται στενά με την πήξη του αίματος. Οι

λιποπρωτεΐνες θεωρούνται ουσίες πρωταρχικής σημασίας για τη μεταφορά και εφοδιασμό του κυττάρου σε λιπίδια (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997· Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

1.6 Ο μυελός των οστών

Ο μυελός των οστών αποτελεί ένα μαλακό ιστό που βρίσκεται στις μυελικές κοιλότητες των επιμήκων οστών, σε μερικούς Χαβερσιανούς πόρους και σε χώρους εντοπιζόμενους μεταξύ των δοκίδων σπογγώδους οστού. Ο μυελός των οστών διακρίνεται στον ερυθρό που το χρώμα του οφείλεται στην παρουσία πολλών ερυθροκυττάρων και των πρόδρομων μορφών τους και στον λιπώδη μυελό των οστών (κίτρινος μυελός των οστών) (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Ο ερυθρός μυελός βρίσκεται στα σπογγώδη οστά (σπόνδυλοι, πλευρές, άνω άκρο μηριαίου οστού και τα πλατιά οστά της πυέλου) και στις επιφύσεις των επιμήκη οστών. Αποτελεί ένα μεγάλο και διάχυτο αιμοποιητικό όργανο όπου παράγονται τα κύτταρα του αίματος και η αιμοσφαιρίνη. Αυτός χαρακτηρίζεται από έντονη αιμοποιητική δραστηριότητα αφού παράγει καθημερινά 100-250 δισεκατομμύρια ερυθροκύτταρα, 70-150 δισεκατομμύρια αιμοπετάλια και πολλές δεκάδες δισεκατομμύρια πολυπύρρηνα λευκοκύτταρα και των τριών ειδών. Σε ορισμένες καταστάσεις, όπως σε μεγάλη αιμόλυση, μπορεί να εμφανιστεί και σε άλλα σημεία, όπως στις διαφύσεις των επιμήκων οστών και οδηγεί στα παιδιά σε διαταραχές της ανάπτυξης του οστού και σε οστικές παραμορφώσεις. Στις περιπτώσεις αυτές, λόγω της πλήρους κατάληψης των οστών από ερυθρό μυελό, μπορεί να εμφανιστεί αιμοποίηση στο ήπαρ και το σπλήνα (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Ο λιπώδης ή ωχρός μυελός των οστών βρίσκεται στον αυλό των επιμήκων οστών, συνίσταται από λιπώδη κύτταρα και συνδετικό ιστό και είναι αδρανής, δηλαδή δεν συμμετέχει στην αιμοποίηση. Παρόλα αυτά διατηρεί το αιμοποιητικό του δυναμικό. Δηλαδή σε παθολογικές καταστάσεις, όπως σε περιπτώσεις σοβαρής αιμορραγίας, υποξυγοναιμίας ή υπερβολικής καταστροφής ερυθροκυττάρων, ο κίτρινος μυελός των οστών μπορεί επαγωγικά να μετατραπεί σε ερυθρό μυελό των οστών (Κουλούκουσα, χ.η· Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Στα νεογνά όλος ο μυελός των οστών είναι ερυθρός, αλλά από το 6^ο έτος της ηλικίας σταδιακά αντικαθίσταται από κίτρινο μυελό των οστών. Έως το 10^ο έτος της ηλικίας ο ερυθρός μυελός των οστών βρίσκεται στους σπονδύλους, στις πλευρές, στο κρανίο, στην πύελο και στα κεντρικά τμήματα του μηριαίου και του βραχιονίου οστού. Στους ενήλικες η

παραγωγή των κυττάρων του αίματος από το μυελό των οστών επαρκεί για τις φυσιολογικές ανάγκες του οργανισμού (Κουλούκουσα, χ.η.).

1.7 Αιμοποίηση

Αιμοποίηση είναι η διεργασία κατά την οποία σχηματίζονται τα αιμοποιητικά κύτταρα. Τα όργανα και οι ιστοί στους οποίους συντελείται η παραγωγή των κυττάρων του αίματος χαρακτηρίζονται αντίστοιχα ως αιμοποιητικά όργανα και αιμοποιητικοί ιστοί. Ο λεκιθικός ασκός και αργότερα το ήπαρ και ο σπλήνας είναι σημαντικά για την αιμοποίηση κατά την εμβρυική ζωή, όμως μετά τη γέννηση η φυσιολογική αιμοποίηση περιορίζεται στο μυελό των οστών (Πλέσσας & Κανέλλος· Mehta & Hoffbrand, 2004).

1.7.1 Στάδια αιμοποίησης

Η αιμοποίηση διέρχεται από δύο στάδια, το εμβρυικό και το μετεμβρυικό.

1. Εμβρυική αιμοποίηση

Οι πρώτες αιμοποιητικές νησίδες εμφανίζονται τις πρώτες εβδομάδες της εμβρυικής ζωής στο λεκιθικό ασκό και αργότερα σε άλλους ιστούς του μεσοδέρματος. Αυτή η περίοδος ονομάζεται μεσοβλαστική. Ακολουθεί από τον 2^ο μήνα περίπου της κύησης η παραγωγή μόνο ερυθρών αιμοσφαιρίων από το ήπαρ και το σπλήνα (ηπατοσπληνική περίοδος). Τελευταία είναι η μυελική περίοδος που αρχίζει από τον 4^ο-5^ο μήνα και στην οποία κύριο αιμοποιητικό όργανο είναι ο μυελός των οστών, στον οποίο παράγονται και τα άλλα δύο έμμορφα στοιχεία του αίματος (Φερτάκης, 1991).

2. Μετεμβρυική αιμοποίηση

Στο στάδιο αυτό ο μυελός των οστών αποτελεί το αποκλειστικό όργανο αιμοποίησης. Από αυτό προέρχονται τα κύτταρα και των τεσσάρων αιμοποιητικών σειρών (ερυθράς, κοκκιώδους, μεγακαρυοκυτταρικής και λεμφικής). Η κοιλότητά του αποτελείται από ένα απέραντο δίκτυο κολποειδών τριχοειδών έξω από το οποίο εδράζονται τα αιμοποιητικά κύτταρα με τη μορφή αιμοποιητικών νησίδων. Μέσα σε αυτές τις νησίδες σχηματίζεται το κατάλληλο περιβάλλον για την ωρίμανση των μητρικών, άωρων μορφών σε ώριμες. Τα κολποειδή επαλείφονται από ενδοθηλιακά κύτταρα που αφήνουν μεταξύ τους μικρά διαστήματα (θυρίδες), από τις οποίες διέρχονται τα ώριμα κύτταρα του μυελού στην κυκλοφορία (Φερτάκης, 1991).

1.7.2 Η προέλευση των κυττάρων του αίματος

Η καταγωγή των κυττάρων του αίματος έχει απασχολήσει από πολύ παλιά την επιστημονική κοινότητα. Υπήρξαν 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 κ.α.) (Γαρδίκας, 2000).

Σύμφωνα με αυτήν, όλα τα κύτταρα του αίματος προέρχονται από διαφοροποίηση ενός αρχικού, αρχέγονου μεσεγχυματικού κυττάρου, το οποίο είναι πολυδύναμο αδιαφοροποίητο κύτταρο του ενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ). Από αυτό το αδιαφοροποίητο μεσεγχυματικό κύτταρο προέρχεται το κοινό αρχέγονο πολυδύναμο βλαστικό κύτταρο, η αιμοκυτοβλάστη (HCB). Από την αιμοκυτοβλάστη παράγεται με διαφοροποίηση το αρχέγονο, πολυδύναμο, προγονικό, αδέσμευτο αιμοποιητικό κύτταρο (stem cell) ή προγονικές αιμοποιητικές προβαθμίδες (Γαρδίκας, 2000· Κωστάρα, 2007).

Το κύτταρο αυτό έχει την ικανότητα να αυτοανανεώνεται, να πολλαπλασιάζεται και να διαφοροποιείται στα δεσμευμένα καθορισμένα προγονικά μητρικά κύτταρα κάθε σειράς, που διεγείρονται από ειδικούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς και τα οποία στη συνέχεια δίνουν μόνο τα αντίστοιχα για αυτά ώριμα κύτταρα (Κωστάρα, 2007).

Πίνακας 1. Οι αιμοποιητικές κυτταρικές σειρές (Πηγή: Γαρδίκας, 1989).

Ερυθροβλαστική σειρά - Ερυθροκύτταρο: Προερυθροβλάστη → Βασεόφιλη Ερυθροβλάστη → Πολυχρωματόφιλη Ερυθροβλάστη → Οξεόφιλη Ερυθροβλάστη → Δικτυοερυθροκύτταρο → Ωριμο Ερυθρό αιμοσφαίριο
Κοκκιώδης σειρά - Πολυμορφοπύρρηνο: Μυελοβλάστη → Προμυελοκύτταρο → Μυελοκύτταρο → Μεταμυελοκύτταρο → Ραβδοπύρρηνο → Πολυμορφοπύρρηνο
Λεμφοκυτταρική σειρά - Λεμφοκύτταρο: Λεμφοβλάστη → Προλεμφοκύτταρο → Ωριμο λεμφοκύτταρο
Μονοκυτταρική σειρά - Μονοπύρρηνο: Μονοβλάστη → Προμονοκύτταρο → Μονοκύτταρο
Αιμοπεταλιακή σειρά-Αιμοπετάλιο: Μεγακαρυοβλάστη → Προμεγακαρυοκύτταρο → Μεγακαρυοκύτταρο → Αιμοπετάλιο

1.7.3 Αυξητικοί παράγοντες

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 του χρόνου επιβίωσής τους. Γι αυτή τη σταθερότητα είναι υπεύθυνοι ρυθμιστικοί μηχανισμοί, όπως διάφοροι χυμικοί και κυτταρικοί παράγοντες που ρυθμίζουν την αιμοποίηση. Υπάρχουν παράγοντες που διεγείρουν (αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες) και άλλοι που αναστέλλουν (ανασταλτικοί αιμοποιητικοί παράγοντες) την αιμοποίηση. Ενδιαφέρουν οι CSF (colony stimulating factors), παράγοντες που διεγείρουν τις αποικίες των προγονικών αιμοποιητικών κυττάρων (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

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.λπ. Οι παράγοντες που εκκρίνονται στην περιφέρεια με την κυκλοφορία του αίματος μεταφέρονται στο μυελό των οστών όπου ασκούν τη δράση τους (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

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 (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

1.8 Ερυθροποίηση

Ως ερυθροποίηση ορίζεται η διαδικασία παραγωγής ώριμων ερυθροκυττάρων στο μυελό των οστών από αρχέγονα κύτταρα δεσμευμένα προς την ερυθρά σειρά. Η ημερήσια παραγωγή ώριμων ερυθροκυττάρων αγγίζει τα 10^{11} κύτταρα, αριθμός που αυξάνεται σημαντικά σε περιπτώσεις αυξημένων αναγκών (αιμόλυση, αιμορραγία). Ο πολλαπλασιασμός και η ωρίμανση των προγονικών κυττάρων λαμβάνει χώρα σε συγκεκριμένες ανατομικές θέσεις όπου εξασφαλίζεται η στενή επαφή των κυττάρων αυτών

με άλλα, τα οποία αποτελούν το μικροπεριβάλλον τους (Κουράκλη-Συμεωνίδου & Ζούμπος, 1999).

Κατά τη διαδικασία της ερυθροποίησης λαμβάνουν χώρα κάποιες μεταβολές οι οποίες καθορίζουν τη μετάβαση από το ένα στάδιο στο άλλο και είναι οι εξής:

1. Μείωση του μεγέθους του κυττάρου. Η διάμετρος από 12μm στο στάδιο της προερυθροβλάστης μειώνεται σταδιακά σε 10μm στο στάδιο της βασεόφιλης και σε 8μm στο στάδιο της πολυχρωματόφιλης και ορθοχρωματικής ερυθροβλάστης. Ο όγκος του κυττάρου ελαττώνεται από 3 μ³ σε 2.5 μ³ και 2 μ³ στα αντίστοιχα στάδια.
2. Μείωση της σύνθεσης RNA και μείωση του ποσού RNA που περιέχει το κύτταρο ιδίως μετά στο στάδιο της βασεόφιλης ερυθροβλάστης μέχρι το ώριμο ερυθρό, το οποίο δεν περιέχει καθόλου RNA.
3. Μείωση του περιεχόμενου ποσού DNA ανά κύτταρο, με πλήρη διακοπή της βιοσύνθεσης DNA στο επίπεδο της πολυχρωματόφιλης ερυθροβλάστης όπου και σταματούν οι κυτταρικές διαιρέσεις.
4. Αύξηση της περιεχόμενης ποσότητας αιμοσφαιρίνης ανά κύτταρο (Κουράκλη-Συμεωνίδου & Ζούμπος, 1999).

1.8.1 Παράγοντες που επηρεάζουν την ερυθροποίηση

Η φυσιολογική ερυθροποίηση εξαρτάται από την επαρκή πρόσληψη πρωτεϊνών, σιδήρου, βιταμίνης B₁₂, φυλλικού οξέος και βιταμίνης C. Επίσης επηρεάζεται από τα επίπεδα ορμονών (αυξητική ορμόνη, θυρεοειδείς ορμόνες, γεννητικές ορμόνες). Τα ανδρογόνα διεγείρουν την αιμοποίηση ενώ τα οιστρογόνα την καταστέλλουν (Κίτρου, 2013).

- Ερυθροποιητίνη

Η παραγωγή των ερυθρών από τον μυελό των οστών ρυθμίζεται από μια ορμόνη, την ερυθροποιητίνη. Η ερυθροποιητίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη μοριακού βάρους 39.000 Daltons και παράγεται από ομάδα ενδοκρινών κυττάρων που βρίσκονται στους νεφρούς και που συγκροτούν τη λεγόμενη παρασπειραματική συσκευή. Τα κύτταρα αυτά βρίσκονται πλησίον του εσπειραμένου σωληναρίου του νεφρώνας κατά τη συμβολή του με το προσαγωγό αρτηρίδιο (Φερτάκης, 1991· Κίτρου, 2013).

Η ερυθροποιητίνη ρυθμίζει την παραγωγή ερυθρών μέσω του μηχανισμού της παλίνδρομης ρύθμισης (feedback regulation). Πιο συγκεκριμένα, όταν το αίμα εισέρχεται στη

νεφρική αρτηρία και από κει στο προσαγωγό αρτηρίδιο, τα κύτταρα της παρασπειραματικής συσκευής καταγράφουν τη μερική πίεση οξυγόνου στο αίμα (P_{aO_2}). Σε περίπτωση που αυτή είναι μικρότερη του φυσιολογικού ορίου (80-100 mmHg) τότε εκκρίνεται ερυθροποιητίνη. Η αύξηση της ερυθροποιητίνης στην κυκλοφορία οδηγεί σε αύξηση της παραγωγής ερυθροκυττάρων από τον μυελό των οστών. Το γεγονός αυτό ενεργεί αρνητικά στην υποξία και έχει ως συνέπεια τη μείωση της παραγωγής της ερυθροποιητίνης στα συνηθισμένα επίπεδα (Φερτάκης, 1991· Κίτρου, 2013).

- Σίδηρος

Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης. Η περίσσεια ποσότητα σιδήρου αποθηκεύεται μέσα στα κύτταρα σε μη τοξική μορφή, συνδεδεμένος με φερριτίνη. Κάθε μόριο φερριτίνης μπορεί να δεσμεύσει 4.500 άτομα σιδήρου. Ένα ποσοστό φερριτίνης μετατρέπεται σε αιμοσιδηρίνη η οποία είναι αδιάλυτη στο νερό και αποθηκεύει το σίδηρο σε μεγάλες ποσότητες αλλά σε λιγότερο προσιτή μορφή. Η περιεκτικότητα φερριτίνης στο πλάσμα είναι βασικός δείκτης των αποθεμάτων σιδήρου στον οργανισμό. Η συχνότερη αιτία έλλειψης σιδήρου στους ενήλικες είναι η αιμορραγία από το γαστρεντερικό σύστημα, η έμμηνος ρύση και η αιμοσφαιρινουρία. Μεγάλες ποσότητες σιδήρου χάνονται κατά τη διάρκεια της κύησης (900 mg) μεταφερόμενες στον πλακούντα και το έμβρυο (Κίτρου, 2013)

- Βιταμίνη B_{12}

Σε περίπτωση έλλειψης βιταμίνης B_{12} έχουμε τη μακροκυτταρική αναιμία ή όπως παλιότερα αναφερόταν, την κακοήθη αναιμία του Biermer. Η έλλειψη της βιταμίνης B_{12} συνήθως οφείλεται στην έλλειψη του ενδογενούς παράγοντα του Castle που παράγεται από τα καλυπτήρια κύτταρα του στομάχου. Ο παράγοντας αυτός είναι απαραίτητος για την απορρόφηση του σιδήρου από το έντερο. Η έλλειψη του ενδογενούς παράγοντα μπορεί να οφείλεται σε ατροφία των κυττάρων του στομάχου, σε μερική ή ολική γαστρεκτομή ή σε ανεπαρκή λειτουργία του παγκρέατος καθώς και στα νοσήματα του τελικού ειλεού (Κίτρου, 2013).

- Φυλλικό οξύ

Το φυλλικό οξύ είναι επίσης ένας παράγοντας πολύ σημαντικός για την αιμοποίηση. Βρίσκεται σε λαχανικά, φρούτα, μανιτάρια και στις ζωικές πρωτεΐνες. Χρησιμεύει στη σύνθεση αμινοξέων και σφαιρινών στην πυρηνική φάση της ερυθροποίησης. Η κύρια αιτία της έλλειψής του είναι η ανεπαρκής πρόσληψή του. Συνήθως παρατηρείται στους

αλκοολικούς και τους ναρκομανείς καθώς και σε ηλικιωμένα άτομα που καταναλώνουν λίγα φρέσκα φρούτα και λαχανικά (Κίτρου, 2013)

- Βιταμίνη C

Στην ερυθροποίηση συμμετέχει και η βιταμίνη C η οποία παίρνει μέρος σε όλα τα στάδια μεταβολισμού του σιδήρου και της απορρόφησής του από το έντερο. Ακόμη υποβοηθά στη δράση του φυλλικού οξέως (Κίτρου, 2013).

1.9 Αιμοσφαιρίνη (Hb)

Το πιο σημαντικό από τα λευκώματα που μεταφέρει το αίμα είναι η αιμοσφαιρίνη. Είναι μια σύνθετη πρωτεΐνη μοριακού βάρους 64.400 Daltons, η οποία αποτελείται από ομάδες αίμης (πορφυρίνη και σίδηρο) και από το πρωτεϊνικό τμήμα, τη σφαιρίνη (Πούλιου-Δελή, 2007).

Το μόριο της αιμοσφαιρίνης είναι τετραμερές και αποτελείται από δύο όμοια ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων. Οι αλυσίδες, οι οποίες βρίσκονται στη σφαιρίνη, χαρακτηρίζονται με ελληνικά σύμβολα (α, β, γ, δ, ε και ζ) και η βιοσύνθεσή τους βρίσκεται υπό γενετικό έλεγχο. Η σειρά των 140 περίπου αμινοξέων που αποτελούν κάθε αλυσίδα αιμοσφαιρίνης είναι αυστηρά καθορισμένη και μεταβιβάζεται αναλλοίωτη από γονείς σε απογόνους (πρωτογενής δομή). Η σύνθεση των α αλυσίδων ελέγχεται από τέσσερα γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 16 ενώ η σύνθεση των β αλυσίδων ελέγχεται από δυο γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 11 (Πούλιου-Δελή, 2007· Λουκόπουλος, 2011).

Το μόριο της αιμοσφαιρίνης είναι τετραμερές και κάθε τεταρτημόριο αποτελείται από μια πολυπεπτιδική αλυσίδα στην οποία είναι προσκολλημένο το μόριο της αίμης. Η αίμη είναι μια σιδηρο-πρωτοπορφυρίνη που παίρνει μορφή δακτυλίου, στο κέντρο του οποίου υπάρχει ένα άτομο δισθενούς σιδήρου (Fe^{++}). Η σύνδεση της αίμης με τις πολυπεπτιδικές αλυσίδες συνιστά την τεταρτοταγή δομή του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Η σύνδεση αυτή γίνεται με τέτοιο τρόπο, ώστε το τετραμερές μόριο της αιμοσφαιρίνης να έχει σφαιροειδές σχήμα για να μπορεί να επιτελεί το βασικό του σκοπό, ο οποίος είναι η μεταφορά του οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς (Πούλιου-Δελή, 2007).

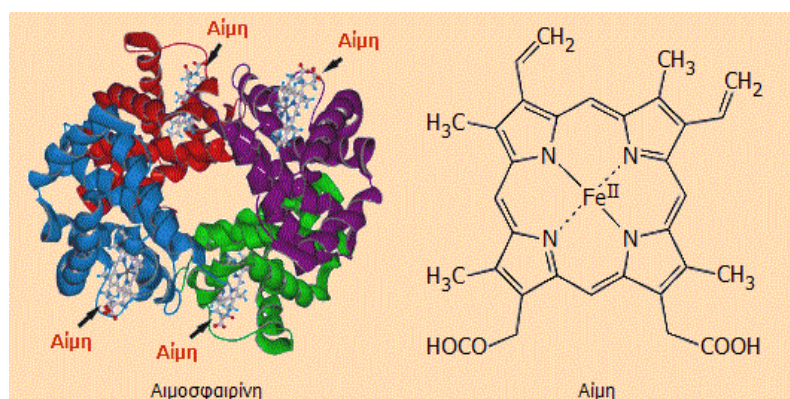
Το άτομο σιδήρου είναι αυτό που δίνει στην αιμοσφαιρίνη την ικανότητα να μεταφέρει το οξυγόνο, διότι ο σίδηρος της αίμης μπορεί να δεσμεύει και να αποδεσμεύει πολύ εύκολα το οξυγόνο. Η γρήγορη σύνδεση του οξυγόνου με το σίδηρο της αίμης στους πνεύμονες και η

κανονική απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς εξασφαλίζονται όπως αναφέρθηκε, χάρη στην ιδιόμορφη κατασκευή του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Κάθε ανωμαλία στο μηχανισμό αυτό αποτελεί παθολογική κατάσταση (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

Λειτουργία της αιμοσφαιρίνης

Η κύρια αποστολή της αιμοσφαιρίνης είναι να ενώνεται με το οξυγόνο και να το μεταφέρει από τους πνεύμονες στους ιστούς, όπως και να μεταφέρει το διοξείδιο του άνθρακα από τους ιστούς στους πνεύμονες. Έτσι, όταν η μερική πίεση του οξυγόνου του περιβάλλοντος της αιμοσφαιρίνης είναι υψηλή, τότε η αιμοσφαιρίνη έχει κορεστεί σχεδόν τελείως σε οξυγόνο και γίνεται οξυαιμοσφαιρίνη, όπως γίνεται λόγω χάρη στους πνεύμονες (Φερτάκης, 1991).

Στους πνεύμονες η μερική πίεση του οξυγόνου είναι υψηλή, η αιμοσφαιρίνη έχει κορεστεί σε οξυγόνο και επομένως στο αρτηριακό αίμα η αιμοσφαιρίνη είναι κορεσμένη κατά 98-98,5%. Το αρτηριακό αίμα καθώς φτάνει στα λεπτά τριχοειδή αγγεία διασπάται σε αιμοσφαιρίνη και οξυγόνο και έτσι γίνεται η μεταφορά του οξυγόνου στους ιστούς. Αντίθετα στους ιστούς, όπου η μερική πίεση του οξυγόνου είναι χαμηλή, το οξυγόνο ελευθερώνεται και το ποσοστό της οξυαιμοσφαιρίνης ελαττώνεται, ενώ αυξάνεται αντίστοιχα το ποσοστό της αναχθείσας αιμοσφαιρίνης, της αιμοσφαιρίνης δηλαδή που δεν έχει δεσμεύσει οξυγόνο. Αυτή η λειτουργία της αιμοσφαιρίνης αποδίδεται γραφικά με τη γνωστή καμπύλη της συγγένειας της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο ή της αποδέσμευσης του οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη (Γαρδίκας, 1989· Λουκόπουλος, 2011).



Εικόνα 5. Αιμοσφαιρίνη και αίμη (Πηγή: Βαλαβανίδης & Ευσταθίου, 2012).

Φυσιολογικές τιμές

Η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα μετριέται σε γραμμάρια (g) ανά 100 κυβικά εκατοστά (cc) αίματος. Οι φυσιολογικές τιμές της αιμοσφαιρίνης κυμαίνονται ανάλογα με το φύλο και την ηλικία και είναι οι ακόλουθες:

Στα παιδιά:

- Νεογνά: 16,0-20,0 g/dl
- 1 έτους: 11,2-14,0 g/dl
- 3 έτη: 11,2-12,5 g/dl
- 10 έτη: 12,5-13,0 g/dl

Στους ενήλικες:

- Άνδρες: 13,05-18,0 g/dl
- Γυναίκες: 12,5-16,0 g/dl (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Όταν η αιμοσφαιρίνη είναι χαμηλή, δε μπορεί να μεταφέρει το αναγκαίο οξυγόνο στα κύτταρα και προκύπτουν σημεία υποξαιμίας. Η ποσότητα της αιμοσφαιρίνης στο αίμα αποτελεί σημαντική διαγνωστική μέθοδο για την Ιατρική καθώς μπορεί να δώσει ενδείξεις για ένα ευρύ φάσμα παθήσεων (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες

Στο αίμα του φυσιολογικού ανθρώπου υπάρχουν οι εξής αιμοσφαιρίνες:

- Η αιμοσφαιρίνη του ενηλίκου (HbA), η οποία απαρτίζεται από ένα ζεύγος α αλυσίδων και ένα ζεύγος β αλυσίδων ($HbA = \alpha_2\beta_2$).
- Η αιμοσφαιρίνη A_2 (HbA_2), η οποία περιέχει δυο αλυσίδες α και δυο αλυσίδες δ, που μοιάζουν αλλά δεν είναι απόλυτα όμοιες με τις β ($HbA_2 = \alpha_2\delta_2$).
- Η εμβρυική αιμοσφαιρίνη F (HbF), η οποία αποτελείται από ένα ζεύγος α αλυσίδων και ένα ζεύγος γ ($\alpha_2\gamma_2$).
- Οι αρχέγονες (embryonic) αιμοσφαιρίνες οι οποίες βρίσκονται στο έμβρυο κατά τις πρώτες 8 εβδομάδες και είναι η αιμοσφαιρίνη Gower I ($\zeta_2\epsilon_2$), η αιμοσφαιρίνη Portland ($\zeta_2\gamma_2$) και η αιμοσφαιρίνη Gower II ($\alpha_2\epsilon_2$) (Γαρδίκας, 2000).

Στον ενήλικα το 97% περίπου της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών είναι τύπου A και το υπόλοιπο 2% HbA_2 (Γαρδίκας, 2000).

Στα έμβρυα και στα νεογνά η κύρια αιμοσφαιρίνη είναι διαφορετική και καλείται εμβρυική αιμοσφαιρίνη F (FETAL = εμβρυική). Αυτή μοιάζει με την A και A₂ μόνο στο ένα ζεύγος αλυσίδων α ενώ το άλλο είναι διαφορετικό. Η HbF εξασφαλίζει καλύτερη οξυγόνωση στο έμβρυο. Κατά τους πρώτους εμβρυικούς μήνες βρίσκεται και η φυσιολογική αιμοσφαιρίνη Gower II που περιέχει α₂ε₂ αλυσίδες. Η εμβρυική αιμοσφαιρίνη αντικαθίσταται σταδιακά από την αιμοσφαιρίνη A μέσα στο πρώτο εξάμηνο της βρεφικής ηλικίας, έτσι ώστε στο νεογνό βρίσκεται περίπου 70% HbF και 30% HbA. Στον 6^ο με 12^ο μήνα της ζωής τα ερυθρά αιμοσφαίρια περιέχουν σχεδόν εξολοκλήρου την κύρια αιμοσφαιρίνη του ενήλικα, λίγη A₂, ενώ η F είναι κάτω του 1%. Υπάρχουν όμως και κάποιες περιπτώσεις όπου αυτή (HbF) δεν εξαφανίζεται και παραμένει για όλη τους τη ζωή (Γαρδίκας, 1984).

Στις αρχέγονες αιμοσφαιρίνες υπάρχουν δυο αλυσίδες που εξαφανίζονται πιο αργά, η αλυσίδα ζ παρόμοια με την αλυσίδα α και η αλυσίδα ε παρόμοια προς τη β. Έτσι η αλυσίδα ζ θεωρείται αρχέγονη αλυσίδα α και η αλυσίδα ε αρχέγονη αλυσίδα β. Η αλυσίδα α και η παρόμοια προς αυτήν ζ αποτελούνται από 141 αμινοξέα ενώ οι υπόλοιπες από 146 (Γαρδίκας, 2000).

Ο μηχανισμός κατά τον οποίο οι διάφορες αλυσίδες διαδοχικά εμφανίζονται και μερικές από αυτές εξαφανίζονται δεν είναι διευκρινισμένος. Το γύρισμα (switching) από τη σύνθεση της μιας αλυσίδας στην άλλη αποτελεί αντικείμενο έντονης μελέτης (Γαρδίκας, 2000).

1.9.1 Παθολογικά παράγωγα αιμοσφαιρίνης

- Καρβοξυαιμοσφαιρίνη ή ανθρακυλαιμοσφαιρίνη

Η τοξική δράση του μονοξειδίου του άνθρακα (CO) οφείλεται στο ότι συνδέεται σταθερά με την αιμοσφαιρίνη, με αποτέλεσμα ο οργανισμός να μην μπορεί να προσλάβει οξυγόνο από τον αέρα. Το κύριο πρόβλημα με το CO είναι το ότι δεν προκαλεί κατά την εισπνοή του κάποιον ερεθισμό και είναι τελείως άοσμο σε αντίθεση με άλλα ακόμη τοξικότερα αέρια (χλώριο, υδρόθειο, υδροκυάνιο), των οποίων η έντονη οσμή ή η ερεθιστική δράση προειδοποιεί τον άνθρωπο και του δίνει χρόνο για να απομακρυνθεί από τον χώρο με την τοξική ατμόσφαιρα (Βαλαβανίδης & Ευσταθίου, 2012).

Η τοξική δράση του CO οφείλεται στο ότι η αιμοσφαιρίνη παρουσιάζει κατά περίπου 200 έως 250 φορές μεγαλύτερη συγγένεια προς αυτό σε σχέση με το O₂, σχηματίζοντας την ένωση καρβοξυαιμοσφαιρίνη ή αλλιώς ανθρακυλαιμοσφαιρίνη. Έτσι το αίμα χάνει την ικανότητά του να μεταφέρει οξυγόνο στους ιστούς και οργανισμός ασφυκτιεί. Ο εγκέφαλος είναι το

πλέον ευαίσθητο όργανο στην έλλειψη οξυγόνου και για τον λόγο αυτό τα πρώτα συμπτώματα της δηλητηρίασης από το CO είναι ο πονοκέφαλος και η ζάλη, που καταλήγει σε λιποθυμία και τελικά στον θάνατο από ασφυξία. Το χαρακτηριστικό των δηλητηριάσεων από μονοξείδιο του άνθρακα είναι το έντονο κερασέρυθρο χρώμα που αποκτά το σώμα του θύματος και είναι εμφανέστατο στο πρόσωπό του (Βαλαβανίδης & Ευσταθίου, 2012).

Πηγές δηλητηρίασης από μονοξείδιο του άνθρακα

Κάθε ατελής καύση της οργανικής ύλης αποτελεί πηγή μονοξειδίου του άνθρακα. Έτσι δηλητηριάσεις συμβαίνουν από φωταέριο, αναμμένα μαγκάλια, τζάκια ή σόμπες εντός κλειστών χώρων, σε ορυχεία σε περίπτωση εκρήξεων, από εσωτερική καύση καυσαερίων των οχημάτων, καθώς επίσης και σε πυροσβέστες κατά την κατάσβεση πυρκαγιών. Το κάπνισμα επίσης αποτελεί αξιόλογη αιτία προκλήσεως ανθρακυλαιμοσφαιριναιμίας (Γαρδίκας, 1989).



Εικόνα 6. Στους καπνιστές το επίπεδο καρβοξυαιμοσφαιρίνης μπορεί να φτάσει το 15%. Το επίπεδο αυτό αντιστοιχεί με το να ζει κανείς σε μια ατμόσφαιρα που περιέχει μόνιμα μια συγκέντρωση CO περίπου 100 ppm (Πηγή: Βαλαβανίδης & Ευσταθίου, 2012).

Κλινικές εκδηλώσεις

Τα συμπτώματα της δηλητηρίασης του ανθρώπου από το CO κατά σειρά εμφάνισής τους είναι: κεφαλαλγία, ναυτία και ίλιγγος, καταρροή, δύσπνοια, εξάντληση, ταχυκαρδία, πόνος στο στήθος, λιποθυμία, θάνατος από ασφυξία. Το πόσο γρήγορα διαδέχεται το ένα σύμπτωμα το άλλο, όπως και το αν τα συμπτώματα φθάνουν μέχρι ένα δεδομένο επίπεδο ή αν τελικά οδηγούν στον θάνατο, εξαρτάται από τη συγκέντρωση του CO στην ατμόσφαιρα και από τον χρόνο έκθεσης στην ατμόσφαιρα αυτή. Ο βαθμός δηλητηρίασης ενός οργανισμού από το CO καθορίζεται από το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης που έχει μετατραπεί σε καρβοξυαιμοσφαιρίνη (% HbCO). Προφανώς όσο μεγαλύτερο είναι αυτό το ποσοστό, τόσο

λιγότερο οξυγονώνεται ο οργανισμός και τόσο πιο βαριά είναι τα συμπτώματα της δηλητηρίασης (Βαλαβανίδης & Ευσταθίου, 2012).

Γενικά, επίπεδα 15-20% HbCO θεωρούνται σε κάποιο βαθμό ανεκτά από τον ανθρώπινο οργανισμό. Σε περιπτώσεις δηλητηρίασης που το ποσοστό δεσμευμένης αιμοσφαιρίνης δεν ξεπερνά το 40% HbCO τα συμπτώματα υποχωρούν και εξαφανίζονται χωρίς να χρειαστεί κάποια θεραπεία, αν το θύμα απομακρυνθεί από την τοξική ατμόσφαιρα και αρχίσει να αναπνέει καθαρό αέρα. Για ποσοστά 40 έως 60% HbCO το θύμα περιέρχεται σύντομα σε κατάσταση κώματος και είναι απαραίτητη πλέον η άμεση χορήγηση καθαρού οξυγόνου. Για ποσοστά μεγαλύτερα από 60% HbCO το θύμα περιέρχεται σε κατάσταση έντονης υποξίας και έχει πιθανότητες να επιβιώσει μόνο μετά την άμεση χορήγηση καθαρού ή υπερβαρικού οξυγόνου (οξυγόνο υπό πίεση 2-3 atm σε ειδικό θάλαμο), ενώ είναι πλέον πολύ πιθανή και η μόνιμη εγκεφαλική βλάβη (Βαλαβανίδης & Ευσταθίου, 2012).

Η χρόνια δηλητηρίαση από μονοξείδιο του άνθρακα οφείλεται σε μακροχρόνια έκθεση με χαμηλή περιεκτικότητα CO και χαρακτηρίζεται από κεφαλαλγία, αίσθημα κακουχίας και ζάλη. Φαίνεται ότι η υποξία προκαλεί οίδημα, μικρές αιμορραγίες και περιαγγειακές διηθήσεις με νεκρώσεις κατά τόπους. Επίσης είναι δυνατόν να προκαλέσει μόνιμες αλλοιώσεις στον εγκέφαλο και την καρδιά (Γαρδίκας, 1989).

- Μεθαιμοσφαιρίνη

Όταν το αίμα εκτίθεται σε διάφορα φάρμακα ή οξειδωτικούς παράγοντες ο δισθενής σίδηρος (Fe^{2+}) της αιμοσφαιρίνης μετατρέπεται σε τρισθενή (Fe^{3+}). Η δημιουργημένη χημική ένωση ονομάζεται μεθαιμοσφαιρίνη, έχει σκούρο χρώμα και όταν η συγκέντρωσή της στο αίμα είναι μεγάλη προκαλεί μεταβολή του χρώματος του δέρματος (κυάνωση) (Κίτρου, 2013).

Αίτια πρόκλησης μεθαιμοσφαιριναιμίας

1. Λόγω υπερβολικής παραγωγής μεθαιμοσφαιρίνης. Ο φυσιολογικός αναγωγικός μηχανισμός αδυνατεί να ανταποκριθεί και η μεθαιμοσφαιρίνη συσσωρεύεται.

Έτσι έχουμε:

- Μεθαιμοσφαιριναιμία από φαρμακευτικές ουσίες όπως φαινακετίνη.
- Μεθαιμοσφαιριναιμία από επαγγελματικές δηλητηριάσεις.
- Μεθαιμοσφαιριναιμία από οικιακά υλικά π.χ. βερνίκια υποδημάτων, νιτρώδη και χορταρικά πλούσια σε νιτρικά (Γαρδίκας, 1989).

2. Η παραγόμενη ποσότητα μεθαιμοσφαιρίνης είναι φυσιολογική αλλά ο αναγωγικός μηχανισμός νοσεί. Η παραγόμενη μεθαιμοσφαιρίνη δεν ανάγεται (Γαρδίκας, 1989).

Η μεθαιμοσφαιριναιμία αντιμετωπίζεται με διακοπή της χορήγησης της ουσίας ή της έκθεσης του τοξικού παράγοντα και χορήγηση μεγάλων δόσεων ασκορβικού οξέως από το στόμα. Εάν υφίσταται ανάγκη επείγουσας δράσης χορηγείται κυανό του μεθυλενίου. Χορήγηση κυανού του μεθυλενίου απαγορεύεται σε άτομα με έλλειψη του ενζύμου G-6-PD επειδή μπορεί να προκαλέσει οξεία αιμολυτική κρίση (Γαρδίκας, 1989).

Τέλος, υπάρχει η θειοαιμοσφαιριναιμία, σπάνια διαταραχή κατά την οποία το θείο ενσωματώνεται με την αιμοσφαιρίνη και το αίμα εμφανίζει πράσινο χρώμα και η μεθαιμολευκωματιναιμία, της οποίας η ύπαρξη υποδηλώνει ενδαγγειακή αιμόλυση (Γαρδίκας, 1989).

1.9.2 Ανωμαλίες στην παραγωγή αιμοσφαιρίνης

Οι διαταραχές της δομής ή της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης είναι κληρονομικά νοσήματα, δηλαδή περνούν από τους γονείς στους απογόνους. Η «πληροφορία» για τη σύνθεση των αλυσίδων μεταφέρεται από τους γονείς στους απογόνους μέσα στη χρωματίνη του πυρήνα, που προκύπτει από τη συνένωση του ωαρίου από το σπερματοζώαριο και διασκορπίζεται στη συνέχεια σε όλα τα κύτταρα του νέου ανθρώπου. Η αξιοποίηση της πληροφορίας γίνεται μόνο στους ερυθροβλάστες όπου η χρωματίνη του πυρήνα υποδεικνύει σε ειδικούς συνθετικούς μηχανισμούς πώς να συνθέσουν χωριστά, κάθε είδος πολυπεπτιδικών αλυσίδων, ώστε να σχηματιστούν σωστά τετραμερή μόρια αιμοσφαιρίνης (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

Η πληροφορία για τη σύνθεση των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης ονομάζεται γόνος (γονίδιο). Κάθε άτομο έχει δύο τουλάχιστον γόνους για κάθε είδος αλυσίδας, οι οποίοι προέρχονται ο ένας τον πατέρα και ο άλλος από τη μητέρα. Η επιλογή ποιού γόνου θα λειτουργήσουν και η ρύθμιση της συνθετικής τους δραστηριότητας γίνεται με πολύπλοκους ρυθμιστικούς μηχανισμούς. Στον ενήλικα λειτουργούν αποδοτικά οι α και β γόνου και με πολύ μικρότερη απόδοση οι δ γόνου. Στο έμβρυο η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης εξασφαλίζεται από τη λειτουργία των α και γ γόνων (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

Οι παθήσεις της αιμοσφαιρίνης μπορούν να προκύψουν λόγω διαταραχή της δομής ή διαταραχής του ρυθμού σύνθεσης των αλυσίδων που συνιστούν το αιμοσφαιρινικό μόριο (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

Η πρώτη κατηγορία αποτελεί τις αιμοσφαιρινοπάθειες, η δεύτερη είναι γνωστή με τον όρο Μεσογειακή αναιμία ή Θαλασσαιμία. Οι αιμοσφαιρινοπάθειες ή οι διάφοροι τύποι Μεσογειακής αναιμίας χαρακτηρίζονται ανάλογα με το είδος των αλυσίδων που αφορούν. Έτσι στον ενήλικο άνθρωπο απαντώνται βασικά διαταραχές των α και β αλυσίδων (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

Όταν η βλάβη αφορά τον έναν από τους δύο γόνους που καθορίζουν τη σύνθεση της αλυσίδας, τότε η ανωμαλία που προκύπτει είναι ετερόζυγη και τα άτομα που την φέρουν ονομάζονται ετεροζυγώτες ή φορείς της διαταραχής. Οι ετεροζυγώτες των παθήσεων της αιμοσφαιρίνης κατά κανόνα δεν πάσχουν και η διαπίστωση της ανωμαλίας γίνεται μόνο μετά από ειδικό αιματολογικό έλεγχο. Αντίθετα, όταν η βλάβη καταλάβει και τους δύο γόνους που καθορίζουν τη σύνθεση μιας αλυσίδας, τότε η κατάσταση ονομάζεται ομόζυγη. Οι ομοζυγώτες συνήθως εμφανίζουν κλινικά προβλήματα και σοβαρή αναιμία (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

1. Διαταραχή της δομής της αιμοσφαιρίνης-Ποιοτικές αιμοσφαιρινοπάθειες

Σημαίνει ότι η σειρά των αμινοξέων που συνδέονται μεταξύ τους για να δημιουργήσουν την πολυπεπτιδική αλυσίδα έχει «λάθη». Τα λάθη οφείλονται σε μεταλλάξεις που συμβαίνουν στους γόνους των αντίστοιχων αλυσίδων για αυτό και κληρονομούνται. Οι μεταλλάξεις δίνουν λανθασμένες πληροφορίες για τη δομή των αλυσίδων που χαρακτηρίζονται ως παραλλαγές των φυσιολογικών. Το συνηθέστερο λάθος είναι η αντικατάσταση ενός αμινοξέος σε μια ορισμένη θέση από ένα άλλο αμινοξύ, με παραπλήσια ή εντελώς διαφορετική χημική δομή. Οι συνέπειες της αντικατάστασης για τη συνέχιση της κανονικής λειτουργίας της αλυσίδας εξαρτάται από τη θέση όπου γίνεται το λάθος και τις μεταβολές που το λάθος συνεπάγεται. Έτσι διακρίνονται οι αθώες αιμοσφαιρινοπάθειες, που δεν έχουν καμία συνέπεια και αποτελούν τελείως τυχαίο αιματολογικό εύρημα και οι παθολογικές, που εμφανίζουν συμπτώματα και ευρήματα ανάλογα με τη βλάβη του μορίου της αιμοσφαιρίνης (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

Από αυτές ιδιαίτερη σημασία έχουν:

- Ασταθείς αιμοσφαιρίνες

Η βλάβη του μορίου (συνήθως αντικατάσταση ενός αμινοξέος) χαλαρώνει τη σύνδεση της αίμης με τη σφαιρινική αλυσίδα με αποτέλεσμα την ανώμαλα εύκολη μετουσίωση (καταστροφή) της παθολογικής αιμοσφαιρίνης που κατακρημνίζεται (παύει να είναι διαλυτή)

μέσα στο ερυθρό αιμοσφαίριο και το καταστρέφει. Το τελικό αποτέλεσμα είναι μια αιμολυτική αναιμία (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

- Αιμοσφαιρίνες με ανώμαλη λειτουργία

Η βλάβη του μορίου παρεμποδίζει ή ευνοεί την απόδοση του οξυγόνου στους ιστούς (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

- Οι αιμοσφαιρίνες M

Η βλάβη του μορίου επιφέρει μόνιμη σύνδεση της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο (οξειδωση). Η νέα αυτή μορφή ονομάζεται μεθαιμοσφαιρίνη (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

- Η αιμοσφαιρίνη S

Στην αιμοσφαιρινοπάθεια S η βαλίνη έχει αντικαταστήσει το γλουταμινικό οξύ που βρίσκεται στην 6^η θέση της β- πολυπεπτιδικής αλυσίδας στη γλοβίνη της αιμοσφαιρίνης. Η νόσος κληρονομείται με τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα και διακρίνεται σε ομόζυγη και ετερόζυγη μορφή ή στίγμα (Κασίμος, 1986).

Οι κλινικές εκδηλώσεις της νόσου οφείλονται στην ενδαγγειακή δρεπάνωση των ερυθροκυττάρων. Η αναχθείσα HbS είναι υπεύθυνη για τη δρεπάνωση αφού ανάγεται, κατακρημνίζεται και σχηματίζει μακριά πολυμερισμένα μόρια με αποτέλεσμα η μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων να συρρικνώνεται και τα ερυθροκύτταρα να αποκτούν δρεπανοειδές σχήμα. Τα δρεπανοκύτταρα δεν μπορούν να κυκλοφορήσουν στα πολύ μικρά αιμοφόρα αγγεία με αποτέλεσμα την απόφραξη των τριχοειδών και την διακοπή της κυκλοφορίας. Εκδηλώνεται με εντονότατους πόνους στην κοιλιά και τα οστά (Κασίμος, 1986).

Στην ετερόζυγη μορφή (στίγμα) δρεπανοκυτταρικής αναιμίας οι ετεροζυγώτες δεν έχουν κλινικές εκδηλώσεις. Η δοκιμασία της δρεπάνωσης είναι παθολογική και η ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης δείχνει την παρουσία της HbS μέχρι 40%, φυσιολογική HbA₂ (δηλαδή 2%) και το υπόλοιπο HbA (Κασίμος, 1986).

2. Διαταραχές του ρυθμού σύνθεσης των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης-Ποσοτικές αιμοσφαιρινοπάθειες

Οι ποσοτικές αιμοσφαιρινοπάθειες χαρακτηρίζονται από μείωση της σύνθεσης του ενός από τα δύο ζεύγη πολυπεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης και αποτελούν την ομάδα των Μεσογειακών αναιμιών. Η ομάδα αυτή περιλαμβάνει την α- Μεσογειακή αναιμία όταν η

βλάβη αφορά τη σύνθεση των α αλυσίδων και τη β- Μεσογειακή αναιμία σε αναστολή της παραγωγής των β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Για τη χώρα μας πιο συχνή είναι η β- Μεσογειακή αναιμία (Χατζή, 2007).

1.9.3 Μέθοδοι μελέτης των παθήσεων της αιμοσφαιρίνης

Αναφέρονται κάποιες από τις πιο βασικές:

1. Κυτταρολογικές μέθοδοι

- Διαπίστωση ενδοκυττάρων ιζημάτων αιμοσφαιρίνης (χρώση εγκλείστων). Χρησιμεύει για τη διάγνωση της ομόζυγης β- Μεσογειακής αναιμίας όπου οι α αλυσίδες που βρίσκονται σε περίσσεια καθιζάνουν μόνες τους μέσα στους ερυθροβλάστες και τα ερυθροκύτταρα (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).
- Κατακρήμιση ασταθών αλυσίδων αιμοσφαιρίνης μέσα στα ερυθροκύτταρα. Χρησιμεύει για τη διαπίστωση ασταθών αιμοσφαιρινών και αλυσίδων β όταν αυτές βρίσκονται σε περίσσεια μέσα στα ερυθροκύτταρα (αιμοσφαιρινοπάθεια Η) (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).
- Η δοκιμασία δρεπανώσεως, με την οποία αποδεικνύεται η χαρακτηριστική ιδιότητα όλων των μορφών της αιμοσφαιρινοπάθειας S (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

1. Βιοχημικές μέθοδοι

- Παρασκευή αιμολύματος (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).
- Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης. Αυτή συνίσταται στη λύση καθαρών ερυθροκυττάρων στο νερό και απομάκρυνση των μεμβρανών τους. Με αυτή τη μέθοδο διαχωρίζονται τα αιμοσφαιρινικά κλάσματα από τον αρνητικό προς τον θετικό πόλο, που αντιστοιχούν στα είδη των αιμοσφαιρινών. Π.χ. η αιμοσφαιρίνη Α κινείται πιο γρήγορα προς τον θετικό πόλο και αποτελεί και το κύριο αιμοσφαιρινικό κλάσμα ενώ η αιμοσφαιρίνη Α₂ κινείται πολύ βραδύτερα. Η τεχνική αυτή του διαχωρισμού των αιμοσφαιρινών σε ηλεκτρικό πεδίο χρησιμοποιείται ευρέως για την αναγνώριση των αιμοσφαιρινών, φυσιολογικών και παθολογικών (Πιζάνια, 1991).

- Χρωματογραφία. Στηρίζεται στις ίδιες αρχές με την ηλεκτροφόρηση. Είναι σημαντική μέθοδος με πολλές εφαρμογές γιατί είναι εξαιρετικά ήπια για τις ευπαθείς πρωτεΐνες. Η χρωματογραφία είναι μέθοδος εκλογής για την απομόνωση και ποσοτικό διαχωρισμό πολλών αιμοσφαιρινικών κλασμάτων και ιδιαίτερα της αιμοσφαιρίνης A₂, της οποίας το ποσοστό είναι σημαντικό κριτήριο για τη διάγνωση της ετερόζυγης β- Μεσογειακής αναιμίας (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).
- Μέτρηση εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (HbF). Στηρίζεται στην ιδιότητά της να αντέχει στην επίδραση αλκαλικών διαλυμάτων καλύτερα από τις άλλες αιμοσφαιρίνες που καταστρέφονται εύκολα (Κούβελας & Λουκόπουλος, 1983).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΑΝΑΙΜΙΑ

2.1 Γενικά περί αναιμίας

Στους υγιείς ανθρώπους η παραγωγή νέων ερυθρών αιμοσφαιρίων και η καταστροφή των γηρασμένων βρίσκονται σε ισορροπία. Η αναιμία είναι αποτέλεσμα της διαταραχής αυτής της ισορροπίας ή ανωμαλιών στην ωρίμανση των κυττάρων. Αναιμία είναι η κατάσταση στην οποία υπάρχει μειωμένος αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων ή απουσία αιμοσφαιρίνης, για την ικανοποίηση των αναγκών των ιστών σε οξυγόνο. Στην περίπτωση της αναιμίας δεν υπάρχουν αρκετά υγιή ερυθρά αιμοσφαίρια για να μεταφέρουν το απαραίτητο οξυγόνο στον οργανισμό (Dewit, 2009).

Τα στοιχεία που καθορίζουν τα φυσιολογικά όρια της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη και του αριθμού των ερυθροκυττάρων είναι η ηλικία, το φύλο και το υψόμετρο διαβίωσης του ατόμου. Τα νεογνά παρουσιάζουν υψηλές τιμές, οι οποίες σύντομα ελαττώνονται εξαιτίας της γρήγορης σωματικής αύξησης που συνοδεύει τη βρεφική ηλικία. Πριν από την εφηβεία, οι τιμές των παραπάνω παραμέτρων είναι ίδιες και στα δύο φύλα. Με την είσοδο στην εφηβεία οι ορμόνες του ανδρικού φύλου προκαλούν αύξηση της ερυθροποίησης με αποτέλεσμα στην ώριμη ηλικία, οι τιμές της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη των ανδρών να είναι κατά 4g/dl και κατά 5-7% αντίστοιχα υψηλότερες από τις τιμές των γυναικών (Andreoli et al., 2000).

Υπάρχουν και οι δευτεροπαθείς αναιμίες, ως αποτέλεσμα χρόνιων συστηματικών νοσημάτων όπως η κίρρωση, η νεφρική ανεπάρκεια, ορισμένες ενδοκρινολογικές διαταραχές και νοσήματα του συνδετικού ιστού (Ulrich et al., 1997).

2.2 Ταξινόμηση αναιμίας

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 (Αντωνόπουλος, 1999).

2.2.1 Αιτιολογική ταξινόμηση αναιμιών

Η αναιμία διακρίνεται σε τρεις μεγάλες κατηγορίες, ανάλογα με τα υποκείμενα αίτια:

α) Αναιμία που οφείλεται σε απώλεια αίματος.

Αιμορραγία. Η οξεία, σοβαρή απώλεια αίματος οδηγεί σε αναιμία, υποογκαιμία (μείωση του όγκου του κυκλοφορούντος αίματος) και δυνητικά σε καταπληξία (shock). Η αιμορραγία μπορεί να είναι εμφανής ή εσωτερική, οπότε και δυσκολότερο να εντοπιστεί. Επίσης η απώλεια αίματος μπορεί να είναι αποτέλεσμα σοβαρού τραυματισμού των αιμοφόρων αγγείων και κατ' επέκταση μαζική αιμορραγία ή σταδιακή, π.χ. σε μικρό αιμορραγικό έλκος στομάχου που προκαλεί χρόνια απώλεια αίματος (Dewit, 2009).

β) Αναιμία λόγω μειωμένης παραγωγής κυττάρων.

Η αναιμία που οφείλεται σε μειωμένη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων ή και σε μειονεκτική ωρίμανση του κυττάρου (δυσερυθροποίηση) είναι αποτέλεσμα είτε ανεπάρκειας συγκεκριμένων συστατικών απαραίτητων για την παραγωγή ερυθροκυττάρων όπως σίδηρος, βιταμίνη B₁₂, βιταμίνη C, είτε παθολογικής λειτουργίας του μυελού των οστών (Αντωνόπουλος, 1999· Dewit, 2009). Πιο συγκεκριμένα:

- Αναιμία λόγω διαταραχής θρέψης. Ανεπαρκής πρόσληψη πρωτεϊνών, φυλλικού οξέως ή σιδήρου με τη διατροφή (Dewit, 2009).
- Αναιμία λόγω καταστολής του μυελού των οστών σε περιπτώσεις νεφρικής ανεπάρκειας, σε νοσήματα κολλαγόνου, ενδοκρινοπάθειες, λευχαιμία, κακοήθειες, χρόνιες λοιμώξεις, από χημικές τοξικές ουσίες, ακτινοβολία, ιδιοπαθής μυελική αποτυχία (Αντωνόπουλος, 1999· Dewit, 2009).
- Κακοήθης αναιμία, κατά την οποία υπάρχει ανεπαρκής απορρόφηση συγκεκριμένων θρεπτικών συστατικών όπως η βιταμίνη B₁₂. Ασθενείς με σύνδρομο δυσαπορρόφησης μπορεί να εμφανίσουν έλλειψη σιδήρου ή φυλλικού οξέως (Dewit, 2009).

γ) Αναιμία λόγω αυξημένης καταστροφής ερυθροκυττάρων (αιμόλυση).

Οι αιμολυτικές αναιμίες είναι αποτέλεσμα πρόιμης καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και οφείλονται σε πολλά αίτια:

- Αιμολυτικές αναιμίες από διαταραχή των πρωτεϊνών της μεμβράνης (μεμβρανοπάθειες, κληρονομική σφαιροκυττάρωση, ελλειπτοκυττάρωση,

πυροποικιλοκυττάρωση, οβαλοκυττάρωση, ακανθοκυττάρωση, παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία) (Αντωνόπουλος, 1999).

- Ενζυμοπάθειες (έλλειψη ή μείωση ενζύμων ερυθροκυττάρων), κληρονομική μη-σφαιροκυτταρική αναιμία = έλλειψη ενζύμου γλυκόζης-6 αφυδρογονάσης [GGPD], πυρουβικής κινάσης (P.X.), επίκτητη παροξυσμική αιμοσφαιρινουρία (Αντωνόπουλος, 1999).
- Υπάρχουν αιμολυτικές αναιμίες οι οποίες είναι κληρονομικές όπως η Θαλασσαιμία (Αντωνόπουλος, 1999· Dewit, 2009).
- Αυτοάνοσου τύπου αιμολυτική αναιμία, ασύμβατη από μετάγγιση αίματος, αιμολυτική νόσος νεογνού, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία (Αντωνόπουλος, 1999).
- Μη άνοσου τύπου αιμολυτική αναιμία, φαρμακευτική αιμόλυση, αιμόλυση εκ παρασίτου (λεισμανία, πλασμάδιο ελονοσίας, βακτηρίδια κ.λπ.) (Αντωνόπουλος, 1999).
- Διαταραχές του μικροπεριβάλλοντος του ερυθροκυττάρου = άνοσου τύπου από αιμόλυση, υπερσπληνισμός (Αντωνόπουλος, 1999).

2.2.2 Μορφολογική ταξινόμηση αναιμιών

Σύμφωνα τώρα με την μορφολογική ταξινόμηση οι αναιμίες διαιρούνται σε:

α) Ορθόχρωμες και ορθοκυτταρικές, στις οποίες ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων και η περιεχόμενη αιμοσφαιρίνη ελαττώνονται ομότιμα (μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης και όγκος κάθε ερυθρού, και τα δύο φυσιολογικά) (Γαρδίκας, 2000).

β) Ορθόχρωμες και μακροκυτταρικές, στις οποίες ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων υπερτερεί της ελάττωσης της αιμοσφαιρίνης (μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης φυσιολογική και όγκος κάθε ερυθρού αυξημένος) (Γαρδίκας, 2000).

γ) Υπόχρωμες και μικροκυτταρικές, στις οποίες η ελάττωση της αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερη της ελάττωσης αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων (μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης και όγκος κάθε ερυθρού και τα δυο ελαττωμένα) (Γαρδίκας, 2000).

Στις ορθόχρωμες περιλαμβάνονται αναιμίες με οξεία απώλεια αίματος, μερικές από τις αιμολυτικές αναιμίες κ.α. Στις υπόχρωμες οι σιδηροπενικές, οι θαλασσαιμίες κ.α. Σε μερικές αναιμίες ο μυελός παρουσιάζει έντονη υπερπλασία των κυττάρων της ερυθράς σειράς, ενώ

συγχρόνως η έξοδος των ώριμων κυττάρων αυτής στο περιφερικό αίμα είναι φτωχή. Αυτό οφείλεται στην ονομαζόμενη ανεπαρκή ή άστοχη ερυθροποιΐα κατά την οποία τα μητρικά εμπύρηννα ερυθροειδή στοιχεία καταστρέφονται πρόωρα (νεογνική θνησιμότητα της ερυθράς σειράς). Αυτό το φαινόμενο επισυμβαίνει και φυσιολογικά αλλά σε μικρό βαθμό (Γαρδίκας, 2000).

2.2.3 Ταξινόμηση των αναιμιών με βάση την παθολογική φυσιολογία

A. Αναιμία από απώλεια αίματος

Θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ της οξείας και της χρόνιας απώλειας αίματος. Στην οξεία απώλεια αίματος, αρχικά είναι δυνατόν να έχουμε φυσιολογικό Hct 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) (Ζούμπος και συν., 1998).

Η χρόνια απώλεια αίματος εκδηλώνεται ως σιδηροπενική αναιμία, αφού η επί μακρό χρονικό διάστημα απώλεια μικρών ποσών ερυθρών αιμοσφαιρίων προκαλεί υπόχρωμη-μικροκυτταρική αναιμία με φυσιολογικό ή και μειωμένο δικτυοερυθροκυτταρικό δείκτη (Ζούμπος και συν., 1998).

B. Αναιμία λόγω μειωμένης παραγωγής κυττάρων

1. Σιδηροπενική αναιμία

Προκύπτει όταν τα αποθέματα του οργανισμού σε σίδηρο ανεπαρκούν και υπάρχει περιορισμένη ερυθροποίηση. Η έλλειψη σιδήρου εμποδίζει την παραγωγή αιμοσφαιρίνης (Dewit, 2009). Οφείλεται σε:

- Ελαττωμένη πρόσληψη σιδήρου, όπως σε άτομα με μεγάλη έλλειψη ή που ακολουθούν συγκεκριμένες δίαιτες. Επίσης σε βρέφη στα οποία παρατείνεται για μεγάλο χρονικό διάστημα αμιγής γαλακτοτροφία.
- Πλημμελής απορρόφηση, όπως σε γαστρεκτομή, σε ιδιοπαθή στεατόρροια και γενικά σε κάθε περίπτωση πλημμελούς εντερικής απορροφήσεως.
- Αυξημένη κατανάλωση σιδήρου όπως στην εγκυμοσύνη.

- Απώλεια αίματος (είναι η συχνότερη αιτία). Σε περιπτώσεις έλκους που αιμορραγεί, λήψη σαλικυλικών, κήλη οισοφάγειου τρήματος, καρκίνωμα του παχέως εντέρου ιδίως του τυφλού και ανιόντος κόλου, αιμορροΐδες που αιμορραγούν και συνηθέστερα κατά την έμμηνο ρύση, σε μητρορραγίες (Γαρδίκας, 2000).

Εάν η σιδηροπενική αναιμία είναι ελαφρά μπορεί να μην υπάρχει κανένα σύμπτωμα ή τα συμπτώματα να οφείλονται στην αύξηση του όγκου παλμού, στην ιστική ανοξία ή στις σιδηροπενικές αλλοιώσεις των οστών. Αυτά είναι:

- Διαταραχές συγκέντρωσης, μειωμένη ικανότητα μνήμης, ατονία, καταβολή δυνάμεων και απώλεια αντοχής, εύκολη κόπωση.
- Υπνηλία, λιποθυμία, ζάλη.
- Δύσπνοια μετά ή χωρίς κόπο.
- Ταχυσφυγμία, ταχυκαρδία, προκάρδιοι παλμοί.
- Νύχια εύθραυστα και λεπτά, σχήματος κουταλιού (κοιλονυχία), ευθραυστότητα μαλλιών.
- Γλώσσα παχιά με αποπλατυσμένες θηλές (το επιθήλιο του πεπτικού σωλήνα του σιδηροπενικού πάσχει επειδή απ' αυτό αποβάλλεται σίδηρος), ανώδυνες ραγάδες στις γωνίες των χειλιών, γλωσσίτιδα, στοματίτιδα.
- Δυσφαγία που δημιουργείται από φαρυγγικό οίδημα ή εξέλκωση.
- Αχυλία από την ατροφία των βλεννογόνων.
- Ωχρότητα δέρματος και βλεννογόνοι αναιμικοί (Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 2000· Μοσχοβάκη, 2011).

Διάγνωση

Η διάγνωση στηρίζεται κυρίως στα εργαστηριακά ευρήματα και αναφέρονται:

- Αναιμία (ελαττωμένη αιμοσφαιρίνη, ελάττωση αιματοκρίτη και ερυθρών). Τα ερυθρά είναι μικρότερα από το φυσιολογικό και πάρα πολύ ωχρά (υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία). Επίσης εμφανίζεται ανισοκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση.
- Η μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης είναι κάτω των 30% και ο μέσος όγκος ερυθρών είναι ελαττωμένος <80 fl.

- Ο σίδηρος του ορού είναι ελαττωμένος κάτω από 50 mg/100ml, η φερριτίνη ορού είναι κάτω από 12ng/ml και η σιδηροδεσμευτική ικανότητα του ορού T.I.B.C (=Total Iron Binding Capacity) είναι αυξημένη.
- Η ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη ερυθρών είναι αυξημένη.
- Ο μυελός είναι ορθοβλαστικός και υπερπλαστικός. Οι αποθήκες Fe του μυελού είναι πολύ ελαττωμένες ή και τελείως κενές, με άλλα λόγια τα κύτταρα του ΔΕΣ του μυελού δεν χρωματίζονται κατά την ειδική χρώση με σίδηρο.
- Επίσης γίνεται έλεγχος κοπράνων για παρουσία αιμοσφαιρίνης, πλήρης ακτινολογικός αλλά και ενδοσκοπικός έλεγχος του πεπτικού συστήματος σε σιδηροπενική αναιμία με πιθανή εστία απώλειας αίματος από το πεπτικό (Goldman, 1999· Γαρδίκας, 2000· Κέκος, 2014).



Εικόνα 7. Σιδηροπενική αναιμία και ερυθρά αιμοσφαίρια στο μικροσκόπιο: είναι πιο μικρά και πιο ωχρά από τα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια (Πηγή: Μοσχοβάκη, 2011).

Η θεραπεία αφορά πρωτίστως την ανεύρεση του αιτίου και αντιμετώπισή του. Η ανεύρεση του αιτίου απαιτεί καλή λήψη ιστορικού και μάλιστα ως προς την έμμηνο ρύση, την λήψη φαρμάκων και την αποκάλυψη τυχόν άλλης φύσεως αιμορραγίας. Εφόσον προσδιοριστεί το αίτιο γίνεται προσπάθεια για διόρθωση της αναιμίας και αποκατάσταση των αποθεμάτων του σιδήρου. Η βάση της θεραπείας είναι χορήγηση δισθενών αλάτων σιδήρου από το στόμα. Όταν για οποιοδήποτε λόγο αυτό δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί, τότε χορηγείται παρεντερικώς (Γαρδίκας, 2000· Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 2000).

2. Μεγαλοβλαστικές αναιμίες

Μεγαλοβλαστικές αναιμίες είναι μορφή ανώμαλης αιμοποίησης που χαρακτηρίζεται από μορφολογικές αλλοιώσεις των κυττάρων της ερυθράς σειράς και κυρίως από αυξημένο μέγεθος των κυττάρων, λεπτοκοκκιώδη εμφάνιση της χρωματίνης του πυρήνα και ασύγχρονη ωρίμανση του πυρήνα και του πρωτοπλάσματος. Η μεγαλοβλάστωση είναι μορφολογική εκδήλωση της διαταραχής της σύνθεσης του DNA, της οποίας η κυριότερη αιτία είναι η έλλειψη βιταμίνης B₁₂ ή φυλλικού οξέως (Γαρδίκας, 2000).

Αίτια μεγαλοβλαστικών αναιμιών

I. Από έλλειψη βιταμίνης B₁₂

- Τροφική έλλειψη (αυστηρά φυτοφάγοι, φτωχή διαίτα).
- Γαστρεκτομή.
- Γαστρική ατροφία.
- Έκκριση παθολογικού ενδογενούς παράγοντα (σπανιότητα).
- Πλήρης έλλειψη ενδογενούς παράγοντα χωρίς γαστρική ατροφία (σπανιότητα).
- Ανατομικές ανωμαλίες λεπτού εντέρου (παθολογική χλωρίδα εντέρου).
- Πλημμελής απορρόφηση στο λεπτό έντερο (τροπικό sprue, σπανίως ευαισθησία γλουτένης, ειλεΐτιδα). Επίσης κολχικίνη και νεομυκίνη εμποδίζουν την απορρόφηση της βιταμίνης B₁₂.
- Εκτομή ειλεού.
- Συγγενής πλημμελής απορρόφηση βιταμίνης B₁₂ με πρωτεΐνουρία (σύνδρομο Imerslund).
- Μόλυνση του εντέρου από διφυλλοβόθριο το πλατύ.
- Χρόνια παγκρεατική νόσος.
- Έλλειψη τρανσκοβαλαμίνης 2 (σπανιότητα).
- Χορήγηση πρωτοξειδίου του αζώτου.
- Αυξημένες απαιτήσεις, π.χ. κύηση, νεοπλασματική νόσος, υπερθυρεοειδισμός, έντονη ερυθροποιΐα, όπως σε αιμολυτικές καταστάσεις (Γαρδίκας, 2000).

II. Από έλλειψη φυλλικού οξέως

- Πλημμελής διαίτα, τροφή φτωχή σε λαχανικά.
- Πλημμελής απορρόφηση: ευαισθησία στη γλουτένη, στεατόρροια, μετά από παρακαμπτήριες εγχειρήσεις του λεπτού εντέρου, τροπικό sprue, άλλες νόσοι του λεπτού εντέρου π.χ. σκληροδερμία.
- Αυξημένες απαιτήσεις π.χ. στην κύηση, βρεφική ηλικία, αιμολυτικές αναιμίες, μυελοσκληρίωση, κακοήθεις όγκοι, απολεπιστική δερματίτιδα.
- Οινόπνευμα.
- Φάρμακα όπως αντιεπιληπτικά, βαρβιτουρικά, αντισυλληπτικά, ανταγωνιστές φυλλικού οξέως.
- Αυξημένες απώλειες π.χ. αιμοκάθαρση (Γαρδίκας, 2000).

III. Μεγαλοβλαστικές αναιμίες που δεν ανταποκρίνονται σε βιταμίνη B₁₂ η φυλλικό οξύ

- Μεταβολικοί αναστολείς: θειογουανίνη, αζαθειοπρίνη, β-μερακπτοπουρίνη (αναστολείς συνθέσεως πουρινών), φθοριουρακίλη (αναστολέας συνθέσεως θυμιδυλικού), υδροξουρία κυτοσίνη-αραβινοσίδη (αναστολέας συνθέσεως δεσοξυριβονουκλεοτιδίων).
- Συγγενείς διαταραχές μεταβολισμού: σύνδρομο Lesch-Nyhan, κληρονομική οροτική οξουρία, σπάνιες ενζυμικές διαταραχές (πχ μεθυλοτρανσφεράσης) κ.λπ.
- Σιδηροβλαστικές αναιμίες, ερυθρολευχαιμία (Γαρδίκας, 2000).

I. Μεγαλοβλαστικές αναιμίες από έλλειψη βιταμίνης B₁₂

Ιδιοπαθής κακοήθης αναιμία

Σε αυτήν υπάρχει ατροφία του γαστρικού βλεννογόνου, ισταμινοάντοχος αχλωρυδρία και έλλειψη ενδογενούς παράγοντα. Ο βλεννογόνος του στομάχου είναι διηθημένος από λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα. Η ατροφία αποδίδεται σε αυτοάνοσο μηχανισμό. Συχνά συνυπάρχουν νευρολογικές εκδηλώσεις. Επίσης, ανιχνεύονται αντισώματα στον ορό και στο γαστρικό υγρό. Τα αντισώματα κατά του ενδογενούς παράγοντα είναι σχεδόν παθολογικά της κακοήθους αναιμίας. Ανεύρεση τέτοιων αντισωμάτων σε άτομα με μεγαλοβλαστική αναιμία καθιστά τη διάγνωση βέβαιη (Γαρδίκας, 2000).

Κακοήθης αναιμία προσβάλλει κατά κανόνα τα άτομα άνω των 40 ετών ενώ σπάνια παρατηρείται κατά την εφηβική ή παιδική ηλικία. Υπάρχει αχυλία και έλλειψη ενδογενούς παράγοντα. Πολλά από τα παιδιά τους έχουν ανωμαλία ενδοκρινικών οργάνων και κυρίως υποαδρεναλινισμό και υποπαραθυρεοειδισμό, ενώ μερικές φορές πολυενδοκρινοπάθεια. Σημαντικές διαφορές από την κακοήθη αναιμία των ενηλίκων ή εφήβων παρουσιάζει η σπανιότατη μορφή κακοήθους αναιμίας των νηπίων. Τα νήπια αυτά έχουν παντελή έλλειψη του ενδογενούς παράγοντα αλλά φυσιολογικό βλεννογόνο στομάχου και έλλειψη γαστρικών αντισωμάτων. Οι περιπτώσεις αυτές θεωρούνται αποτέλεσμα ομόζυγης κατάστασης υπολειπόμενου χαρακτήρα της οποίας συνέπεια είναι η αδυναμία εκκρίσεως ενδογενούς παράγοντα. Στις πιο πολλές περιπτώσεις υπάρχει συγγένεια του πατέρα και της μητέρας (Γαρδίκας, 2000).

Η κακοήθης αναιμία εκδηλώνεται με συμπτώματα από την αναιμία (ωχρότητα προσώπου, εύκολη κόπωση, δύσπνοια μετά από κόπωση), με γλωσσίτιδα (γλώσσα λεία, κόκκινη, επώδυνη), με πυρετό έως 38⁰C, με νευρολογικές εκδηλώσεις: υποκειμενικές όπως παραισθήσεις, αδυναμία και αστάθεια των ποδιών και αντικειμενικές όπως διαταραχές της εν τω βάθει αισθητικότητας, αταξία, κατάργηση των αντανακλαστικών, ασυντόνιστες κινήσεις, διαταραχές οράσεως από την οπτική νευρίτιδα, εξασθένηση της μνήμης και ελαφρές διαταραχές από την ψυχική σφαίρα όπως ευερεθιστότητα και μεταβολές στη διάθεση (Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 2000).

Η διάγνωση στηρίζεται στα εργαστηριακά ευρήματα:

- Αναιμία με λευκοπενία και θρομβοπενία.
- Τα ερυθροκύτταρα είναι μεγάλα, ωοειδούς σχήματος και πλήρη αιμοσφαιρίνης.
- Ο μέσος όγκος του ερυθροκυττάρου είναι αυξημένος 95-130 fl (φυσιολογικά 82-92 fl) και η μέση πυκνότητα κατά ερυθρό 33-56 pg (φυσιολογικά 27-31 pg).
- Πολυκατάτμηση των πολυμορφοπύρηνων και παρουσία γιγαντοραβδοπύρηνων είναι σταθερά ευρήματα.
- Άμεση αντίδραση Coombs είναι θετική στο 20% των περιπτώσεων.
- Ο μυελός είναι μεγαλοβλαστικός, οι δε αποθήκες Fe πλήρεις.
- Δοκιμασία Schilling (δοκιμασία απορροφήσεως ραδιενεργού βιταμίνης B₁₂). Σε περίπτωση ιδιοπαθούς κακοήθους αναιμίας η αποβαλλόμενη ραδιενέργεια αυξάνεται.

- Ποσοτικός προσδιορισμός της βιταμίνης B₁₂ με ραδιοϊσοτοπική μέθοδο συνήθως, καθώς και με το Dicorac test.
- Αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης του ορού (LDH= Lactic Dehydrogenase) (Γαρδίκας, 2000· Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 2000).

Η βιταμίνη B₁₂ είναι η βάση της θεραπείας και συνεχίζεται για όλη τη ζωή του ασθενούς. Σκοπός της θεραπείας είναι η αποκατάσταση της αναιμίας, η πρόληψη ή η αποκατάσταση των νευρολογικών εκδηλώσεων ή τουλάχιστον η αναστολή της περαιτέρω εξέλιξής τους όπως και η πλήρωση των αποθηκών του οργανισμού. Αρχικά χορηγούνται 1000 mg υδροξυκοβαλαμίνης κάθε μέρα για μια εβδομάδα και εν συνέχεια μια ένεση το μήνα εφ' όρου ζωής (ενδομυϊκά) (Γαρδίκας, 2000· Κούνης, 2004).

Η απάντηση στη βιταμίνη B₁₂ είναι πολύ γρήγορη, γι αυτό η μετάγγιση αίματος πολύ σπάνια απαιτείται. Τέλος, απαιτούνται συχνοί προσδιορισμοί του καλίου ορού τις πρώτες ημέρες της θεραπείας, διότι παρατηρείται υποκαλιαιμία η οποία μπορεί να αποβεί θανατηφόρα (Γαρδίκας, 2000).

Άλλες μεγαλοβλαστικές αναιμίες από έλλειψη βιταμίνης B₁₂

- Με ολική γαστρεκτομή. Συμβαίνει πάντοτε, εκτός του ότι εξαιτίας των υπαρχόντων αποθεμάτων βιταμίνης B₁₂, απαιτούνται 8-10 έτη για την εμφάνισή της. Επειδή όμως ολική γαστρεκτομή εκτελείται σχεδόν μόνο στην περίπτωση καρκινώματος του στομάχου, στο οποίο η επιβίωση μετά την εγχείρηση είναι μικρή, η μεγαλοβλαστική αναιμία με ολική γαστρεκτομή εμφανίζεται σπάνια.
- Με μερική γαστρεκτομή (σπάνια) και οφείλεται σε ατροφία βλεννογόνου του κολοβώματος, σε στάση στην προσαγωγό έλικα και στην ελλιπή πρόσληψη τροφών εξαιτίας του μικρού στομάχου.
- Από μόλυνση από τον διφυλλοβόθριο το πλατύ. Παρατηρείται κυρίως στη Φιλανδία και στη γειτονική περιοχή της πρώην Σοβιετικής Ένωσης. Το παράσιτο προσλαμβάνει βιταμίνη B₁₂ προκαλώντας έτσι έλλειψη αυτής στον ξενιστή.
- Με εκτομή του ειλεού, σε παθήσεις λεπτού εντέρου όπως ιδιοπαθής στεατόρροια.
- Στο σύνδρομο τυφλής έλικας όπου σε περιοχή του εντέρου συμβαίνει λίμναση και πολλαπλασιασμός μικροβίων και η έλλειψη βιταμίνης B₁₂ οφείλεται σε απορρόφησή της από τα μικρόβια π.χ. εκτεταμένη εκκολπωμάτωση λεπτού εντέρου (Γαρδίκας, 2000).

II. Μεγαλοβλαστικές αναιμίες από έλλειψη φυλλικού οξέως

Η μεγαλοβλαστική αναιμία της κύησης είναι η συνηθέστερη μεγαλοβλαστική αναιμία από την έλλειψη φυλλικού οξέως. Στη Δυτική Ευρώπη έχει συχνότητα 0.5-1% και απαντά συνήθως στο γ' τρίμηνο της κύησης ή της λοχείας, ενώ είναι συχνότερη σε πολύτοκες. Η συνηθέστερη αναιμία της κύησης είναι η σιδηροπενική, στην οποία προστίθεται μερικές φορές και η έλλειψη φυλλικού οξέως. Αυτή υποχωρεί πλήρως με τη χορήγηση 5-10 mg φυλλικού οξέως ημερησίως από το στόμα. Σήμερα συνίσταται η πρόληψη. Καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός από του σιδήρου πρέπει να χορηγείται και φυλλικό οξύ (Γαρδίκας, 2000).

Από πλημμελή πρόσληψη. Συμβαίνει σε περιπτώσεις κακής διαίτας και μάλιστα σε παραμελημένους γέροντες σε ιδρύματα, γηροκομεία, στους αλκοολικούς. Επίσης έχει επισημανθεί και από το κακό μαγείρεμα (Γαρδίκας, 2000).

Η διάγνωση στηρίζεται στα εργαστηριακά ευρήματα:

- Η αναιμία έχει τους ίδιους χαρακτήρες με την από έλλειψη βιταμίνης B₁₂.
- Μυελός επίσης μεγαλοβλαστικός.
- Η κατά Schilling δοκιμασία είναι φυσιολογική.
- Σε αμφίβολες περιπτώσεις συνιστάται η δοκιμαστική χορήγηση «φυσιολογικής» και όχι «φαρμακολογικής» δόσης, π.χ. 100-200 mg και παρακολούθηση του αποτελέσματος.
- Προσδιορισμός φυλλικών των ερυθρών αιμοσφαιρίων παρέχει ελαττωμένες τιμές. (Γαρδίκας, 2000).

3. Απλαστική αναιμία

Η απλαστική αναιμία είναι μια σπάνια διαταραχή που μπορεί να εμφανιστεί μετά από ιογενείς λοιμώξεις, ως αντίδραση σε φάρμακα ή λόγω κληρονομικής προδιάθεσης. Η νόσος χαρακτηρίζεται από καταστολή του μυελού των οστών και θεωρείται ως ανοσολογικό νόσημα. Τα επίπεδα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων μειώνονται (Dewit, 2009).

Η τοξική επίδραση συγκεκριμένων ουσιών μπορεί να προκαλέσει απλαστική αναιμία. Τέτοιες ουσίες είναι το βενζόλιο, εντομοκτόνα, φάρμακα όπως χλωραμφενικόλη

(Chloromycetin), φαινυλοβουταζόνη (Butazolidin) και οι σουλφοναμίδες. Άλλα φάρμακα που ενοχοποιούνται είναι: άλατα χρυσού που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας, αντιεπιληπτικά, αντιμεταβολίτες και αλκυλιούντες παράγοντες που χρησιμοποιούνται ως χημειοθεραπευτικά. Ένας άλλος αιτιολογικός παράγοντας είναι η έκθεση στην ακτινοβολία. Αιτία της απλαστικής αναιμίας είναι η ανεπάρκεια ή καταστροφή του μυελού των οστών που οφείλεται σε βλάβη του αρχέγονου (βλαστικού) αιμοποιητικού κυττάρου (Dewit, 2009).

Εμφανίζονται σημεία και συμπτώματα αναιμίας και εκχυμώσεις, πετέχειες ή αιμορραγία εξαιτίας του χαμηλού αριθμού αιμοπεταλίων. Οι λοιμώξεις είναι συχνές και πιθανόν να μη συνοδεύονται από φλεγμονώδη αντίδραση λόγω του πολύ χαμηλού αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων. Συχνά εμφανίζεται αιμορραγία στη στοματική κοιλότητα (Dewit, 2009).

Η διάγνωση γίνεται με τη γενική αίματος, το λευκοκυτταρικό τύπο, την οστεομυελική βιοψία και τον αποκλεισμό άλλων νοσημάτων. Η απλαστική αναιμία αποτελεί επείγουσα κατάσταση. Η θεραπεία έχει ως στόχο την εξάλειψη του αιτίου όταν αυτό είναι εφικτό. Μεταγγίζονται συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια και σε περίπτωση λοίμωξης χορηγούνται αντιβιοτικά. Σε ασθενείς με πολύ χαμηλό αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορεί να χορηγηθεί οξυγόνο. Η μεταμόσχευση αλλογενούς μυελού των οστών είναι θεραπεία εκλογής σε ασθενείς με σοβαρή απλαστική αναιμία, που είναι κάτω των 45 ετών και υπάρχει συμβατός δότης. Η ανοσοκατασταλτική θεραπεία με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη (anti-thymocyte globulin-ATG) και κυκλοσπορίνη έχει ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Dewit, 2009).

Γ. Αναιμία από αιμόλυση

Οι αιμολυτικές αναιμίες οφείλονται σε ελάττωση του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων λόγω καταστροφής (αιμόλυσης) αυτών (Μαλγαρινού, Κωνσταντινίδου, 2000).

Ταξινόμηση αιμολυτικών αναιμιών

I. Αιμολυτικές αναιμίες από ενδοερυθροκυτταρικά αίτια (ανωμαλίες ερυθρών αιμοσφαιρίων, συγγενείς και οικογενείς).

α) Διαταραχές της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων

- Οικογενής σφαιροκυττάρωση
- Οικογενής ελλiptoκυττάρωση
- Παροξυσμική νυχτερινή αιμοσφαιρινουρία

β) Ενζυμικές διαταραχές (κληρονομικές)

- Έλλειψη γλυκοζο-6-φωσφορικής αφυδρογονάσης.
- Άλλες σπάνιες ενζυμοπάθειες.

γ) Αιμοσφαιρινοπάθειες

- Ποσοτικές (μειονεκτική σύνθεση): Θαλασσαιμία.
- Ποιοτικές: Αιμοσφαιρινοπάθεια από παθολογικές αιμοσφαιρίνες (δρεπανοκυτταρική αναιμία).

II. Αιμολυτικές αναιμίες από εξωερυθροκυτταρικά αίτια (συχνά είναι επίκτητες).

α) Αυτοάνοσες αιμολυτικές αναιμίες.

β) Αιμολυτικές αναιμίες από φάρμακα, δηλητήρια, μικρόβια, φυσικά αίτια (εγκαύματα κ.ά.).

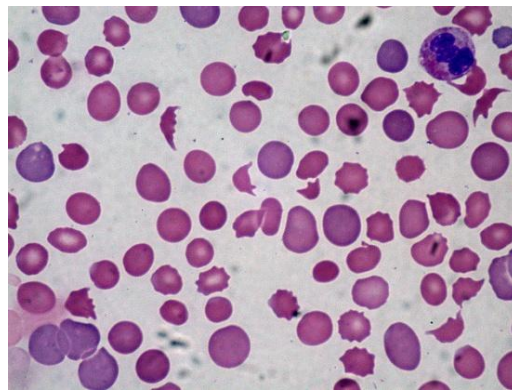
γ) Αιμολυτική νόσος των νεογνών (από ασυμβατότητα Rh ή ABO) (Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 2000).

Οι αιμολυτικές αναιμίες παρουσιάζουν τα εξής χαρακτηριστικά:

- Ανώμαλη και επιταχυνόμενη καταστροφή των ερυθρών κυττάρων και σε ορισμένες αναιμίες, των προδρόμων μορφών των ερυθρών.
- Αυξημένη κατανομή της αιμοσφαιρίνης, η οποία μπορεί να οδηγήσει σε:
 - αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης (κυρίως έμμεσης) με ίκτερο,
 - αυξημένη χολερυθρίνη κοπράνων και ουροχολινογόνο στα ούρα.
- Αιμοσφαιριναιμία, μεθαιμοσφαιριναιμία, αιμοσφαιρινουρία και αιμοσιδηρονουρία (όπου υπάρχει σημαντική ενδαγγειακή αιμόλυση), ελάττωση των αποσφαιρινών (haptoglobins), δηλαδή των ειδικών λευκωμάτων της ομάδας των α-σφαιρινών.
- Ο μυελός των οστών κάνει αντισταθμιστική αντίδραση:
 - Ερυθροειδής υπερπλασία με επιτάχυνση της παραγωγής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία αντικατοπτρίζεται από την δικτυοερυθροκυττάρωση και ελαφρά μακροκυττάρωση στο περιφερικό αίμα.

- Επέκταση του μυελού των οστών σε βρέφη και παιδιά με σοβαρή χρόνια αιμόλυση-αλλαγές στη διαμόρφωση των οστών, ορατές σε ακτινογραφία (Κούνης, 2004· Μάλλιου, 2013).

Σε μικροσκοπική εξέταση αίματος θραύσματα των ερυθρών κυττάρων του αίματος (σχιστοκύτταρα) μπορεί να είναι παρόντα. Μερικά ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί να φαίνονται μικρότερα και πιο στρογγυλεμένα από το συνηθισμένο (σφαιροκυττάρα). Κύτταρα Heinz υπάρχουν λόγω απομάκρυνσης του σώματος από τη σπλήνα των ερυθρών σε ανεπάρκεια του ενζύμου G6PD. Τα επίπεδα της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) στο αίμα είναι αυξημένα. Εάν η άμεση δοκιμασία Coombs είναι θετική, η αιμόλυση είναι αυτοάνοση (αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία) (Μάλλιου, 2013).



Εικόνα 8. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια στη αιμολυτική αναιμία (Πηγή: Μάλλιου, 2013).

Σε γενικές γραμμές, γενικά συμπτώματα της αναιμίας (ωχρότητα, κόπωση, δύσπνοια, καρδιακή ανεπάρκεια) είναι παρόντα. Σε μικρά παιδιά, αναστολή ανάπτυξης μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε μορφή αναιμίας. Το ιατρικό ιστορικό μπορεί να καθορίσει την αιτία για την αιμόλυση όπως τα φάρμακα, η κατανάλωση κουκιών, η παρουσία προσθετικής βαλβίδας καρδιάς ή άλλη ιατρική ασθένεια (Μάλλιου, 2013).

Η χρόνια αιμόλυση οδηγεί σε αυξημένη έκκριση της χολερυθρίνης εντός της χοληφόρου οδού, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε χολόλιθους. Η συνεχής απελευθέρωση της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης (αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία). Αυτό με τη σειρά του οδηγεί σε επεισόδια συγκοπής (λιποθυμία), πόνο στο στήθος και προοδευτική δύσπνοια. Η πνευμονική υπέρταση προκαλεί τελικά δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια, τα συμπτώματα της οποίας είναι το περιφερικό

οίδημα (συσσώρευση υγρού στα πόδια) και ασκίτη (συσσώρευση υγρού στην κοιλιακή κοιλότητα) (Μάλλιου, 2013).

Θεραπεία

Η θεραπεία εξαρτάται από την αιτία:

- Συμπτωματική θεραπεία μπορεί να δοθεί με μετάγγιση αίματος, αν υπάρχει σοβαρή αναιμία.
- Σε σοβαρή αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, η θεραπεία με στεροειδή είναι μερικές φορές απαραίτητη.
- Μερικές φορές η σπληνεκτομή μπορεί να είναι χρήσιμη όταν υπάρχει εξωαγγειακή αιμόλυση ή κληρονομική σφαιροκυττάρωση (όταν τα περισσότερα από τα ερυθρά αιμοσφαίρια απομακρύνονται από τον σπλήνα).
- Η αιμολυτική αναιμία μπορεί να οφείλεται σε έλλειψη της βιταμίνης E. Στα μωρά, η θεραπεία είναι 10-30IU βιταμίνης την ημέρα σε υδατοδιαλυτή μορφή.
- Στους ενήλικες μπορεί να εμφανίζεται από κακή απορρόφηση λίπους. Απαιτούνται τότε υψηλές δόσεις από το στόμα (μέχρι 600IU τη μέρα) ή μέτριες δόσεις (μέχρι 200IU) της υδατοδιαλυτής μορφής της βιταμίνης E (Μάλλιου, 2013).

4. Αιμολυτική αναιμία από έλλειψη της ζλυκοζο 6-φωσφορικής αφυδρογονάσης (G-6-PD)

Η αιμολυτική αναιμία από έλλειψη της ζλυκοζο 6-φωσφορικής αφυδρογονάσης (G-6-PD) απαντάται στη Μεσόγειο, Αφρική, Μέση και Άπω Ανατολή. Το γονίδιο το οποίο επιβλέπει το ένζυμο G-6-PD εδράζεται στο γενετικό χρωμόσωμα X. Η μεταβίβαση του γονιδίου αυτού γίνεται όπως και στην αιμοφιλία και τα φέροντα το γονίδιο αυτό άρρενα άτομα πάντοτε παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις αιμόλυσης, ενώ τα θήλεα παρουσιάζουν κλινικές εκδηλώσεις όταν είναι ομόζυγα. Η αιμόλυση επί ελλείψεως του G-6-PD επέρχεται συνήθως μετά από λήψη φαρμάκων (σουλφοναμίδες, νιτροφουραντοΐνη, ναφθαλίνη, πριμακίνη κ.ά.) και μετά από λήψη κουκιών (Κούνης, 2004).

5. Δρεπανοκυτταρική νόσος

Η δρεπανοκυτταρική νόσος ή αιμοσφαιρινοπάθεια S όπως αναφέρθηκε παραπάνω, αποτελεί κληρονομική αιμοσφαιρινοπάθεια οφειλόμενη σε μετάλλαξη. Προκαλείται πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης ο οποίος αποτελεί τη βάση των βιολογικών εκδηλώσεων που οδηγούν στη δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων και μετά στην απόφραξη της κυκλοφορίας. Ο πόνος αποτελεί το έμβλημα της νόσου και κυριαρχεί στην κλινική εικόνα καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του πάσχοντος (Γουλιάμη-Σχολίδου, 2012).

Οι κύριες κλινικές εκδηλώσεις πέρα από τις επώδυνες κρίσεις είναι αιμολυτική αναιμία, οργανική ανεπάρκεια, φλεγμονή, οξεία και χρόνια αγγειοπάθεια καθώς και επιπλοκές απότοκες της χρόνιας οργανικής βλάβης η οποία προκύπτει από την ιστική ισχαιμία (Γουλιάμη-Σχολίδου, 2012).

Επιπλοκές της νόσου

- 1-3 ετών: σπληνομεγαλία, κρίσεις σπληνικού εγκλωβισμού, πνευμονία, μηνιγγίτιδα από *Streptococcus pneumoniae* και άλλους μικροβιακούς παράγοντες (λόγω λειτουργικού υποσπληνισμού), σύνδρομο χειρός-ποδός.
- Πρώτη παιδική ηλικία: εγκεφαλικό επεισόδιο, οξύ θωρακικό σύνδρομο, οστεονέκρωση.
- Μέση παιδική ηλικία: επώδυνες κρίσεις, οστεονέκρωση, οξύ θωρακικό σύνδρομο.
- 12-20 ετών: εγκεφαλικά επεισόδια, πριαπισμός, επώδυνες κρίσεις.
- 20-30 ετών: νεφρική ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση, οστεονέκρωση που προκαλεί αναπηρία, αμφιβληστροειδοπάθεια, άτονα έλκη ποδός, επώδυνες κρίσεις.
- Άνω των 30 ετών: συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, νεφρική ανεπάρκεια, επώδυνες κρίσεις (Γουλιάμη-Σχολίδου, 2012).

Πολλοί ασθενείς παραμένουν εντυπωσιακά ανθεκτικοί απέναντι σε συχνά επεισόδια μη ανακουφιζόμενου πόνου. Σε άλλους όμως, η κατάσταση έχει καταστροφικές συνέπειες για την ποιότητα της ζωής τους ή αποτελεί άμεση απειλή, δεδομένου ότι τα συχνά επώδυνα επεισόδια σχετίζονται με πρόωγη θνησιμότητα. Ο πόνος τυπικά πλήττει τα μακρά οστά και τις αρθρώσεις, με την οσφυαλγία την πιο συχνά αναφερόμενη εντόπιση. Επίσης το κρανίο, το πρόσωπο, τις γνάθους, την άνω και κάτω κοιλία και την πύελο (Γουλιάμη-Σχολίδου, 2012).

Η αντιμετώπιση του πόνου είναι κατά βάση φαρμακολογική με τη χορήγηση βασικών ομάδων αναλγητικών φαρμάκων όπως μη οπιοειδών (ακεταμινοφαίνη, ΜΣΑΦ, τοπικά αναλγητικά, τραμαδόλη και κορτικοειδή), οπιοειδών και συνοδών φαρμάκων (αντιισταμινικά, αντικαταθλιπτικά, βενζοδιαζεπίνες, αντιεπιληπτικά). Παράλληλα, αντιμετωπίζονται και οι υπόλοιπες κλινικές εκδηλώσεις και επιπλοκές με χορήγηση οξυγόνου, ενυδάτωση, αντιμετώπιση των λοιμώξεων, ακόμη και με επείγουσα χειρουργική επέμβαση (ακρωτηριασμός) (Γουλιάμη-Σχολίδου, 2012).

Για τον πόνο μπορεί να ακολουθηθεί και μη φαρμακολογική αντιμετώπιση συμπτωματικά (π.χ. TENS, εφαρμογή θερμού-μαλάξεων-διατάσεων σε μυϊκό σπασμό) ή σε χρόνια βάση, αντιμετώπιση που αφορά και τη γενικότερη θέση αυτών των αρρώστων απέναντι στη ζωή με συνοδοιπόρο τη νόσο τους. Στις ΗΠΑ, όπου η δρεπανοκυτταρική νόσος εμφανίζει μεγάλο επιπολασμό μεταξύ των Αφροαμερικανών, εφαρμόζονται πιο συστηματικά τεχνικές απόσπασης της προσοχής σε ευχάριστα θέματα, τεχνικές χαλάρωσης, τεχνικές κατευθυνόμενων θετικών φαντασιώσεων, τεχνικές αυτο-ύπνωσης, τεχνικές αυτοπαρακίνησης για θετική στάση απέναντι στη ζωή, τεχνικές βιολογικής επανατροφοδότησης (βιοανάδρασης). Αξιόλογη θέση κατέχει και ο βελονισμός (Γουλιάμη-Σχολίδου, 2012).

Αναφορικά με την πρόληψη, η εισαγωγή της υδροξουρίας στη θεραπεία συνετέλεσε στη σημαντική ελάττωση των επώδυνων κρίσεων, της εμφάνισης οξέος θωρακικού συνδρόμου, των αναγκών σε μετάγγιση καθώς και στη μείωση της θνησιμότητας (Γουλιάμη-Σχολίδου, 2012).

Η Δρεπανοκυτταρική νόσος είναι πιο συχνή στη μαύρη φυλή, σε Μεσογειακές χώρες, σε Μέση Ανατολή και Ινδία. Περίπου το 50% των ασθενών με Δρεπανοκυτταρική νόσο δε ζουν πάνω από 20 χρόνια, ενώ οι υπόλοιποι αποβιώνουν μέχρι την ηλικία των 50 ετών (Dewit, 2009).

2.3 Αναιμία νεογνικής και παιδικής ηλικίας

Στο έμβρυο υπάρχει κυρίως εμβρυική αιμοσφαιρίνη. Η καμπύλη αποδέσμευσης οξυγόνου της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης είναι μετατοπισμένη αριστερά σε σύγκριση με αυτήν της αιμοσφαιρίνης ενηλίκων. Με λίγα λόγια έχει υψηλότερη συγγένεια για το οξυγόνο, αντιπροσωπεύοντας ένα πλεονέκτημα στο σχετικά υποξικό περιβάλλον του εμβρύου. Η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης είναι επίσης υψηλή, τα νεογνά έχουν συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης 15-23 g/dl (Lissauer & Clayden, 2008).

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αυξάνονται κατά την πρώτη μέρα της ζωής λόγω της απώλειας εξωκυττάρων υγρών και αυτό επιτείνεται ακόμη περισσότερο στην καθυστερημένη απολίνωση του ομφάλιου λώρου. Από κει και έπειτα φτάνουν σε μια ελάχιστη τιμή στην ηλικία των 2-3 μηνών όπου το κατώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους είναι 9,5 g/dl. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου παρατηρείται υποπλασία της ερυθράς σειράς του μυελού των οστών. Υπάρχει επίσης αντικατάσταση της HbF από την HbA η οποία ξεκινά από τα τελευταία στάδια της εμβρυικής ζωής και συνεχίζεται μέχρι την ηλικία των 6 μηνών (Lissauer & Clayden, 2008).

Η αναιμία μπορεί να οριστεί ποσοτικά ή ποιοτικά. Η ύπαρξη αναιμίας διαπιστώνεται μετά από σύγκριση της αιμοσφαιρίνης του ασθενούς με τις φυσιολογικές τιμές για την ηλικία και το φύλο του παιδιού. Από την ηλικία του 1 έτους μέχρι την εφηβεία, ορίζεται ως Hb χαμηλότερη του 11 g/dl. Παρόλα αυτά, σε μερικές παθολογικές καταστάσεις μπορεί να υπάρχει αναιμία, έστω και αν η τιμή της αιμοσφαιρίνης βρίσκεται εντός των φυσιολογικών ορίων όπως στην περίπτωση κυανωτικής καρδιοπάθειας, πνευμονικής νόσου ή όταν υπάρχει αιμοσφαιρίνη με υψηλή χημική συγγένεια προς το οξυγόνο. Σε αυτές τις περιπτώσεις είναι πλέον κατάλληλος ο λειτουργικός ορισμός της αναιμίας (Behrman & Kliegman, 1996).

2.3.1 Αναιμία στα τελειόμηνα νεογνά

Οι αναιμίες στα νεογνά διακρίνονται συμβατικά στην ονομαζόμενη φυσιολογική αναιμία του νεογνού και στις αναιμίες από παθολογικά αίτια. Η κυκλοφορούσα ερυθροκυτταρική μάζα στα νεογνά είναι ευθεία συνάρτηση της διάρκειας της εγκυμοσύνης. Κατά τη διάρκεια των πρώτων ημερών της ζωής παρατηρείται μια δραματική μείωση της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης και της παραγωγής των ερυθρών. Η μέση συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης, από 193+22 g/L το πρώτο 24ωρο της ζωής, φτάνει στο ναδίρ αυτής οχτώ έως δώδεκα εβδομάδες αργότερα με τιμές Hb: 114+9 g/L. Η «φυσιολογική» αυτή αναιμία δεν έχει ένδειξη για μετάγγιση, παρά μόνο αν συνδυάζεται με καρδιακή ανεπάρκεια, κυανωτική καρδιοπάθεια ή βαριά πνευμονική νόσο (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Οι αναιμίες από παθολογικά αίτια που εμφανίζονται κατά τη γέννηση μπορούν να οφείλονται σε:

- Απώλεια αίματος λόγω αιμορραγίας, μετάγγισης μεταξύ διδύμων, εμβρυομητρικής μετάγγισης ή μετά από αποκόλληση πλακούντα.

- Αιμολυτικούς μηχανισμούς π.χ. οφειλόμενη σε rhesus- ισοανοσοποίηση, αν και αυτό είναι σπάνιο διότι σε rhesus-αρνητικές μητέρες χορηγείται anti-D σφαιρίνη.
- Μειωμένη παραγωγή ερυθρών (Lissauer & Clayden, 2008).

Μετά τη νεογνική περίοδο το συνηθέστερο αίτιο αναιμίας είναι η διατροφική ανεπάρκεια σιδήρου, η οποία παρατηρείται έως και στο 18% των παιδιών της λευκής φυλής και στο 33% των μεταναστών στις υποβαθμισμένες περιοχές των πόλεων σε αναπτυγμένες χώρες. Σιδηροπενία παρατηρείται επίσης στα πρόωρα βρέφη λόγω των ελαττωμένων αποθηκών σιδήρου τους, καθώς και της μεγαλύτερης αύξησης του όγκου αίματος σε σύγκριση με τα τελειόμηνα νεογνά (Lissauer & Clayden, 2008).

2.3.2 Αναιμία στα πρόωρα νεογνά

Στα πρόωρα μετά τη γέννηση η αιμοσφαιρίνη πέφτει πιο γρήγορα και πιο νωρίς (1^ο-2^ο μήνα) από ότι στα τελειόμηνα. Ο βαθμός και η ταχύτητα αυτής της πτώσης σχετίζονται άμεσα με το βάρος της γέννησης. Στην εμφάνιση της αναιμίας της προωρότητας συμβάλλουν πολλοί παράγοντες, όπως ο βραχύτερος χρόνος ζωής των ερυθρών, η ανεπαρκής παραγωγή ερυθροποιητίνης, τα χαμηλά αποθέματα σε συνδυασμό με τις αυξημένες ανάγκες για σίδηρο, χαλκό, βιταμίνη E και φυλλικό οξύ. Φαίνεται όμως ότι για τα πρόωρα που νοσηλεύονται σε μονάδες εντατικής νοσηλείας, σημαντικός παράγοντας αναιμίας είναι οι ιατρογενείς απώλειες αίματος, παρά την ανάπτυξη μικρομεθόδων με τις οποίες ο εργαστηριακός έλεγχος γίνεται με πολύ μικρές ποσότητες αίματος. Εκδηλώνεται με άπνοιες, νωθρότητα, δυσκολία σίτισης και αδυναμία πρόσληψης βάρους (Μαλακά-Ζαφειρίου, 2003).

2.3.3 Αναιμία σε παιδιά άνω των 4 μηνών

Το όριο της ηλικίας των τεσσάρων μηνών που χρησιμοποιείται στην παιδιατρική μεταγγισιοθεραπεία για την διαφοροποίηση των ενδείξεων μετάγγισης, αντιστοιχεί στο χρονολογικό όριο όπου η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης F στο αίμα λαμβάνει τη μικρότερη τιμή της, δηλαδή 1% περίπου, τιμή η οποία παραμένει σταθερή εφόρου ζωής (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

2.4 Σημεία και συμπτώματα αναιμίας

Η εικόνα κάθε είδους αναιμίας, τόσο η κλινική (σημεία και συμπτώματα), όσο και η εργαστηριακή (μορφολογικές και λειτουργικές αλλοιώσεις των έμμορφων στοιχείων του αίματος, του πλάσματος και του μυελού των οστών), συχνά έχει ορισμένα χαρακτηριστικά που οδηγούν στη διάγνωση και στην ειδική θεραπεία της. Όλες όμως οι αναιμίες συνοδεύονται από ορισμένες κλινικές εκδηλώσεις που προκύπτουν κυρίως από την ανεπαρκή οξυγόνωση των ιστών (Τσεβρένης, 1993).

Οι εκδηλώσεις αυτές είναι:

- ❖ Ωχρότητα δέρματος και βλεννογόνων λόγω της μείωσης της αιμοσφαιρίνης ή και των ερυθροκυττάρων που διακρίνεται καλύτερα στα χείλη, στα νύχια, στις παλάμες, στον βλεννογόνο του στόματος και στους βλεφαρικούς επιπεφυκότες.
- ❖ Εύκολη κόπωση λόγω της ανεπαρκούς οξυγόνωσης των μυών ακόμα και κατά την ελαφρά σωματική προσπάθεια. Όταν η αναιμία είναι βαριά μπορεί να φτάσει και μέχρι βαθμού διαλείπουσας χωλότητας ή εμφάνισης στηθαγχικού πόνου ή ακόμα και φαινομένων καρδιακής ανεπάρκειας (δύσπνοια με την παραμικρή προσπάθεια, προκάρδιοι παλμοί κ.λπ.).
- ❖ Αδυναμία συγκέντρωσης, ζάλη, υπνηλία, ίλιγγος, κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα και αϋπνία εξαιτίας της φτωχής οξυγόνωσης του κεντρικού νευρικού συστήματος.
- ❖ Ταχυκαρδία και ταχύπνοια που οφείλεται στην αντανακλαστική προσπάθεια του καρδιοπνευμονικού συστήματος να αντιρροπήσει την ελάττωση του φορέα οξυγόνου (της αιμοσφαιρίνης) επιταχύνοντας τη ροή και την οξυγόνωση του αίματος (Τσεβρένης, 1993).

Όταν η αναιμία είναι οξεία, είτε οφείλεται σε απώλεια αίματος είτε σε ενδαγγειακή καταστροφή ερυθροκυττάρων (αιμόλυση), τα παραπάνω συμπτώματα και σημεία εγκαθίστανται απότομα και είναι έντονα, ενώ όταν η αναιμία αναπτύσσεται βαθμιαία, τα συμπτώματα εμφανίζονται με αργό ρυθμό και εντείνονται με την παρέλευση του χρόνου λόγω προσαρμογής του οργανισμού, έτσι ώστε μερικές φορές ο αιματοκρίτης να έχει γίνει χαμηλότερος του 25% και η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης να μην υπερβαίνει τα 7g/100ml χωρίς η αναιμία να προκαλεί σοβαρές δυσκολίες στο άτομο (Τσεβρένης, 1993).

Αυτή η ανοχή της αναιμίας εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως είναι ο τρόπος ζωής (στον χειρόνακτα τα συμπτώματα εμφανίζονται πιο γρήγορα από όσο σε κάποιον που

διάγει καθιστική ζωή), η συνύπαρξη οργανικού νοσήματος, η λήψη ορισμένων φαρμάκων κ.λπ. αλλά κυρίως η ταχύτητα ανάπτυξης της αναιμίας, που καθορίζει και την ανάγκη της ταχύτητας εφαρμογής θεραπείας (Τσεβρένης, 1993).

2.5 Διάγνωση αναιμίας

Η διάγνωση της αναιμίας βασίζεται στη λήψη ιστορικού από τον ασθενή, την κλινική εξέταση και τις εργαστηριακές εξετάσεις. Πιο συγκεκριμένα:

α) Ιστορικό. Γίνονται ερωτήσεις σχετικά με:

- Κάποιον τραυματισμό ή απώλεια αίματος.
- Αν ο ασθενής πάσχει από ηπατική, νεφρική, γαστρεντερική νόσο ή ενδοκρινόπαθεια.
- Αν ο ασθενής λαμβάνει φάρμακα, βιταμίνες ή συμπληρώματα διατροφής και τι είδους διατροφή ακολουθεί.
- Αν ο ασθενής έχει υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και πότε.
- Αν έχει λάβει χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία.
- Αν υπάρχει ιστορικό γενετικών αιματολογικών νοσημάτων.
- Αν έχει παρατηρήσει αλλαγές στα ούρα ή στα κόπρανα.
- Αν αισθάνεται δύσπνοια, κόπωση ή αδυναμία.
- Αν έχει αίσθημα παλμών.
- Αν έχει παρατηρήσει ζάλη, αλλαγή στην όραση, πονοκεφάλους.
- Αν έχει αίσθημα ψύχους ενώ οι άλλοι γύρω του όχι (Dewit, 2009).

β) Κλινική εικόνα. Γίνεται έλεγχος στα εξής:

- Δέρμα: ωχρότητα δέρματος, βλεννογόνων, επιπεφυκότων, σχάση χειλέων, κοιλονυχία, ίκτερος, πετέχειες, εκχυμώσεις, ξηρά εύθρυπτα μαλλιά.
- Αναπνευστικό σύστημα: Ταχύπνοια, ορθόπνοια, δύσπνοια στην προσπάθεια ή σε ηρεμία.
- Καρδιαγγειακό σύστημα: Ταχυκαρδία, συστολικό φύσημα, στηθάγχη, οίδημα σφυρών.

- Γαστρεντερικό σύστημα: ξηροστομία, στοματίτιδα, λεία ερυθρή γλώσσα, κοιλιακή διάταση, ηπατομεγαλία ή σπληνομεγαλία.
- Νευρικό σύστημα: κεφαλαλγία, ζάλη, σύγχυση, ευερεθιστότητα, ασταθής βάδιση, παραισθήσεις (Dewit, 2009).

γ) Εργαστηριακές εξετάσεις

- Γενική εξέταση αίματος (μέτρηση ερυθρών αιμοσφαιρίων, αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης).
- Ερυθροκυτταρικοί δείκτες: μέτρηση του μέσου όγκου ερυθρών (MCV), της μέσης πυκνότητας αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCHC) και της μέσης περιεκτικότητας των ερυθρών σε αιμοσφαιρίνη (MCH).
- Μικροσκοπική εξέταση αίματος (μορφολογία ερυθρών).
- Μέτρηση παραγόντων απαραίτητων για την αιμοποίηση όπως σίδηρος και φερριτίνη ορού, φυλλικό οξύ, βιταμίνη B₁₂.
- Μέτρηση ολικής σιδηροδεσμευτικής ικανότητας ορού.
- Μέτρηση χολερυθρίνης (ολικής και έμμεσης).
- Εξέταση ούρων και κοπράνων για παρουσία αιμοσφαιρίνης.
- Κορεσμός τρανσφερίνης.
- Αριθμός δικτυοερυθροκυττάρων (ΔΕΚ).
- Ερυθροποιητίνη ορού.
- Ελεύθερη ερυθροκυτταρική πρωτοπορφυρίνη (FEP).
- Schilling test.
- Ανάλυση γαστρικού υγρού.
- Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης.
- Δοκιμασία Coombs.
- Μέτρηση ενζυμικής δραστηριότητας ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Ωσμωτική δοκιμασία ερυθρών (για βλάβες μεμβράνης).

- Οστεομυελική παρακέντηση ή και βιοψία (Ulrich et al., 1997; Candy et. al., 2002; Dewit, 2009).

Οι παραπάνω εξετάσεις μπορούν να έχουν τα παρακάτω αποτελέσματα:

- Υψηλός δικτυοερυθροκυτταρικός δείκτης.
- Πολυχρωματοφιλία.
- Εμπύρηννα αιμοσφαίρια στο επίχρισμα.
- Σφαιροκύτταρα, σχιστοκύτταρα, στοχοκύτταρα, ακανθοκύτταρα, δρεπανοκύτταρα (αναλόγως με την αιτιολογία).
- Αύξηση έμμεσης αιμοσφαιρίνης στον ορό και γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH).
- Αυξημένη αιμοσφαιρίνη στο πλάσμα.
- Μείωση ή απουσία αιμοσφαιρίνης (Candy et. al., 2002).

Η μικροσκοπική εξέταση επιχρίσματος περιφερικού αίματος προσφέρει πληροφορίες για το μέγεθος, το σχήμα και την περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων. Η γενική εξέταση αίματος και ο τύπος βοηθούν στη διάγνωση της αναιμίας. Η τιμή της αιμοσφαιρίνης παρέχει πληροφορίες εάν τα κύτταρα έχουν επαρκή ποσότητα για τη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς. Το πρόθεμα ορθο- σημαίνει φυσιολογικό ενώ η κατάληξη -χρωμο αναφέρεται στο χρώμα των ερυθροκυττάρων. Έτσι η ορθόχρωμη, ορθοκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζεται από κύτταρα φυσιολογικού μεγέθους και χρώματος αλλά μειωμένου αριθμού ερυθροκυττάρων και αιματοκρίτη. Αυτός ο τύπος αναιμίας συνήθως προέρχεται από αιφνίδια απώλεια αίματος. Η υπόχρωμη, μικροκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζεται από χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης (όχι αρκετό χρώμα) και μικρού μεγέθους ερυθροκύτταρα. Αυτός είναι ο χαρακτηριστικός τύπος σιδηροπενικής αναιμίας (Dewit, 2009).

2.6 Νοσηλευτική φροντίδα ασθενούς

Το πρόγραμμα της νοσηλευτικής φροντίδας εστιάζεται στη περίπτωση ασθενούς με συμπτώματα αναιμίας που νοσηλεύεται προκειμένου να τεθεί διάγνωση και να αρχίσει αγωγή για πιθανή αναιμία λόγω χρόνιας απώλειας αίματος ή λόγω διαταραχής θρέψης ή απορρόφησης. Παρά το ότι πολλά από τα σημεία και συμπτώματα των συνήθων μορφών αναιμίας εξετάζονται σε όλα τα προγράμματα φροντίδας, η φροντίδα θα πρέπει να εξατομικεύεται με βάση την αιτία της αναιμίας και την έκταση των νευροψυχιατρικών

εκδηλώσεων του ασθενούς. Αυτές μπορεί να εμφανιστούν κυρίως σε έλλειψη βιταμίνης B₁₂. Οι στόχοι της περίθαλψης είναι η εξασφάλιση επαρκούς ανάπαυσης, η έναρξη θεραπείας αποκατάστασης, η βελτίωση του επιπέδου θρέψης και η εκπαίδευση όσον αφορά την εξωνοσοκομειακή αγωγή (Ulrich et al., 1997).

Κριτήρια εξόδου από το νοσοκομείο:

Πριν την έξοδο ο ασθενής πρέπει:

- ✓ Να εκτελεί τις καθημερινές δραστηριότητές του χωρίς δύσπνοια ή εξάντληση.
- ✓ Να έχει αυξημένο αριθμό ερυθροκυττάρων, αιμοσφαιρίνης και αιματοκρίτη.
- ✓ Να κατανοεί τον λόγο που του προτείνεται η διαίτα.
- ✓ Να κατανοεί τη ανάγκη της φαρμακευτικής αγωγής που του δίνεται καθώς και τις τυχόν παρενέργειες.
- ✓ Να κατανοεί την ανάγκη συμμόρφωσης προς το πρόγραμμα εξωνοσοκομειακής φροντίδας που του συστήνεται, συμπεριλαμβανομένων των ιατρικών και εργαστηριακών εξετάσεων (Ulrich et al., 1997).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ Ή ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ

Ο όρος Μεσογειακή αναιμία ή Θαλασσαιμικά σύνδρομα αναφέρεται σε μια ομάδα γενετικών νοσημάτων του αίματος που χαρακτηρίζονται από μειωμένη σύνθεση του ενός από τους δύο τύπους πολυπεπτιδικών αλυσίδων (α ή β) οι οποίες σχηματίζουν το κανονικό μόριο της αιμοσφαιρίνης ενηλίκου (HbA, α₂β₂), με αποτέλεσμα τη μείωση της πλήρωσης των ερυθρών κυττάρων με αιμοσφαιρίνη και αναιμία. Ανάλογα με τα γονίδια που παραβλάπτονται και το αντίστοιχο αποτέλεσμα στην παραγωγή αλυσίδων σφαιρίνης, τα σύνδρομα αυτά διακρίνονται σε α- Μεσογειακή αναιμία και β- Μεσογειακή αναιμία. Υπάρχουν και σπανιότερες μορφές οι γ-, δ-, δβ- Θαλασσαιμίες. Η β- Μεσογειακή αναιμία ή νόσος του Cooley ή β- Θαλασσαιμία, είναι συχνότερη και έχει βαρύτερη κλινική εικόνα. Εμφανίζεται ως ετερόζυγη ή ως ομόζυγη μείζων β- Μεσογειακή αναιμία (Κουτελέκος & Χαλιάσος, 2013).

3.1 Ιστορική αναδρομή

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 γενιά σε γενιά. Με τις μετακινήσεις των πληθυσμών η νόσος ξεπέρασε τα όρια της Μεσογείου και συναντάται στις Η.Π.Α. (Κυριακοπούλου, 1997).

Η Μεσογειακή αναιμία παρατηρήθηκε αρχικά από Έλληνες γιατρούς, κυρίως από τον Α. Αραβαντινό, καθηγητή της ειδικής νοσολογίας στο Πανεπιστήμιο Αθηνών. Ο Αραβαντινός ήταν ο πρώτος που το 1911 παρατήρησε σε παιδί ηλικίας 10 μηνών ότι είχε σπληνομεγαλία και πυρετό, στο αίμα πολλά εμπύρνηνα ερυθρά και πολλά με κοκκία. Τα συμπτώματα αυτά τα χαρακτήρισε ως συμπτώματα της νόσου ψευδολεισμανίαση (Κυριακοπούλου, 1997).

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 (Κυριακοπούλου, 1997).

Το 1925 οι Αμερικανοί Cooley και Lee έδωσαν μια μικρή περιγραφή της βαριάς μορφής της νόσου πάνω σε Έλληνες και Ιταλούς μετανάστες στις Η.Π.Α. Τόνισαν με επιτυχία

τυπικούς, κλινικούς και αιματολογικούς χαρακτήρες και τη διαχώρισαν από πολλές παρεμφερείς αναιμίες. Γι αυτό και η βαριά μορφή αυτής της αναιμίας λεγόταν νόσος του Cooley (Κυριακοπούλου, 1997).

Το 1927 ο Cooley, Witner και Lee περιέγραψαν 2 παρόμοιες περιπτώσεις. Ο όρος Μεσογειακή αναιμία ή Θαλασσαιμία προτάθηκε το 1936 για να τονίσει τη συχνότερη εμφάνιση της νόσου στους λαούς της Μεσογείου. Τότε στην Ιταλική λογοτεχνία εμφανίστηκαν βιβλία που περιέγραφαν μια μορφή αιμολυτικού ίκτερου, στην οποία εμφανιζόταν μειωμένη η ωσμωτική αντίσταση των ερυθροκυττάρων και αργότερα αναφέρθηκε ως ασθένεια των Pietti – Greppi – Michelli. Από αυτό οι Ιταλοί συνέδεσαν την αιμόλυση με τις μορφολογικές ανωμαλίες των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η συνεισφορά του Pietti υπήρξε πολύ σημαντική διότι ξεχώρισε τη μειωμένη ωσμωτική αντίσταση των ερυθροκυττάρων από τον αιμολυτικό ίκτερο (Κυριακοπούλου, 1997).

Το 1933 περιγράφεται και στην Ελλάδα από τους Μάκκα, Σπηλιόπουλο, Μητρόπουλο, Ζέρβα και Σπυρόπουλο, το σύνολο περιπτώσεων της αναιμίας του Cooley. Το 1938, ο Καμινόπετρος ανέφερε ότι οι γονείς κάποιου παιδιού που υπέφερε από σοβαρή Θαλασσαιμία είχαν μειωμένη ωσμωτική 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 (Θαλασσαιμία) και οι περιπτώσεις που περιέγραψε ο Wintrobe καθώς και το σύνδρομο Pietti – Greppi – Michelli αντιπροσώπευαν την ετερόζυγη κατάσταση της νόσου (Κυριακοπούλου, 1997).

Επίσης, συνεχείς 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 ωσμωτικής 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. Χωλέμη, Β. Μαλάμου και Φ. Φέσσα (Κυριακοπούλου, 1997).

Ανακεφαλαιώνοντας, από το 1925 μέχρι σήμερα έχουν γίνει αρκετά βήματα προς την κατεύθυνση της μελέτης της νόσου, τα οποία ταξινομούνται σε διάφορες χρονικές περιόδους.

- ❖ Περίοδος 1925-1940: έγιναν οι πρώτες περιγραφές των κλινικών χαρακτηριστικών της νόσου.
- ❖ Περίοδος 1940-1950: αναγνωρίστηκε η γενετική διαταραχή και κατανοήθηκε ο τρόπος της κληρονομικής της μεταβίβασης.
- ❖ Περίοδος 1950-1960: διαπιστώθηκε ότι ο όρος Θαλασσαιμία περιλαμβάνει μια ευρεία ομάδα γενετικών διαταραχών.
- ❖ Περίοδος 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.
- ❖ Περίοδος 1970-1980: τέθηκε σε επιστημονική βάση η κλινική αντιμετώπιση των ασθενών.
- ❖ Από το 1980 και μετά εφαρμόζεται συστηματικά η παροχή κοινωνικής, ψυχολογικής και ανθρωπιστικής βοήθειας των πασχόντων και η επανένταξή τους στο κοινωνικό σύνολο (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

3.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Οι Θαλασσαιμίες είναι από τις πιο κοινές μονογονιδιακές διαταραχές στον κόσμο. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας υπολόγισε πως παγκοσμίως υπάρχουν 270 εκατομμύρια φορείς της Μεσογειακής αναιμίας, εκ των οποίων 80 εκατομμύρια πάσχουν από τη β-Μεσογειακή αναιμία και περίπου 300.000-400.000 πάσχοντα βρέφη γεννιούνται κάθε χρόνο. Επίσης εκτιμάται ότι η Μεσογειακή αναιμία θα λάβει ανησυχητικές διαστάσεις καθώς αναμένονται περίπου 900.000 γεννήσεις ατόμων με κλινικά σημαντική νόσο στα επόμενα 20 χρόνια (Κουτελέκος & Χαλιάσος, 2013· Μπαρτσακούλια, 2013).

Η συχνότητα εμφάνισης της Μεσογειακής αναιμίας είναι αυξημένη στις χώρες της Μεσογείου, της εγγύς και Μέσης Ανατολής, της Ασίας ιδιαίτερα της Νοτιοανατολικής, στον νότιο Ειρηνικό και στη Νότια Κίνα με ποσοστό φορέων που κυμαίνεται από 2-25%. Επίσης εντοπίζεται και στην Αφρική. Η υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης φορέων αναφέρεται στην Κύπρο (14%), στη Σαρδηνία (10,3%) και τη Νοτιοανατολική Ασία (Καττάμης, 2011· Κουτελέκος & Χαλιάσος, 2013).

Υπάρχουν πληθυσμιακές διαφορές στη συχνότητα και βαρύτητα της νόσου. Για παράδειγμα, μεγαλύτερη συχνότητα και βαρύτητα της κλινικής εικόνας της α-Μεσογειακής

αναιμίας συναντάμε σε ασιατικούς πληθυσμούς, ενώ μικρότερη συχνότητα με ηπιότερη βαρύτητα της β- Μεσογειακής αναιμίας στην Αφρική. Η δρεπανοκυτταρική αναιμία φαίνεται να εντοπίζεται εκλεκτικά σε πληθυσμούς της Αφρικής με μικρές εστίες σε χώρες της Μεσογείου και της μέσης Ανατολής, της HbE στην Ασία και της HbC στη Δυτική Αφρική. Επίσης, παρατηρείται απουσία αιμοσφαιρινοπαθειών σε λαούς της Βόρειας, Δυτικής, κεντρικής και Ανατολικής Ευρώπης και της Αυστραλίας (Καττάμης, 2011).

Η β- Μεσογειακή αναιμία είναι συχνή στους Μεσογειακούς λαούς, τους λαούς των Βαλκανίων, της Μέσης και Άπω Ανατολής. Η επικράτηση της κατάστασης των φορέων με φθίνουσα σειρά έχει βρεθεί ότι είναι στη Σαρδηνία (11 με 34%), στο δέλτα του ποταμού Πο κοντά στη Φερράρα (20%) και στη Σικελία (10%). Η β- θαλασσαιμία συναντάται λιγότερο συχνά στις νότιες και δυτικές περιοχές της Αφρικής, Τουρκίας, του Ιράν και της Συρίας. Έχει καταγραφεί σε Ινδούς, Άραβες (κυρίως σε αυτούς που κατάγονται από τη Σαουδική Αραβία), Πακιστανούς. Αν και έχει επίσης βρεθεί σε αυτόχθονες της Νοτιοανατολικής Ασίας και Νότιας Κίνας, η β- Θαλασσαιμία είναι σαφώς λιγότερο κυρίαρχη σε αυτές τις περιοχές από ότι η α- Θαλασσαιμία. Στη Βόρεια Αμερική η θαλασσαιμία έχει σημειωθεί κυρίως σε ανθρώπους Ιταλικής, Ελληνικής και Αφρικανικής καταγωγής (Lee et al., 1993).

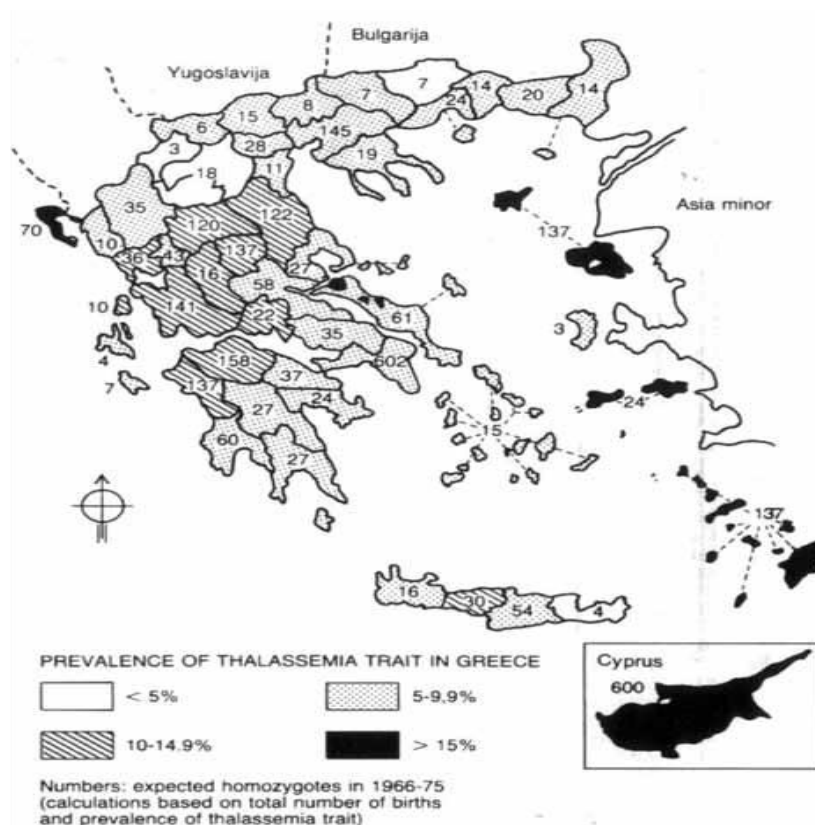
Στην Ελλάδα έχει άνιση κατανομή και η συχνότητα των φορέων κυμαίνεται από 5-20% (μέση συχνότητα 5,5-8%). Ιδιαίτερα βεβαρημένες περιοχές είναι η Ρόδος (20%), η Λέσβος (19%), η Βόρεια Εύβοια (17%) καθώς επίσης η Κέρκυρα, τα Τρίκαλα και η Ηλεία (12-14%). Χαμηλή συχνότητα <5% είναι στη Βόρεια Ελλάδα. Η συχνότητα 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 θαλασσαιμική μετάλλαξη (Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, 1998).

Συγκεκριμένα, οι επιστήμονες πιστεύουν ότι οι άνθρωποι αυτών των περιοχών υποβλήθηκαν σε μια μικρή γενετική ρύθμιση (μετάλλαξη) που τους έδωσε ένα πλεονέκτημα έναντι εκείνων στους οποίους αυτή η ρύθμιση δεν εμφανίστηκε. Αυτή η γενετική μετάλλαξη που επήλθε δεν επέτρεπε στο παράσιτο της ελονοσίας να επιζήσει και να πολλαπλασιάσει. Η μετάλλαξη οδήγησε στην ανήλικη β- Μεσογειακή αναιμία (Αμυριαλάκη και συν., 2009).

Η α- Μεσογειακή αναιμία είναι πολύ συχνή σε άτομα που κατάγονται από τη Νοτιοανατολική Ασία, τη Μεσόγειο και την Αφρική. Η συχνότητα των φορέων ποικίλλει από 10-20% σε περιοχές της υποσαχάριας Αφρικής, >40% σε πληθυσμούς της μέσης Ανατολής και της Ινδίας και φτάνει μέχρι 80% στη βόρεια Παπούα-Νέα Γουινέα και

απομονωμένες ομάδες στην Νοτιοανατολική Ινδία. Στην Ταϊλάνδη έχει καταγραφεί ποσοστό 4.8 με 10%, 18% στους κατοίκους της Σαρδηνίας, 7% στον λαό των Ελληνοκύπριων, ενώ στις ανατολικές οάσεις της Σαουδικής Αραβίας περισσότερο από 50% του πληθυσμού εμφανίζεται να έχει μια κλινικά ήπια μορφή α-θαλασσαιμίας. Στην Ελλάδα 8% του πληθυσμού είναι φορείς α-Μεσογειακής αναιμίας (Lee et al., 1993· Καναβάκης και συν., 2011).

«Στην Ελλάδα ο επιπολασμός των φορέων Μεσογειακής Αναιμίας (ετερόζυγη ή ελάσσονα Θαλασσαιμία) είναι 70 ανά 1.000 άτομα γενικού πληθυσμού ενώ ο επιπολασμός των ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία είναι 4.000 σε πληθυσμό 11 εκατομμυρίων. Η νεογνική νοσηρότητα στην Ελλάδα της ομόζυγης μορφής της Μεσογειακής εκτιμάται σε 120-130 ανά 100.000 γεννήσεις ετησίως. Η ετερόζυγη Μεσογειακή αναιμία έχει επιπολασμό 74 ασθενείς ανά 1.000 κατοίκους (7,4%). Η γεωγραφική κατανομή των ασθενών με Μεσογειακή αναιμία ποικίλλει με συχνότητα εμφάνισης που ανέρχεται έως και 15% στις περιοχές της Θεσσαλίας, της Δυτικής Πελοποννήσου και Δυτικής Ηπείρου εν αντιθέσει με τη Μακεδονία όπου η συχνότητα είναι μειωμένη» (Κουτελέκος & Χαλιάσος, 2013, σ. 107).



Εικόνα 9. Επιδημιολογία ετερόζυγης β-ΜΑ στην Ελλάδα (Οι αριθμοί δηλώνουν τις αναμενόμενες γεννήσεις ομοζυγωτών στη δεκαετία 1964-75 με βάση τον αριθμό γεννήσεων και τη συχνότητα των ετεροζυγωτών στον πληθυσμό κάθε περιοχής (Πηγή: Καττάμης, 2011).

3.3 Κληρονομικότητα της Μεσογειακής αναιμίας

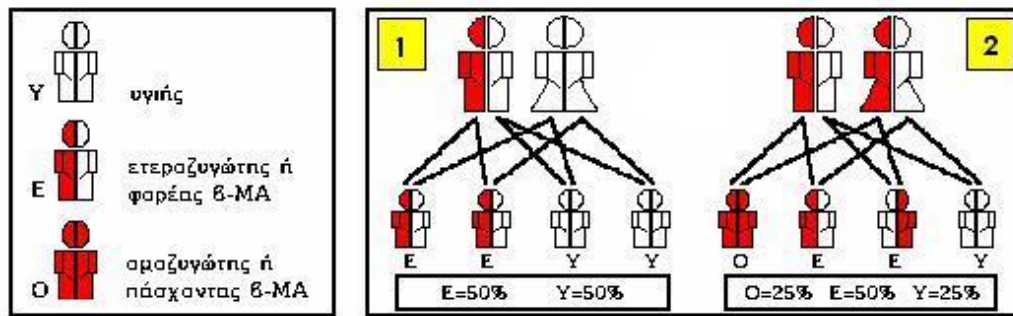
Η Μεσογειακή αναιμία είναι νόσος κληρονομική και μεταβιβάζεται με κληρονομικότητα τύπου Mendel από τους γονείς στα παιδιά. Ως Μεντελικές ορίζονται οι ασθένειες που είναι αποτέλεσμα ενός μοναδικού μεταλλαγμένου γονιδίου, το οποίο επηρεάζει σημαντικά τον φαινότυπο. Τα νοσήματα που ακολουθούν Μεντελική κληρονομικότητα είναι αυτοσωματικά, αν κωδικοποιούνται από γονίδια που βρίσκονται σε ένα από τα 22 ζεύγη αυτοσωματικών, ή μη φυλετικών, χρωμοσωμάτων. Εάν κωδικοποιούνται από ένα μεταλλαγμένο γονίδιο στο X χρωμόσωμα είναι φυλοσύνδετα (Αμυριαλάκη και συν., 2009).

Σύμφωνα με τον Mendel, καθορίζουμε ως επικρατείς τις καταστάσεις εκείνες που εκφράζονται σε ετεροζυγώτες, δηλαδή σε άτομα που έχουν ένα αντίτυπο του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου γονιδίου και ένα αντίτυπο του φυσιολογικού, ενώ υπολειπόμενες εκείνες τις καταστάσεις που εμφανίζονται κλινικά μόνο σε άτομα ομόζυγα για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο ή σε σύνθετους ετεροζυγώτες για δύο διαφορετικά μεταλλαγμένα αλληλόμορφα (δηλαδή που φέρουν μια διπλή δόση του ανώμαλου γονιδίου). Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι έννοιες του επικρατούς και του υπολειπόμενου αναφέρονται σε χαρακτηριστικά ή φαινοτύπους και όχι σε γονίδια (Αμυριαλάκη και συν., 2009).

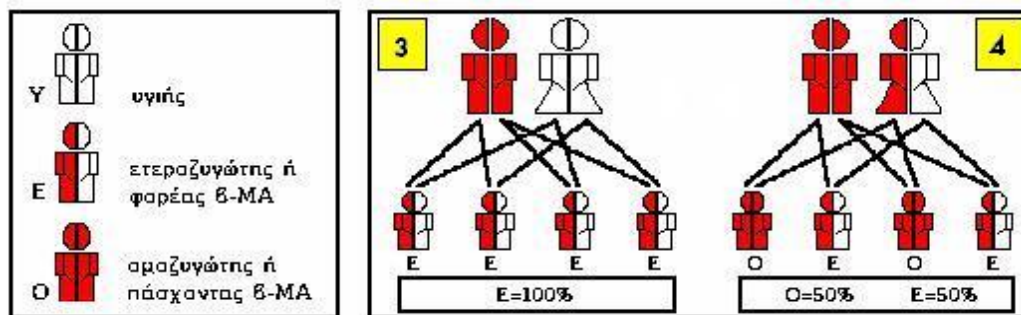
Καταλήγοντας, τόσο η νόσος της β- Μεσογειακή αναιμίας όσο και της α- Μεσογειακής αναιμίας κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο, δηλαδή χαρακτηρίζεται από κλινικές εκδηλώσεις μόνο σε ομόζυγα για το μεταλλαγμένο γονίδιο άτομα ή σε σύνθετους ετεροζυγώτες για δύο διαφορετικά μεταλλαγμένα αλληλόμορφα στον ίδιο γενετικό τόπο. Ο χαρακτηριστικός τρόπος μεταβίβασης στο γενεαλογικό δέντρο είναι οριζόντιος μάλλον παρά κάθετος, έτσι ώστε τα προσβεβλημένα άτομα τείνουν να περιορίζονται σε ένα μέρος μόνο της οικογένειας και η ασθένεια δεν εμφανίζεται σε πολλαπλές γενεές. Τα άρρενα και τα θήλεα άτομα προσβάλλονται με ίδια συχνότητα (Αμυριαλάκη και συν., 2009).

Η συνήθης σύζευξη είναι εκείνη μεταξύ δύο ατόμων που είναι κλινικά υγιή αλλά ετεροζυγώτες για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Η πιθανότητα κάθε απόγονος να είναι ομοζυγώτης για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο και συνεπώς ασθενής είναι 1 στις 4, (25%). Επίσης, 1 στις 4 είναι και η πιθανότητα ο απόγονος να είναι ομοζυγώτης για το φυσιολογικό αλληλόμορφο και κλινικά φυσιολογικός. Τέλος, η πιθανότητα να είναι ετεροζυγώτης για το μεταλλαγμένο και το φυσιολογικό αλληλόμορφο και κατά συνέπεια κλινικά φυσιολογικός όπως οι γονείς του είναι 2 στις 4, (50%) (Αμυριαλάκη και συν., 2009).

Στην συνέχεια ακολουθούν διαγράμματα με τις πιθανές συζεύξεις γονέων και τις πιθανότητες που έχουν τα παιδιά τους να είναι ομόζυγα για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο, ετερόζυγα για το μεταλλαγμένο και το φυσιολογικό αλληλόμορφο ή τέλος ομόζυγα για το φυσιολογικό αλληλόμορφο (Αμυριαλάκη και συν., 2009).



Εικόνα 10. Πιθανές συζεύξεις γονέων και οι αντίστοιχες πιθανότητες (Πηγή: Αμυριαλάκη και συν., 2009).



Εικόνα 11. Πιθανές συζεύξεις γονέων και οι αντίστοιχες πιθανότητες (Πηγή: Αμυριαλάκη, και συν., 2009).

Όπως φαίνεται στην πρώτη περίπτωση (Εικ.10), η σύζευξη γίνεται μεταξύ ενός ετεροζυγώτη (φορέα) β- Μεσογειακής αναιμίας και ενός υγιούς ατόμου. Οι πιθανότητες είναι 2 στα 4 παιδιά να είναι φορείς της νόσου και 2 στα 4 παιδιά να είναι υγιή. Άρα 50% φορείς και 50% υγιείς. Στην δεύτερη περίπτωση (Εικ.10), η σύζευξη γίνεται μεταξύ δύο φορέων β- Μεσογειακής αναιμίας. Οι πιθανότητες είναι 2 στα 4 παιδιά να είναι φορείς, 1 στα 4 παιδιά θα είναι υγιές και τέλος 1 στα 4 παιδιά θα νοσήσει (ομοζυγώτης). Άρα 25% ασθενής, 50% φορείς και 25% υγιής.

Στην τρίτη περίπτωση (Εικ.11) η σύζευξη γίνεται μεταξύ ενός ασθενούς με β- Μεσογειακή αναιμία και ενός υγιούς ατόμου. Οι πιθανότητες είναι 4 στα 4 παιδιά να είναι

φορείς (100% φορείς). Στην τελευταία περίπτωση (Εικ.11) η σύζευξη γίνεται μεταξύ ενός ασθενούς με β- Μεσογειακή αναιμία και ενός φορέα β- Μεσογειακής αναιμίας. Οι πιθανότητες είναι 2 στα 4 παιδιά να είναι φορείς και 2 στα 4 παιδιά να είναι ασθενείς. Άρα 50% ασθενείς, 50% φορείς.

3.4 Ταξινόμηση Μεσογειακής αναιμίας

Οι Θαλασσαιμίες, ανάλογα με την σφαιρινική αλυσίδα της οποίας η σύνθεση καταστέλλεται, ταξινομούνται στους τύπους α, β, γ, δβ και γδβ. Έχει επίσης βρεθεί, ότι η γνωστή ως Hb Lepore διαταραχή της αιμοσφαιρίνης, είναι ο τύπος δβ- Θαλασσαιμίας που προκύπτει από τη σύντηξη του γονιδίου δ με το β, με επακόλουθο την εμφάνιση μικτού γονιδίου. Επίσης, 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 (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Είναι επίσης χρήσιμο, όταν αναφερόμαστε σε κάποιο θαλασσαιμικό σύνδρομο, να φαίνεται η πλήρης ή μερική έλλειψη της αλυσίδας, γι' αυτό έχει επικρατήσει να χρησιμοποιούμε π.χ. την ένδειξη β⁰- θαλασσαιμία για να δηλώσουμε την πλήρη έλλειψη της β αλυσίδας, ή την β⁺ θαλασσαιμία για τη μερική ελάττωσή της (Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, 1998).

Σύνδρομο Μεσογειακής Αναιμίας

➤ β- Μεσογειακή Αναιμία:

- β⁺ Μεσογειακή αναιμία (μειωμένη σύνθεση β αλύσων).
- β⁰ Μεσογειακή αναιμία (πλήρης απουσία σύνθεσης β αλύσων).
- δβ 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 (μείωση ή απουσία δ και β αλύσων και αυξημένη σύνθεση αιμοσφαιρίνης F) (Μελέτης, 1998).

➤ α- Μεσογειακή Αναιμία:

- Σιωπηλός φορέας, ετερόζυγη α2-μεσογειακή αναιμία (παρόντες 3 γόννοι α αλύσων, -α/αα).
- Φορέας α-μεσογειακής αναιμίας, ετερόζυγη α1—μεσογειακή αναιμία, ομόζυγη α2-μεσογειακή αναιμία (παρόντες δύο γόννοι α-αλύσων -α/-α ή -/αα).
- Αιμοσφαιρινοπάθεια H (παρόν ένας γόννος α-αλύσων, -α/-).
- Εμβρυϊκός ύδρωψ (απουσία α-γόννων, -/-).
- Αιμοσφαιρινοπάθεια Constant Spring (επιμήκυνση α-αλύσων, αcs) (Μελέτης, 1998).

3.5 Εργαστηριακή διερεύνηση 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. Στις μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών αιμοσφαιρίων περιλαμβάνονται τα εμπύρνηνα ερυθροκύτταρα, η μικροκυττάρωση, η υποχρωμία, η ανισοκυττάρωση, η ποικιλοκυττάρωση, η βασεόφιλη στίξη και η στοχοκυττάρωση. Μετά από χρώση με στίλβον του κρεζυλίου ανευρίσκονται ενδοερυθροκυτταρικά έγκλειστα (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

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 σημαντικός 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 HbF καθώς και ο σίδηρος ορού και οι σιδηραποθήκες. Κάτι τέτοιο συγκαλύπτει τη διάγνωση της ετερόζυγης β- θαλασσαιμίας και της νόσου HbH αντίστοιχα. Ακόμα, δυσχεραίνει την ανίχνευση των εγκλείστων στα ερυθροκύτταρα. Γι αυτό τον λόγο θα πρέπει πρώτα να αναπληρώνονται οι αποθήκες του σιδήρου και στη συνέχεια να

εφαρμόζεται ο διαγνωστικός έλεγχος της θαλασσαιμίας (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

3.6 Α- Μεσογειακή αναιμία

Η α- Μεσογειακή αναιμία είναι κληρονομική πάθηση που χαρακτηρίζεται από μειωμένη παραγωγή των α αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Οι α αλυσίδες αποτελούν το απαραίτητο συστατικό όλων των αιμοσφαιρινών από την 6^η εβδομάδα της κύησης έως την ενήλικη ζωή, με αποτέλεσμα η ανεπάρκειά τους, εφ' όσον είναι σημαντική, να εκδηλώνεται τόσο στο έμβρυο όσο και στον ενήλικα. Το κλινικό φάσμα της α- Μεσογειακής αναιμίας είναι ιδιαίτερα ευρύ και κυμαίνεται από ασυμπτωματική έως βαρύτερη συνδρομή που είναι ασύμβατη με τη ζωή και προκαλεί ενδομήτριο θάνατο (Καναβάκης και συν., 2011).

Έχουν περιγραφεί παγκοσμίως, περισσότερες από 80 διαφορετικές μεταλλάξεις οι οποίες προκαλούν την α- Μεσογειακή αναιμία. Η πλειοψηφία των διαταραχών αυτών είναι ελλείμματα τα οποία απομακρύνουν ολόκληρο ή τμήμα του συμπλέγματος των α γονιδίων. Πιο σπάνιες είναι οι σημειακές μεταλλάξεις ή τα μικρά ελλείμματα μέσα στα δύο α γονίδια αιμοσφαιρίνης. Οι μεταλλάξεις που προκαλούν μικρή απώλεια στη σύνθεση των α αλυσίδων από το παθολογικό χρωμόσωμα είναι γνωστές ως μεταλλάξεις α⁺, ενώ εκείνες που προκαλούν ολοκληρωτική απώλεια είναι γνωστές ως μεταλλάξεις α⁰. Χρησιμοποιείται συγκεκριμένος τρόπος για το συμβολισμό των διαφόρων τύπων μεταλλάξεων. Ο συμβολισμός «αα» αντιπροσωπεύει ένα φυσιολογικό αλληλόμορφο με δύο α γονίδια. Ο συμβολισμός «-α» αντιπροσωπεύει έλλειμμα ενός α γονιδίου και ο συμβολισμός «--» υποδεικνύει έλλειμμα και των δύο α γονιδίων από το ίδιο αλληλόμορφο κ.λπ. (Traeger-Συνοδινού και συν., 2011).

Η σύνθεση των α αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης ελέγχεται από την παρουσία δύο α γονιδίων που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 16. Έτσι, κάθε φυσιολογικό άτομο κληρονομεί τέσσερα 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 (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Όταν υπάρχει διαγραφή ενός μόνο γονιδίου α-σφαιρίνης το άτομο είναι σιωπηλός φορέας, μια κατάσταση ιδιαίτερα συχνή παγκοσμίως. Αν απαλειφθούν δύο γονίδια μπορεί να υπάρχει ήπια υπόχρωμη αναιμία. Έλλειψη ή βλάβη τριών α γονιδίων έχει ως αποτέλεσμα την αιμοσφαιρινοπάθεια Η, μια κατάσταση που χαρακτηρίζεται από μέτρια αιμολυτική αναιμία

και σπληνομεγαλία. Άλλη ενδιαφέρουσα δομική παραλλαγή αποτελεί η αιμοσφαιρινοπάθεια Hb Constant Spring, η οποία οφείλεται σε επιμήκυνση των α-σφαιρινικών αλυσίδων με συνέπεια μη αποτελεσματική σύνθεση αιμοσφαιρίνης. Η μετάλλαξη αρχικά παρατηρήθηκε στην Ασία. Συνύπαρξη αιμοσφαιρίνης Constant Spring και έλλειψη δύο α γονιδίων έχει ως αποτέλεσμα αιμοσφαιρινοπάθεια Η με βαριές κλινικές εκδηλώσεις. Αν απαλειφθούν και τα τέσσερα γονίδια α-σφαιρίνης το βρέφος είναι θνησιγενές (εμβρυϊκός ύδρωψ). Είναι η βαρύτερη κλινική εκδήλωση της α- Θαλασσαιμίας και είναι ασύμβατη με τη ζωή (Κωστάρα, 2007· Κουτελέκος & Χαλιάσος, 2013).

3.6.1 Κλινικά σύνδρομα α- Μεσογειακής αναιμίας

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, τα κλινικά σύνδρομα που μπορεί να δημιουργηθούν είναι τέσσερα, ανάλογα με το αν υπάρχει μετάλλαξη στο ένα, στα δύο, στα τρία ή τέλος και στα τέσσερα α γονίδια, (συνεπώς απενεργοποιούνται ή λείπουν ένα, δύο, τρία ή τέσσερα γονίδια) (Καναβάκης και συν., 2011). Έτσι έχουμε:

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

Καλείται και μείζων α- Μεσογειακή αναιμία. Είναι η βαρύτερη μορφή α- Μεσογειακής αναιμίας και χαρακτηρίζεται από εμβρυϊκή ερυθροβλάστωση. Τα έμβρυα γεννιούνται νεκρά ή πεθαίνουν εντός λεπτών από τη γέννηση, είναι πολύ ωχρά και η τιμή της αιμοσφαιρίνης τους κυμαίνεται γύρω στα 6 g/dL. Ο μυελός εμφανίζει υπερπλασία της ερυθράς σειράς. Ηπατομεγαλία είναι πολύ έκδηλη σε σύγκριση με τη σπληνομεγαλία. Στο περιφερικό αίμα υπάρχει έντονη ερυθροβλασταίμια και δικτυοερυθροκυττάρωση μέχρι 60% (Γαρδίκας, 2000).

Ηλεκτροφορητικά 70-80% της αιμοσφαιρίνης είναι Hb Bart's (γ_4), ταχεία αιμοσφαιρίνη που κινείται πριν από την HbA και πήρε το όνομα της από το νοσοκομείο Saint Bartholomew's Hospital του Λονδίνου όπου αποκαλύφθηκε αρχικά. Υπάρχουν μικρές ποσότητες HbH και πλήρης έλλειψη HbA, HbA₂ και HbF. Στα έμβρυα αυτά καμία σύνθεση α-αλυσίδας δε γίνεται, γι αυτό και η HbF ($\alpha_2\gamma_2$) λείπει τελείως (Γαρδίκας, 2000).

Η περίσσεια γ αλυσίδων έχει ως αποτέλεσμα το σχηματισμό των γ τετραμερών, δηλαδή της Hb Bart's. Τα ερυθροκύτταρα που περιέχουν την Hb Bart's αιμολύονται υπέρμετρα. Εξάλλου, η Hb Bart's έχει παθολογικά αυξημένη ικανότητα δέσμευσης του οξυγόνου το οποίο δεν απελευθερώνει στους ιστούς, γι αυτό τα έμβρυα πεθαίνουν είτε ενδομητρίως είτε μετά τη γέννηση. Στα έμβρυα διαπιστώνεται γενικευμένο οίδημα άγνωστης παθογένειας (εμβρυοπλακουντιακός ύδρωπας) (Φερτάκης, 1991· Γαρδίκας, 2000).

2. Αιμοσφαιρινοπάθεια Η (-/-α)

Η αιμοσφαιρινοπάθεια Η είναι η πιο σοβαρή μορφή της α- Μεσογειακής αναιμίας που είναι συμβατή με την ζωή. Χαρακτηρίζεται ως ενδιάμεση μορφή α- θαλασσαιμίας και οφείλεται σε συνδυασμό μεταλλάξεων που έχουν σαν αποτέλεσμα τη μείωση της παραγωγής των α αλυσίδων στο περίπου 25% της φυσιολογικής (προκύπτει από τη διαγραφή των τριών α γονιδίων). Η μείωση της σύνθεσης των α αλυσίδων και η σχετική περίσσεια των β, 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 (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003· Καναβάκης και συν., 2011).

Αιματολογικά βρίσκονται:

- Οι μορφολογικές θαλασσαιμικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων, δηλαδή υποχρωμία, μικροκυττάρωση, ανισοποικιλοκυττάρωση, αυξημένα δικτυοερυθροκύτταρα (Καναβάκης και συν., 2011).
- Με επώαση σε στίλβον κυανό του κρεζυλίου βρίσκονται μέσα στα ερυθροκύτταρα έγκλειστα που αποτελούνται από HbH (Γαρδίκας, 2000).
- Ηλεκτροφορητικά βρίσκεται:
 - HbH (που κινείται ταχέως πριν από την HbA), σε ποσοστό 5-25% ικανού κλάσματος Hb Bart's.
 - Η ποσότητα της HbA₂ είναι συνήθως μειωμένη.
 - Η ύπαρξη ικανού κλάσματος HbA ($\alpha_2\beta_2$) και HbA₂ ($\alpha_2\delta_2$) αποδεικνύει ότι η σύνθεση της αλυσίδας α είναι μειωμένη αλλά όχι καταργημένη (Γαρδίκας, 2000).

Κατά τη γέννηση τα νεογέννητα έχουν Hb Bart's γύρω στο 25% και ελάχιστη ποσότητα HbH. Βαθμιαία η HbH αντικαθιστά την Hb Bart's, αν και μικρές ποσότητές της παραμένουν (Γαρδίκας, 2000).

Κλινικές εκδηλώσεις:

- Αναιμία από ήπια έως αναιμία που να απαιτεί επείγουσα μετάγγιση, όπως κατά τη διάρκεια λοιμώξεων ή εγκυμοσύνης.
- Ίκτερος, σπληνομεγαλία, χολολιθίαση.
- Υπερφόρτωση με σίδηρο στους ενήλικες σαν απότοκος μεταγγίσεων.
- Καθυστέρηση ανάπτυξης στα παιδιά.
- Σπάνια εκδηλώνεται σαν εμβρυικός ύδρωπας (Καναβάκης και συν., 2011).

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

Υπάρχουν δύο γονοτυπικοί τύποι της νόσου που και οι δύο συνδέονται με μειωμένη σύνθεση της α αλυσίδας. Καμιά κατάσταση δεν προκαλεί κλινικά εμφανή νόσο (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Η έλλειψη δύο α γονιδίων από το ίδιο χρωμόσωμα ονομάζεται φορέας α- Θαλασσαιμίας ή ετερόζυγος α- Θαλασσαιμία-1 ή βαριά ετερόζυγος α- Μεσογειακή αναιμία (ετερόζυγη α1-Μεσογειακή αναιμία). Το άτομο είναι ασυμπτωματικό αλλά συνήθως εμφανίζει μια ήπια υπόχρωμη, μικροκυτταρική αναιμία. Συχνά υπάρχει ελαφρά ελάττωση της τιμής της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Ο MCV και η MCH είναι αξιολογικά ελαττωμένα. Η HbA₂ είναι σαφώς ελαττωμένη. Αποκάλυψη αυξημένης ποσότητας Hb Bart's στο νεογέννητο είναι χαρακτηριστική. Εξάλλου η ραδιοϊσοτοπική μελέτη της σύγκρισης της σύνθεσης α και β αλυσίδων δίνει χαρακτηριστικά αποτελέσματα (Γαρδίκας, 2000· Καναβάκης και συν., 2011).

Η απώλεια ή αδρανοποίηση ενός από τα τέσσερα α γονίδια δε συνοδεύεται από αιματολογικές διαταραχές και ονομάζεται σιωπηλός φορέας α- Μεσογειακής αναιμίας ή ετερόζυγος α- Θαλασσαιμία-2 ή ήπια ετερόζυγος α- Μεσογειακή αναιμία (ετερόζυγη α2-Μεσογειακή αναιμία). Το στίγμα αυτό είναι βωβό χωρίς καμία κλινική ή αιματολογική ανωμαλία. Η πρώτη ένδειξη της ύπαρξής του προήλθε από την παρατήρηση ότι σε περιπτώσεις αιμοσφαιρινοπάθειας H, ενώ ο ένας από τους γονείς έχει όλους τους χαρακτήρες του α- θαλασσαιμικού στίγματος, ο άλλος έχει φυσιολογικά ερυθροκύτταρα και δεν είναι αναιμικός (Γαρδίκας, 2000· Καναβάκης και συν., 2011).

Εργαστηριακά ευρήματα: Είναι ίδια και για τους δύο γονότυπους. Τα ερυθροκύτταρα είναι μικροκυτταρικά και ελαφρώς υπόχρωμα, με μειωμένο MCV (78-82 fl), μειωμένη MCH (25-26 pg) και φυσιολογική ή ελαφρώς μειωμένη MCHC. Στοχοκυττάρωση και

ποικιλοκυττάρωση διαπιστώνονται συχνά ενώ η αιμοσφαιρίνη και ο αιματοκρίτης κυμαίνονται στα κατώτερα φυσιολογικά όρια, αν και μερικές φορές 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 την βιοσύνθεση της αιμοσφαιρίνης και ακόμη ακριβέστερα, με τις τεχνικές της μοριακής βιολογίας, που προσδιορίζουν και τον τύπο της διαταραχής (ετερόζυγη ή ομόζυγη α-θαλασσαιμία). Διαγνωστικά είναι επίσης χρήσιμη 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 (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Πίνακας 2. Γονότυποι της α- Μεσογειακής αναιμίας (Πηγή: Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

ΓΟΝΟΤΥΠΟΣ	ΓΟΝΟΤΥΠΙΚΗ ΠΕΡΙΓΡΑΦΗ	ΔΙΑΤΑΡΑΧΗ
--/--	Ομόζυγη α ⁰ θαλασσαιμία	Εμβρυικός 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 α	Φυσιολογικός	Καμιά

3.6.2 Διάγνωση α- Μεσογειακής αναιμίας

Η διάγνωση γίνεται με ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης και με αναζήτηση κυτταρικών εγκλείστων. Τα εγκλείστα είναι ιζήματα αιμοσφαιρίνης που σχηματίζονται μετά από προσθήκη κάποιας χρωστικής, άρα ισχύει για ασταθή μόρια αιμοσφαιρίνης. Η μέθοδος αυτή είναι πολύ χρήσιμη για την ανίχνευση τη α₁- Μεσογειακής αναιμίας όπως και της αιμοσφαιρινοπάθειας H. Στην περίπτωση της α₂ -Μεσογειακής αναιμίας, η μέθοδος δε θέτει διάγνωση και γίνεται κυρίως με βιοσύνθεση αιμοσφαιρίνης (Κωστάρα, 2007).

Επίσης στην περίπτωση της α_1 - Μεσογειακής αναιμίας, η HbA₂ είναι ελαττωμένη και αυτό χρησιμοποιείται σαν διαφοροδιαγνωστικό κριτήριο της νόσου από την ετερόζυγη β -Θαλασσαιμία όπου η HbA₂ είναι αυξημένη. Περαιτέρω στοιχεία για την διαφοροδιάγνωση παρέχουν οι μέθοδοι της αναζήτησης ενδοκυτταρικών εγκλείστων, της βιοσύνθεσης της αιμοσφαιρίνης αλλά και της ανίχνευσης ανωμαλιών στο DNA (Κωστάρα, 2007).

3.6.3 Θεραπεία α - Μεσογειακής αναιμίας

Στο α θαλασσαιμικό στίγμα, τίποτα δεν απαιτείται, εκτός από την αποφυγή της χορήγησης σιδήρου. Οι γυναίκες φορείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης τους για ενδεχόμενη μεγάλη πτώση του αιματοκρίτη (Φερτάκης, 1991· Γαρδίκας, 2000).

Στη μείζονα α Θαλασσαιμία περιοριζόμαστε σε γενετική μόνο καθοδήγηση. Παράταση ζωής με αφαιμαξομεταγγίσεις σημαίνει απλά παράταση του μαρτυρίου του νεογέννητου (Γαρδίκας, 2000).

Σε αιμοσφαιρινοπάθεια H, οι περισσότεροι ασθενείς δεν απαιτούν καμία θεραπεία. Μερικές φορές η τιμή της Hb και του Ht συμπίπτει αξιολογικά, όπως σε λοιμώξεις, οπότε πρέπει να χορηγούνται μεταγγίσεις αλλά με τη μεγαλύτερη δυνατή φειδώ για αποφυγή αιμοσιδήρωσης. Για την αντιμετώπιση ή την καθυστέρηση της αιμοσιδήρωσης χορηγείται δεσφερριόξαμίνη σε συνεχή υποδόρια έγχυση με τη βοήθεια ειδικής συσκευής. Χορηγείται φυλλικό οξύ και σε επιλεγμένες περιπτώσεις, κυρίως όταν η σπληνομεγαλία δημιουργεί φαινόμενα υπερσπληνισμού οπότε και αυξάνουν οι ανάγκες σε μεταγγίσεις, ενδείκνυται σπληνεκτομή. Η εγχείρηση αυτή αποφεύγεται πριν από την ηλικία των 5 ετών, λόγω του κινδύνου σηψαιμίας. Αυτή δίνει καλύτερα αποτελέσματα από ότι στη β - Μεσογειακή αναιμία, γιατί στην αιμοσφαιρινοπάθεια H η αναιμία οφείλεται κατά ένα μέρος στην καταστροφή των ερυθροκυττάρων στον σπλήνα, τα οποία έχουν καταστεί δύσκαμπτα από την καθιζάνουσα HbH (Φερτάκης, 1991· Γαρδίκας, 2000).

3.7 B- Μεσογειακή αναιμία

Η β - Μεσογειακή αναιμία αποτελεί τη συχνότερη μορφή και έχει τη βαρύτερη κλινική εικόνα. Χαρακτηρίζεται 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 δύο γονίδια οδηγεί σε

αναστολή της έκφρασής του και τη δημιουργία ετερόζυγης β- Μεσογειακής αναιμίας, γνωστής και ως Μεσογειακό στίγμα. Αν κάποιος κληρονομήσει από τους γονείς του 2 ελαττωματικά γονίδια εμφανίζει την ομόζυγο μορφή της β- Μεσογειακής αναιμίας (αναιμία Cooley ή μείζων β- Μεσογειακή αναιμία). Σε όλες τις μορφές της β- Μεσογειακής αναιμίας παρατηρείται ελάττωση της παραγωγής των β-αλυσίδων και περίσσεια των α με αποτέλεσμα αναποτελεσματική ερυθροποίηση και αιμόλυση (Κωστάρα, 2007· Κουτελέκος & Χαλιάσος, 2013).

Περισσότερες από 200 μεταλλάξεις έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα ότι επηρεάζουν την έκφραση των β γονιδίων της αιμοσφαιρίνης. Σε αντίθεση με την α- Μεσογειακή αναιμία, η πλειοψηφία των μεταλλάξεων αυτών είναι σημειακές νουκλεοτιδικές αλλαγές, για παράδειγμα αντικαταστάσεις μιας βάσης, ελλείμματα ή ενθέσεις λίγων νουκλεοτιδίων (Traeger-Συνοδινού και συν., 2011).

Οι μεταλλάξεις οι οποίες περιορίζουν τη σύνθεση των β αλυσίδων αιμοσφαιρίνης είναι γνωστές ως μεταλλάξεις β⁺ Μεσογειακής αναιμίας, ενώ αυτές που καταργούν ολοκληρωτικά τη σύνθεσή τους χαρακτηρίζονται ως μεταλλάξεις β⁰ Μεσογειακής αναιμίας. Κάποιες επιτρέπουν σε ένα μεγάλο βαθμό τη σύνθεση των β αλυσίδων και είναι γνωστές ως μεταλλάξεις β⁺. Οι περισσότερες μεταλλάξεις β⁰ και β⁺ έχουν επίπτωση στον αιματολογικό φαινότυπο, όπως αύξηση του αριθμού των ερυθροκυττάρων με μειωμένο μέσο όγκο και αιμοσφαιρίνη ανά κύτταρο καθώς και χαρακτηριστική αύξηση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης A₂ περίπου 4-6% (Traeger-Συνοδινού και συν., 2011).

Παρόλα αυτά υπάρχουν εξαιρέσεις του φαινότυπου αυτού, όπως στις περιπτώσεις των «σιωπηρών φορέων» με φυσιολογικό ή σχεδόν φυσιολογικό φαινότυπο ή φορείς με μειωμένο MCV και MCH, άλλες φορές με φυσιολογικά επίπεδα HbA₂ ή συχνά με αυξημένα επίπεδα HbA₂. Ορισμένοι φορείς συγκεκριμένων μεταλλάξεων β- Μεσογειακής αναιμίας έχουν ελαφρώς αυξημένα επίπεδα HbF και οι φορείς δβ- Μεσογειακής αναιμίας συνήθως έχουν ελαφρώς μειωμένους ερυθροκυτταρικούς δείκτες με αξιοσημείωτη αύξηση της HbF και φυσιολογικά ή ελαφρώς μειωμένα επίπεδα HbA₂ (Traeger-Συνοδινού και συν., 2011).

Οι σημειακές μεταλλάξεις που ευθύνονται για την β- Μεσογειακή αναιμία, ομαδοποιούνται με βάση το μηχανισμό που τροποποιούν τη σύνθεση των β αλυσίδων, δηλαδή τη μεταγραφή, την επεξεργασία, ή τη μετάφραση του RNA (Traeger-Συνοδινού και συν., 2011).

Υπάρχουν κάποιες σπάνιες μορφές β- Μεσογειακής αναιμίας που κληρονομούνται με επικρατητικό τρόπο. Σε αυτόν τον τύπο κληρονομικότητας ένα και μόνο παθολογικό αλληλόμορφο προκαλεί την κλινική εκδήλωση της νόσου. Οι ετεροζυγώτες αυτοί έχουν κλινικά και αιματολογικά χαρακτηριστικά ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας και εμφανίζουν συχνά έγκλειστα στα πρόδρομα ερυθροκύτταρα και αιμόλυση στο περιφερικό αίμα. Έχουν αναφερθεί περισσότερα από 30 τέτοια αλληλόμορφα β- Μεσογειακής αναιμίας. Στα αλληλόμορφα αυτά περιλαμβάνονται ένα πλήθος μοριακών βλαβών από παρερμηνεύσιμες μεταλλάξεις έως δημιουργία «κολοβών» β-αλυσίδων, σαν αποτέλεσμα μη νοηματικών μεταλλάξεων. Η νουκλεοτιδική αλλαγή που εντοπίζεται σε όλες τις περιπτώσεις προκαλεί σύνθεση ιδιαίτερα ασταθών β-αλυσίδων οι οποίες είναι συνήθως ανιχνεύσιμες σε πρωτεϊνικό επίπεδο και η ύπαρξή τους εντοπίζεται μόνο στο DNA. Η κλινική βαρύτητα αυτής της μορφής β- Μεσογειακής αναιμίας εξαρτάται από την αστάθεια των παθολογικών β-αλυσίδων αιμοσφαιρίνης (Traeger-Συνοδινού και συν., 2011).

3.7.1 Παθοφυσιολογία β- Μεσογειακής αναιμίας

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 HbA₂ (α₂δ₂) ή της HbF (α₂γ₂) και το υπόλοιπο υφίσταται πρωτεολυτική διάσπαση ή καθιζάνει υπό μορφή εγκλειστών σωματίων (Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, 1998).

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 εγκλειστών 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 (αιμοκυτοβλαστώματα) κυρίως στο θώρακα και παρασπονδυλικά (κίνδυνος πίεσης νωτιαίου μυελού) (Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, 1998).

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 αιμοποίηση 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 (Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, 1998).

3.7.2 Ταξινόμηση β- Μεσογειακής αναιμίας

Από κλινική άποψη η β- Μεσογειακή αναιμία διακρίνεται σε 3 κλινικούς τύπους, καθένας από τους οποίους περιλαμβάνει αρκετούς γονότυπους. Ο πιο σοβαρός κλινικός τύπος είναι η ομόζυγη ή μείζων β- Μεσογειακή αναιμία ή μείζων Θαλασσαιμία (thalassemia major) ή νόσος του Cooley, στην οποία υπάρχει σοβαρή αναιμία συνοδευόμενη από υπερσιδήρωση. Ο επόμενος σε βαρύτητα κλινικός τύπος είναι η ενδιάμεση Θαλασσαιμία με μέτρια αναιμία (thalassemia intermedia) και ακολουθεί η ετερόζυγη β- Θαλασσαιμία ή φορέας/στίγμα Θαλασσαιμίας ή ελάσσων θαλασσαιμία (thalassemia minor), ένας ασυμπτωματικός τύπος ο οποίος ενίοτε μπορεί να συνοδεύεται από ήπια αναιμία. Επίσης, υπάρχει και η ελάχιστη Θαλασσαιμία (thalassemia minima) η οποία είναι ασυμπτωματική και χωρίς ανιχνεύσιμα εργαστηριακά ευρήματα στις εξετάσεις ρουτίνας (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Σύνδρομο β- Μεσογειακής Αναιμίας

- *Ασυμπτωματική β- Μεσογειακή αναιμία*
 - *Ετερόζυγη β⁰- Μεσογειακή αναιμία*
 - *Ετερόζυγη β⁺- Μεσογειακή αναιμία*
 - *Ετερόζυγη (δβ)⁰- Μεσογειακή αναιμία*
 - *Ετερόζυγη (δβ)- crossover*

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

➤ *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:

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

$\beta^0/\beta^{\text{σιωπηλός}}$

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

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

$\beta^{+}/\beta^{\text{σιωπηλός}}$

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 με ποσοστό 100% στην ομόζυγη $(\delta\beta)^0$ και μόνο μικρό ποσοστό όταν υπάρχει $\beta^{\text{σιωπηλός}}$ γόνος.

➤ *Μείζων β-μεσογειακή αναιμία*

- Ομόζυγη β^0 - μεσογειακή αναιμία
- Ομόζυγη β^{+} - μεσογειακή αναιμία
- Ομόζυγη $\delta\beta$ – crossover (αιμοσφαιρίνη Lepore) (Κωστάρα, 2007, σ. 99-100).

3.8 Ενδιάμεση θαλασσαιμία (thalassemia intermedia)

Αρκετά χρόνια μετά την πρώτη περιγραφή της Μεσογειακής αναιμίας από τον Cooley, ο Sturgeon περιέγραψε ένα μικρό αριθμό ασθενών με κλινικά χαρακτηριστικά πολύ ήπια για να χαρακτηρίσουν ασθενείς με μείζονα Μεσογειακή αναιμία αλλά και αρκετά σοβαρά για να χαρακτηρίσουν φορείς της νόσου. Πρότεινε τότε τον όρο «ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία»

για να χαρακτηρίσει τους ασθενείς αυτούς. Η ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία (EMA) είναι ένας κλινικός ορισμός που καθορίζει την ενδιάμεσης βαρύτητας μορφή της Μεσογειακής αναιμίας. Παρουσιάζει ένα ευρύ κλινικό φάσμα, το οποίο κινείται ανάμεσα στην ασυμπτωματική φορεία και τη μεταγγισιοεξαρτώμενη μείζονα Μεσογειακή αναιμία (Καττάμης και συν., 2011).

3.8.1 Γονότυπος-φαινότυπος

Η εκδήλωση της ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ανισορροπία παραγωγής μεταξύ των α και β -αλυσίδων. Σε καταστάσεις δηλαδή που θα έπρεπε να εκδηλώνονται ως μείζονα Μεσογειακή αναιμία, οποιοσδήποτε παράγοντας σχετίζεται με μείωση αυτής της ανισότητας οδηγεί σε εκδήλωση ηπιότερης κλινικής εικόνας. Αντίστοιχα, παράγοντες που επιδεινώνουν την ανισορροπία, μπορούν να μετατρέψουν μία συνήθως ασυμπτωματική κατάσταση ετεροζυγωτίας σε κλινικά σημαντική ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία (Καττάμης και συν., 2011).

Οι περισσότεροι ασθενείς με β - ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία είναι ομοζυγώτες ή διπλοί ετεροζυγώτες μεταλλάξεων του β -γονιδίου, δηλαδή φέρουν βλάβη και στα δύο β -γονίδια που ευθύνονται για την παραγωγή των β -αλυσίδων. Τα ήπια κλινικά χαρακτηριστικά των ασθενών με β - ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία σχετίζονται με διάφορους μηχανισμούς, όπως κληρονόμηση μίας τουλάχιστον σιωπηλής ή ήπιας μετάλλαξης, συγκληρονόμηση ομόζυγης β - Μεσογειακής αναιμίας και παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένη παραγωγή γ αλυσίδων (HPFH, πολυμορφισμοί), συγκληρονόμηση ομόζυγης β - Μεσογειακής αναιμίας με κάποια μορφή α - Μεσογειακής αναιμίας κ.λπ. (Καττάμης και συν., 2011).

Σε σπάνιες περιπτώσεις παρατηρείται βλάβη σε ένα μόνο από τα δύο β -γονίδια. Η εκδήλωση ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας σε ασθενείς που φέρουν μετάλλαξη μόνο στο ένα β - γονίδιο μπορεί να σχετίζεται με μηχανισμούς όπως συγκληρονόμηση ετεροζυγωτίας β - Μεσογειακής αναιμίας και τριπλασιασμένου ή τετραπλασιασμένου α -γονιδίου, κληρονόμηση μορφών β - Μεσογειακής αναιμίας που μεταδίδονται με τον κυρίαρχο σωματικό χαρακτήρα ή μεταλλάξεις που οδηγούν σε ασταθείς β -αλυσίδες (Καττάμης και συν., 2011).

Επιπρόσθετοι γενετικοί παράγοντες ανεξάρτητοι των μεταλλάξεων που αφορούν την παραγωγή των σφαιρικών αλυσίδων είναι πολυμορφισμοί που σχετίζονται με τον οστικό μεταβολισμό, με το μεταβολισμό του σιδήρου αλλά και με το μεταβολισμό της χολερυθρίνης. Λόγω της αλληλεπίδρασης πολλαπλών γενετικών παραγόντων στην εκδήλωση του κλινικού

φαινοτύπου, η διάγνωση της ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας παραμένει βασικά κλινική με κύριο στοιχείο της διάγνωσης τη μη εξάρτηση του ασθενούς από μεταγγίσεις. Ως αποτέλεσμα της φαινοτυπικής ετερογένειας ποικίλλει και η ηλικία διάγνωσης της νόσου. Σε ασθενείς με ήπια εικόνα η διάγνωση μπορεί να καθυστερήσει αρκετά, αφού η νόσος παραμένει ασυμπτωματική κατά την παιδική ηλικία με εμφάνιση μόνο ήπιας αναιμίας. Αντίθετα, σε ασθενείς με σοβαρό φαινότυπο, η διάγνωση τίθεται συνήθως σε ηλικία 2-6 ετών και παρ' ότι αυτοί επιβιώνουν χωρίς την εφαρμογή τακτικών μεταγγίσεων, παρατηρούνται σκελετικές διαταραχές και καθυστέρηση της σωματικής αύξησης (Καττάμης και συν., 2011).

Για τον ακριβή καθορισμό της βαρύτητας του κλινικού φαινοτύπου, πολλοί μελετητές χρησιμοποιούν κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια όπως είναι η ηλικία διάγνωσης, ο βαθμός της αναιμίας, ο επηρεασμός της σωματικής αύξησης, η μυελική υπερπλασία, η σπληνομεγαλία και οι ανάγκες για μεταγγίσεις (Πίνακας 3). Η υιοθέτηση μιας κοινής ταξινόμησης θα ήταν εξαιρετικά χρήσιμη για τη δημιουργία συγκεκριμένων θεραπευτικών πρωτοκόλλων, καθώς μέχρι στιγμής η αντιμετώπιση των ασθενών εξατομικεύεται με κίνδυνο συχνά υπέρ- ή υπό- θεραπείας, ανάλογα με τις συνήθειες κατά τόπους πρακτικές (Καττάμης και συν., 2011).

Πίνακας 3. Κριτήρια για τον κλινικό χαρακτηρισμό των ασθενών με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία (Πηγή: Καττάμης και συν., 2011).

	Βαρύς τύπος	Ήπιος τύπος
Ηλικία διάγνωσης	2 - 6	6 - 12
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	6 - 8*	8 - 10
Διαταραχή ανάπτυξης	+ μέχρι ++	0 μέχρι +
Οστικές αλλοιώσεις	+ μέχρι +++	0 μέχρι ++
Σπληνομεγαλία	+ μέχρι +++	+ μέχρι ++
Μεταγγίσεις	Σποραδικά	Καμία

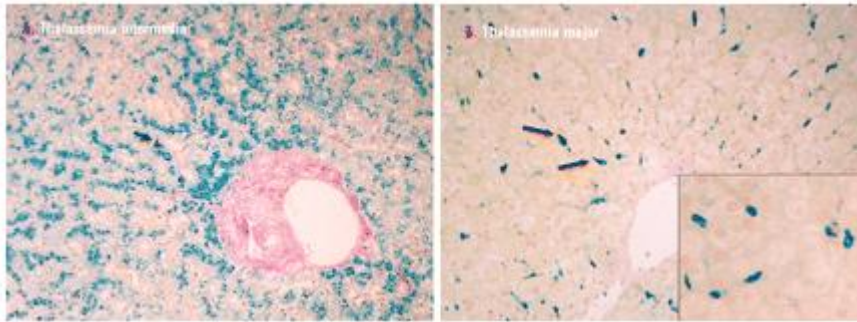
(Βαθμός βαρύτητας 0 = κφ, + = ήπια, ++ = ενδιάμεση, +++ = βαριά
*Hb>8g/dl μέχρι ηλικίας 6 ετών)

3.8.2 Παθοφυσιολογία των κλινικών εκδηλώσεων

Οι κύριοι παράγοντες που ευθύνονται για τις κλινικές εκδηλώσεις της ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας είναι η μη αποδοτική ερυθροποίηση, η χρόνια αιμολυτική αναιμία και η υπερφόρτωση με σίδηρο. Ο βαθμός της μη αποδοτικής ερυθροποίησης αποτελεί τον καθοριστικό παράγοντα για την ανάπτυξη της αναιμίας, ενώ η περιφερική αιμόλυση των ώριμων ερυθροκυττάρων επιδρά δευτερευόντως. Η αναιμία είναι άλλοτε άλλου βαθμού και μπορεί να επιδεινωθεί σε ειδικές καταστάσεις και κυρίως στη φάση λοιμώξεων και έντονου σωματικού στρες. Ακόμα, αποτέλεσμα της μη αποδοτικής αιμοποίησης είναι η υπερπλασία του μυελού των οστών και η εμφάνιση εξωμυελικών θέσεων αιμοποίησης. Η μυελική υπερπλασία οδηγεί σε χαρακτηριστικές σκελετικές ανωμαλίες του κρανίου και του προσώπου καθώς και σε λέπτυνση του οστικού φλοιού με εκδήλωση παθολογικών καταγμάτων (Καττάμης και συν., 2011).

Αν και η περιφερική αιμόλυση δεν επηρεάζει σημαντικά το βαθμό της αναιμίας, ωστόσο έχει συσχετιστεί με σοβαρές επιπλοκές της νόσου όπως είναι η πνευμονική υπέρταση και η εκδήλωση θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Τα κατεστραμμένα ερυθρά αιμοσφαίρια που προκύπτουν από τη διαδικασία της αιμόλυσης, η παρουσία ενεργοποίησης αιμοπεταλίων, ενδοθηλιακών κυττάρων και μονοκυττάρων και η συνυπάρχουσα δυσλειτουργία του μηχανισμού πήξης δημιουργούν τελικά μία κατάσταση υπερπηκτικότητας, ιδιαίτερα σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή. Τέλος, η αιμόλυση σχετίζεται με διαταραχή της ομοιοστατικής ρύθμισης του νιτρικού οξειδίου, γεγονός που έχει συσχετιστεί με την εκδήλωση πνευμονικής υπέρτασης. Η περιφερική αιμόλυση συμβάλλει και στην ανάπτυξη σημαντικής σπληνομεγαλίας (Καττάμης και συν., 2011)

Σε αντίθεση με τη μείζονα β- Μεσογειακή αναιμία στην οποία η υπερφόρτωση με σίδηρο είναι βασικό επακόλουθο των μεταγίσεων, στην ενδιάμεση η αιμοσιδήρωση είναι κυρίως αποτέλεσμα αυξημένης εντερικής απορρόφησης σιδήρου. Ο συνδυασμός μη αποδοτικής ερυθροποίησης και χρόνιας αναιμίας/υποξίας οδηγεί σε καταστολή της εψιδίνης, σε αύξηση της εντερικής απορρόφησης του σιδήρου και σε αυξημένη απελευθέρωση ανακυκλούμενου σιδήρου από το δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Αυτό συνεπάγεται ελάττωση του μακροφαγοκυτταρικού σιδήρου, σχετικά χαμηλά επίπεδα φερριτίνης και επιλεκτική αιμοσιδήρωση των παρεγχυματικών κυττάρων. Οι ασθενείς με ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία παρουσιάζουν υψηλότερη υπερφόρτωση με σίδηρο στο ήπαρ σε σχέση με τους μεταγγισοεξαρτώμενους της μείζονος Μεσογειακής αναιμίας, ενώ σπανιότερα εμφανίζουν υπερφόρτωση με σίδηρο στην καρδιά (Origa et al., 2007· Καττάμης και συν., 2011).



Εικόνα 12. Κατανομή του σιδήρου στο ήπαρ σε ενδιάμεση θαλασσαιμία (Α) και σε ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία (Β). Ο συσσωρευμένος σίδηρος βρίσκεται κυρίως στο χολικό πόρο των ηπατοκυττάρων και παρατηρείται περιστασιακή εναπόθεση σε κύτταρα Kupffer (βέλος). (Α). Αντίθετα, υπάρχει μαζική εναπόθεση σιδήρου στην πλειονότητα των κυττάρων Kupffer, η οποία εμφανίστηκε υπερτροφική (βέλη) (Β) (Origa et al., 2007).

Οι επιπλοκές από υπερφόρτωση με σίδηρο αντιπροσωπεύουν μία κύρια αιτία νοσηρότητας και θνησιμότητας στη β- Θαλασσαιμία. Η αιμοσιδήρωση σε ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία εμφανίζεται πιο αργά από ότι σε ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία και οφείλεται κυρίως στην αυξημένη εντερική απορρόφηση. Ανάλογα με το βαθμό της επέκτασης του μυελού των οστών και της περιφερικής αιμόλυσης, η αυξημένη απορρόφηση σιδήρου ευθύνεται για τη συσσώρευση περίπου 2-5gr σιδήρου το χρόνο. Στην μείζονα θαλασσαιμία, η υπερφόρτωση σιδήρου επιταχύνεται από τις τακτικές μεταγγίσεις που συμβάλλουν στη συσσώρευση περίπου 6-10gr σιδήρου το χρόνο. Παρά το γεγονός ότι το ποσοστό της συσσώρευσης του σιδήρου διαφέρει, οι κλινικές συνέπειες της υπερσιδήρωσης είναι εμφανείς σε αμφότερες τις ομάδες των ασθενών με MA και περιλαμβάνουν το ήπαρ, την καρδιά και ενδοκρινικές επιπλοκές (Origa et al., 2007).

3.8.3 Εργαστηριακή διερεύνηση ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας

Στις δομικές αιμοσφαιρινοπάθειες οι δείκτες των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι επηρεασμένοι. Γι αυτό το λόγο οι δείκτες αυτοί είναι σημαντικοί για τη διάγνωση των αιμοσφαιρινοπαθειών. Οι δείκτες περιλαμβάνουν την αιμοσφαιρίνη, τον αριθμό των ερυθρών και την κατανομή των ερυθρών (Clarke & Higgins, 2000).

Οι Θαλασσαιμίες ανήκουν στις υπόχρωμες μικροκυτταρικές αναιμίες. Ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV) είναι το κλειδί για τη διάγνωση. Οι Θαλασσαιμικοί ασθενείς έχουν ελαττωμένο MCV και μία μελέτη έχει δείξει ότι MCV 72fL είναι ένας δείκτης πολύ ευαίσθητος και ειδικός για μια πιθανή διάγνωση θαλασσαιμικού συνδρόμου (Clarke & Higgins, 2000).

Το εύρος κατανομής όγκου των ερυθρών (RDW) είναι ένας δείκτης που φανερώνει την ποικιλία του μεγέθους των ερυθρών. Πολλές υπόχρωμες μικροκυτταρικές αναιμίες χαρακτηρίζονται από αύξηση του RDW. Στις Θαλασσαιμίες αντίθετα, παράγεται ένας μοναδικός μικροκυτταρικός πληθυσμός ερυθρών, χωρίς συνεπακόλουθη αύξηση του RDW. Αυτή η παρατήρηση ποικίλλει μεταξύ των Θαλασσαιμικών συνδρόμων, με εξαίρεση την αιμοσφαιρινοπάθεια Η και την ετερόζυγη δβ- Μεσογειακή αναιμία, όπου παρατηρείται αξιοσημείωτη αύξηση του RDW. Ως εκ τούτου, το εύρος κατανομής όγκου των ερυθρών (RDW) είναι χρήσιμος δείκτης αλλά όχι μοναδικός για τη διάγνωση των Θαλασσαιμικών συνδρόμων (Clarke & Higgins, 2000).

Ο αριθμός των ερυθρών είναι άλλος χρήσιμος δείκτης, γιατί η μικροκυτταρική αναιμία της Μεσογειακής αναιμίας συνοδεύεται από αυξημένο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η συγκέντρωση Hb συνήθως μειώνεται στη θαλασσαιμία. Στην ελάσσονα θαλασσαιμία υπάρχει ελάχιστη μείωση στη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης, ενώ η ενδιάμεση και μείζονα θαλασσαιμία μπορεί να σχετίζεται με μέτρια έως σοβαρή μείωση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης (Clarke & Higgins, 2000).

Για τον χαρακτηρισμό του αιματολογικού φαινοτύπου συνεκτιμώνται οι τιμές της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, του αριθμού των ερυθρών, των ερυθροκυτταρικών δεικτών (MCV, MCH) και τα επίπεδα της HbA₂ και HbF. Σημαντικό ρόλο παίζουν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης κατά τη διάγνωση της ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας καθώς και η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης. Αξιολογώντας αυτά τα στοιχεία, μπορεί να γίνει σχετικά αξιόπιστη εκτίμηση για το γονότυπο του ασθενούς (Καττάμης και συν., 2011).

Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος εμφανίζονται όλες οι χαρακτηριστικές αλλοιώσεις των ερυθρών (υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, μικροκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, σχιστοκυττάρωση, πυκνοκυττάρωση) σε έντονο βαθμό και συχνά υπάρχουν και ερυθροβλάστες. Η αιμοσφαιρίνη κυμαίνεται μεταξύ 7 και 9g/dl. Η HbF στη διάγνωση μπορεί να ποικίλει σύμφωνα με το γενετικό έλλειμμα από 5-100%. Οι β⁰ ομοζυγώτες έχουν σχεδόν 100% HbF, ενώ στους ομοζυγώτες β⁺ η HbA παρουσιάζεται με ποικίλα ποσά. Η HbA₂ είναι >4%. Από τον έλεγχο των γονέων, ο ένας ή και οι δύο γονείς είναι άτυποι φορείς β- Μεσογειακής αναιμίας με υψηλά επίπεδα HbF ή οριακές τιμές HbA₂ (Γαρδίκας, 2000· Καττάμης και συν., 2011).

Η παραδοσιακή ηλεκτροφόρηση είναι η μέθοδος για την ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση των ποικιλιών των αιμοσφαιρινών. Χρησιμοποιούνται ηλεκτροφορητικές μέθοδοι που επιτρέπουν το διαχωρισμό των αιμοσφαιρινών σε διαφορετικά ηλεκτροφορητικά

μέσα και τιμών pH (π.χ. οξείκη κυτταρίνη pH 8.5-9.0, κίτρικό άγαρ pH 6.5 κ.α.). Σε πολλά εργαστήρια χρησιμοποιούνται για την ταυτοποίηση και ποσοτικοποίηση των αιμοσφαιρινών ηλεκτροφορητικές τεχνικές σε συνδυασμό με HPLC (High Performance Liquid Chromatography) (Καττάμης και συν., 2011).

Οι ασθενείς με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία πρέπει να ελέγχονται συστηματικά για υπερφόρτωση σιδήρου. Οι κυριότεροι βιοδείκτες που αφορούν το μεταβολισμό του σιδήρου στην ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία είναι επηρεασμένοι σε πολλούς ασθενείς. Σε περίπτωση ενδείξεων υπερφόρτωσης σιδήρου, δηλαδή επί αυξημένων ή οριακών επιπέδων φερριτίνης ή και αυξημένο κορεσμό τρανσφερρίνης, θα πρέπει να εκτιμάται η εναπόθεση σιδήρου τουλάχιστον στο ήπαρ με ειδικές τεχνικές μαγνητικής απεικόνισης (Καττάμης και συν., 2011).

3.8.4 Επιπλοκές ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας

Στη μακροχρόνια πορεία της νόσου και ανάλογα με τη βαρύτητα οι επιπλοκές που μπορεί να παρατηρηθούν είναι υπερσπληνισμός, εξωμυελική ερυθροποίηση, λοιμώξεις, σκελετικές παραμορφώσεις, χολολιθίαση, έλκη στις κνήμες, έλλειψη φυλλικού οξέως, αιμοσιδήρωση και επιπλοκές στην εγκυμοσύνη. Απαιτείται συνεχής παρακολούθηση και ανάλογα με το βαθμό της αναιμίας, την ύπαρξη σκελετικών παραμορφώσεων και τη φυσιολογική ανάπτυξη συνίσταται ή όχι μετάγγιση αίματος και αποσιδήρωση. Συνήθως η αναιμία δεν είναι πολύ έντονη αλλά μπορεί να απαιτήσει σποραδικές μεταγγίσεις αίματος και αποσιδήρωση. Σε περιπτώσεις που η αναιμία είναι βαριά και υπάρχει εκσεσημασμένη σπληνομεγαλία γίνεται σπληνεκτομή (Κασίμος, 1986).

3.8.4.1 Η καρδιά στη ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία

Παθοφυσιολογία

α) Αυξημένη καρδιακή παροχή

Η αυξημένη καρδιακή παροχή αποτελεί σταθερό εύρημα σε μη μεταγγιζόμενους ασθενείς με ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία. Τα υψηλά επίπεδα καρδιακής παροχής αποτελούν αντιροπιστικό μηχανισμό για την αντιμετώπιση της παρατεταμένης ιστικής υποξίας, η οποία προκαλείται από το συνδυασμό της χρόνιας αναιμίας με άλλους παράγοντες όπως το αυξημένο ποσοστό αιμοσφαιρίνης F, η οποία χαρακτηρίζεται από αυξημένη συγγένεια με το

οξυγόνο και συνεπώς μειωμένη απόδοση στους ιστούς, την αντιρροπιστική επέκταση του μυελού των οστών, τη συνύπαρξη ηπατικής βλάβης και εξωμυελικής αιμοποίησης καθώς και την παρουσία μιας διαταραχής του ελαστικού ιστού που καθιστά τα αγγεία πιο επιρρεπή στη διάταση κατά τη φόρτιση με όγκο (Φαρμάκης και συν., 2011).

γ) Αγγειακή βλάβη

Η παθοφυσιολογία της αγγειακής βλάβης περιλαμβάνει ένα λειτουργικό και ένα δομικό παράγοντα. Ο λειτουργικός είναι η ανεπάρκεια του μονοξειδίου του αζώτου, συνέπεια της χρόνιας αιμόλυσης. Ο δομικός παράγοντας σχετίζεται με μια διαταραχή του ελαστικού ιστού και παρατηρείται ειδικά σε μεγαλύτερης ηλικίας ασθενείς με ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία. Η διαταραχή αυτή χαρακτηρίζεται από δερματικές πλάκες, αγγειοειδείς ταινίες στον οφθαλμικό βυθό, καρδιακή συμμετοχή με αρτηριακές ασβεστώσεις και ανευρύσματα καθώς και διαταραχή της δομής των καρδιακών βαλβίδων (Φαρμάκης και συν., 2011).

δ) Υπερπηκτικότητα

Η υπερπηκτικότητα προκαλείται από μια σειρά γενετικών και επίκτητων παραγόντων. Ορισμένοι από τους παράγοντες που ευθύνονται είναι η θρομβοκυττάρωση και οι λειτουργικές διαταραχές των αιμοπεταλίων από τη σπληνεκτομή ή τη λειτουργική ασπληνία, συνύπαρξη γενετικών διαταραχών του συστήματος πήξης και ινωδόλυσης. Η υπερπηκτικότητα παρατηρείται σε όλους τους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, αποτελεί όμως προεξάρχοντα μηχανισμό στην ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία (Φαρμάκης και συν., 2011).

Καρδιολογικές επιπλοκές

α) Καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής

Η αυξημένη καρδιακή παροχή χαρακτηρίζεται από διάταση των καρδιακών κοιλοτήτων, έκκεντρη υπερτροφία της αριστερής κοιλίας, φυσιολογική ή αυξημένη συσταλτικότητα και διαστολική πλήρωση συμβατή με υπερφόρτωση με όγκο. Κλινικές εκδηλώσεις καρδιακής ανεπάρκειας με πνευμονική ή και περιφερική συμφόρηση εμφανίζονται συνήθως σε προχωρημένα στάδια ή κατά την εμφάνιση ενός εκλυτικού παράγοντα (λοίμωξη, διαταραχή του ρυθμού, επιπλέον φόρτιση με πίεση ή όγκο, ενδοκρινολογικές διαταραχές κ.λπ.) που διαταράσσει την αντιρρόπηση της καρδιακής λειτουργίας (Φαρμάκης και συν., 2011).

β) Πνευμονική υπέρταση

Η πνευμονική υπέρταση αποτελεί την κύρια καρδιολογική επιπλοκή και τη βασική αιτία συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς με ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία. Η παθοφυσιολογία της πνευμονικής υπέρτασης είναι πολυπαραγοντική και περιλαμβάνει την υψηλή καρδιακή παροχή, τη λειτουργική και δομική αγγειακή βλάβη, την υπερπηκτικότητα, τη συνυπάρχουσα δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και τις διαταραχές των πνευμόνων. Οι τελευταίες προκαλούνται από τις υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού, τις διαταραχές του ελαστικού ιστού, τις αγγειακές βλάβες με την εμφάνιση θρόμβωσης και θρομβοεμβολών. Η πνευμονική υπέρταση εκδηλώνεται κλινικά κυρίως με εύκολη κόπωση και δύσπνοια προσπάθειας ενώ σε πιο προχωρημένα στάδια αναπτύσσεται εικόνα περιφερικής συμφόρησης λόγω κάμψης της δεξιάς κοιλίας (Φαρμάκης και συν., 2011).

γ) Βαλβιδικές διαταραχές

Οι συχνότερες βαλβιδικές διαταραχές περιλαμβάνουν ασβεστώσεις, μετρίου βαθμού ανεπάρκεια των κολποκοιλιακών βαλβίδων και αυξημένη συχνότητα πρόπτωσης μιτροειδούς. Παράλληλα, έχουν αναφερθεί σποραδικά περιπτώσεις σοβαρής στένωσης της αορτικής βαλβίδας. Η διαταραχή του ελαστικού ιστού σε συνδυασμό με την αυξημένη καρδιακή παροχή είναι οι κύριοι μηχανισμοί που ευθύνονται για την πρόκληση των βαλβιδικών διαταραχών (Φαρμάκης και συν., 2011).

3.8.5 Θεραπεία ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας

Η θεραπεία της ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας πρέπει να εξατομικεύεται διότι οι ασθενείς παρουσιάζουν σημαντική κλινική ετερογένεια. Η αντιμετώπιση έχει στόχο την βελτίωση των παθογενετικών μηχανισμών που θα οδηγήσει και σε πρόληψη μακροχρόνιων προβλημάτων και την αντιμετώπιση των επιπλοκών. Ριζική θεραπεία με σκοπό την ίαση μπορεί να γίνει μόνο μέσω μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Η θεραπεία αυτή, δεδομένου της τοξικότητας της επέμβασης, πρέπει να γίνεται μόνο σε ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα και επισφαλή πρόγνωση και μόνο με απόλυτα συμβατό συγγενή δότη (Καττάμης και συν., 2011).

Η αναιμία αποτελεί την πρωταρχική αιτία της νόσου και η αντιμετώπισή της οδηγεί σε βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, ενώ παράλληλα μπορεί να αποτρέψει τις επιπλοκές της νόσου. Η χρόνια αντιμετώπιση της αναιμίας αποτελεί μια θεραπευτική πρόκληση. Πολλαπλοί παράγοντες πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν προτού αποφασιστεί ο

τρόπος αντιμετώπισής της. Οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται με το βαθμό της αναιμίας, τη διαχρονική της εξέλιξη, τις επιπλοκές που έχει επιφέρει καθώς και την ηλικία του ασθενούς και τον τρόπο ζωής του (Καττάμης και συν., 2011).

α) Μεταγγίσεις αίματος

Ο βασικός τρόπος αντιμετώπισης της αναιμίας είναι οι μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών. Πριν ξεκινήσουν οι μεταγγίσεις είναι απαραίτητα να γίνει εκτενής φαινοτυπικός χαρακτηρισμός των ερυθροκυττάρων, δεδομένου ότι τα ποσοστά αλλοανοσοποίησης στους ασθενείς αυτούς είναι ιδιαίτερα υψηλότερα σε σχέση με ασθενείς με μείζονα Μεσογειακή αναιμία. Οι μεταγγίσεις χορηγούνται επί συγκεκριμένων ενδείξεων και πρέπει να γίνονται με φειδώ. Κατά κανόνα στην ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία μεταγγίσεις απαιτούνται σε απότομη πτώση αιμοσφαιρίνης όπως κατά τη διάρκεια των λοιμώξεων, για χειρουργικές επεμβάσεις και σε εγκυμοσύνη. Τακτικές μεταγγίσεις είναι απαραίτητες για παιδιά με καθυστέρηση ανάπτυξης ή σοβαρές οστικές αλλοιώσεις ή για την αντιμετώπιση επιπλοκών, όπως κλινικά σημαντικές εξωμυελικές εστίες και πνευμονική υπέρταση (Καττάμης και συν., 2011).

Το χρονικό διάστημα των τακτικών μεταγγίσεων ποικίλλει ανάλογα με το υποκείμενο αίτιο. Είναι γεγονός ότι η βελτίωση της θεραπείας αποσιδήρωσης έχει κάνει τις ενδείξεις για μεταγγίσεις λιγότερο αυστηρές. Ενδεικτικό αυτού είναι ότι για αρκετούς ασθενείς με οριακό φαινότυπο μεταξύ μείζονος και ενδιάμεσης Μεσογειακής αναιμίας υπάρχει η τάση για έναρξη συστηματικών μεταγγίσεων σε αντίθεση με ότι συνέβαινε παλαιότερα. Η τάση αυτή υποστηρίζεται και από νεότερα δεδομένα από εκτενείς μελέτες που δείχνουν ότι ασθενείς με ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία που έχουν λάβει μεταγγίσεις έχουν λιγότερα προβλήματα από αυτούς που δεν έχουν λάβει (Καττάμης και συν., 2011).

β) Φαρμακευτική βελτίωση της αναιμίας

Θεωρητικά η αποκατάσταση της ανισορροπίας παραγωγής των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης μπορεί να γίνει με αύξηση της παραγωγής της γ-αλυσίδας. Αρκετές φαρμακευτικές ουσίες επάγουν την έκφραση του γ-γονιδίου και μερικές από αυτές έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες ή στην κλινική πράξη με μερική αποτελεσματικότητα. Η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη ουσία είναι η υδροξυκαρβαμίδα (υδροξουρία) (Καττάμης και συν., 2011).

Η υδροξυκαρβαμίδα είναι φάρμακο επιλογής για την δρεπανοκυτταρική αναιμία και η χορήγησή της σχετίζεται με αύξηση της ενδοερυθροκυτταρικής αιμοσφαιρίνης και του μέσου

όγκου των ερυθροκυττάρων. Η αιμοσφαιρίνη δεν παρουσιάζει ενιαία αύξηση σε όλους τους ασθενείς. Η αύξηση αυτή σχετίζεται με διάφορους παράγοντες όπως ο γονότυπος των ασθενών, η συγχορήγηση άλλων φαρμάκων (π.χ. καρνιτίνη) κ.α. Η χρήση της υδροξυκαρβαμίδης έχει σχετιστεί με βελτίωση της γενικής ευεξίας των ασθενών, σταθεροποίηση των εξωμυελικών εστιών και μείωση της θρομβοφιλικής κατάστασης των ασθενών αυτών. Σε μακροχρόνια χρήση του φαρμάκου φαίνεται να υπάρχει μια σχετική απώλεια της αρχικής ευεργετικής δράσης. Η υδροξυκαρβαμίδα έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα στην αντιμετώπιση κλινικά σημαντικών εξωμυελικών εστιών (Καττάμης και συν., 2011).

Σύμφωνα με μία πρόσφατη μελέτη, οι τακτικές μεταγγίσεις σε Θαλασσαιμικούς με ομόζυγο β- Μεσογειακή αναιμία και ο γονότυπος της νόσου φαίνεται να επηρεάζουν την ανταπόκριση στην υδροξουρία. Πιο συγκεκριμένα, το γονίδιο *KLF10* φαίνεται να σχετίζεται σημαντικά με την αύξηση της HbF και την ανταπόκριση ασθενών με β- τύπου αιμοσφαιρινοπάθειες γενικότερα στη θεραπεία με υδροξουρία. Η απουσία του πολυμορφισμού *rs319133* σχετίζεται με αυξημένα επίπεδα HbF στους ασθενείς που χαρακτηρίζονται από ενδιάμεση β- θαλασσαιμία σε σχέση με ασθενείς που πάσχουν από βαριά β- θαλασσαιμία. Επίσης, παρατηρείται μια στατιστική τάση συσχέτισης χειρότερης ανταπόκρισης στην αγωγή με HU στους διπλά ετερόζυγους ασθενείς για β- θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική αναιμία. Με λίγα λόγια η χρήση της υδροξυκαρβαμίδης έχει σχετιστεί με καλύτερα αποτελέσματα τους ασθενείς με ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία από ότι σε πάσχοντες από β- ομόζυγο Μεσογειακή αναιμία (Μπαρτσακούλια, 2013).

Αύξηση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης επιτυγχάνει και η χρήση των λιπαρών οξέων βραχείας αλύσου, καθώς αυτές οι ουσίες αυξάνουν την αποδοτικότητα της μετάφρασης του RNA της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης. Παρά τον αρχικό ενθουσιασμό οι δοκιμές με τα παράγωγα αυτά είναι μικρές και βραχείας διάρκειας, με μικρή και μη ομοιόμορφη βελτίωση της αναιμίας σε μέρος των ασθενών που συμμετείχαν. Επιπλέον η μακροχρόνια χορήγηση υπονομεύεται από την ανάγκη για είτε διαρκή ενδοφλέβια χορήγηση, ή για χρήση μεγάλου αριθμού χαπιών ημερησίως (Καττάμης και συν., 2011).

Άλλες ουσίες που έχουν ερευνηθεί είναι 5-αζακυτιδίνη και η θαλιδομίδη. Για την περαιτέρω ενεργοποίηση της ερυθροποίησης έχουν χρησιμοποιηθεί και αυξητικοί παράγοντες ερυθροποίησης, κυρίως ερυθροποιητίνη και δαρβοποετίνη. Τα αποτελέσματα των δοκιμών είναι ανομοιογενή. Καλύτερα φαίνεται να απαντούν οι ασθενείς με χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης και υψηλότερη αιμοσφαιρίνη. Επιπλέον, οι δόσεις που χρησιμοποιούνται

είναι ιδιαίτερα υψηλές, που καθιστά το κόστος συχνά απαγορευτικό για ευρεία χρήση (Καττάμης και συν., 2011).

γ) Αντιμετώπιση αιμοσιδήρωσης

Λόγω της υπερφόρτωσης με σίδηρο και του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών, είναι απαραίτητη η αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης με τη χορήγηση χηλικών παραγόντων δέσμευσης σιδήρου. Και οι 3 παράγοντες αποσιδήρωσης που είναι σήμερα διαθέσιμοι, δηλαδή δεσφερριόξαμίνη, δεφεριπρόνη και δεφερασιρόξη έχουν χρησιμοποιηθεί, όχι όμως συστηματικά, καθώς οι μελέτες αυτές αφορούν κυρίως αναφορές περιπτώσεων ή μικρές μη τυχαιοποιημένες δοκιμές (Καττάμης, και συν., 2011).

δ) Σπληνεκτομή

Ο σπλήνας υπερπλάσσεται στους ασθενείς με ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία λόγω εξωμυελικής αιμοποίησης και διέγερσης του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος εξαιτίας της χρόνιας αιμόλυσης. Ενδείξεις σπληνεκτομής αποτελούν η υπέρμετρη διόγκωση του σπλήνα που κινδυνεύει να ραγεί ή που δίνει συμπτώματα πόνου ή δυσπεπτικά ενοχλήματα, η κλινική εικόνα υπερσπληνισμού με λευκοπενία και θρομβοπενία και η προϊούσα αύξηση αναγκών σε μεταγγίσεις. Μετά τη σπληνεκτομή υπάρχει βελτίωση της αναιμίας για αρκετά μεγάλο χρονικό διάστημα. Δεδομένου όμως ότι η σπληνεκτομή έχει συσχετιστεί με αυξημένη πιθανότητα επιπλοκών όπως θρομβοεμβολικά επεισόδια και πνευμονική υπέρταση, πρέπει να γίνεται μετά από σοβαρό προβληματισμό και εξάντληση άλλων εναλλακτικών τρόπων θεραπείας (Καττάμης και συν., 2011).

Προ της σπληνεκτομής πρέπει να γίνονται οι απαραίτητοι εμβολιασμοί συμπεριλαμβανομένων και των νεότερων συζευγμένων εμβολίων έναντι του πνευμονιόκοκκου, μηνιγγιτιδόκοκκου και αιμόφιλου της γρίπης τύπου Β. Αντιβιοτική χημειοπροφύλαξη και έγκαιρη αντιμετώπιση των λοιμώξεων πρέπει να συνιστάται στους σπληνεκτομηθέντες ασθενείς (Καττάμης και συν., 2011).

ε) Συμπληρωματική αγωγή

- Αντιοξειδωτικά και συμπληρώματα βιταμινών

Αν και σε θεωρητικό επίπεδο η χρήση αντιοξειδωτικών ουσιών αναμένεται να έχει σημαντικά αποτελέσματα, δεν υπάρχουν επαρκή δεδομένα από κλινικές μελέτες που να το επιβεβαιώνουν. Οι μελέτες αυτές έχουν χρησιμοποιήσει αντιοξειδωτικές ουσίες όπως βιταμίνη Ε, N-acetylcysteine και πολλές άλλες ουσίες φυτικής προέλευσης ή ουσίες που

βοηθούν στο μεταβολισμό των λιπιδίων (π.χ. καρνιτίνη). Πάντως τα στοιχεία από τις κλινικές μελέτες, λόγω του μικρού αριθμού ασθενών, της αδυναμίας χορήγησης υψηλών δόσεων που να προκαλούν θετικό αποτέλεσμα κ.λπ. δεν είναι επαρκή ώστε να γίνουν γενικευμένες συστάσεις. Αντίθετα, σε ασθενείς με επιβεβαιωμένη έλλειψη βιταμινών ή ιχνοστοιχείων είναι επιβεβλημένη η χορήγηση των αντίστοιχων συμπληρωμάτων (Borgna-Pignatti, 2007).

- Αντιθρομβωτική αγωγή

Πολλαπλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ασθενείς με ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία παρουσιάζουν διαταραχή των παραγόντων πήξης και αυξημένη υπερπηκτικότητα. Τα ποσοστά εμφάνισης θρομβοεμβολικών επεισοδίων, ιδίως σε σπληνεκτομηθέντες ασθενείς, είναι σημαντικά υψηλότερα από το γενικό πληθυσμό. Για το λόγο αυτό συνίσταται αποφυγή προθρομβωτικών παραγόντων και αντιπηκτική αγωγή όταν οι ασθενείς βρεθούν σε καταστάσεις που ευοδώνουν τις θρομβώσεις (μακροχρόνια ακινησία, εγκυμοσύνη κ.λπ.). Η χρόνια χρήση αντιαιμοπεταλιακής αγωγής με ασπιρίνη, ιδίως σε ασθενείς με σπληνεκτομή και θρομβοκυττάρωση, είναι συνήθης πρακτική, που όμως στηρίζεται περισσότερο σε θεωρητικό επίπεδο παρά σε τυχαιοποιημένες μελέτες (Καττάμης και συν., 2011).

3.9 Μικτή ετεροζυγωτία δρεπανοκυτταρικού και β- Θαλασσαιμικού γονιδίου (Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία)

Στην Ιταλία, στην Ελλάδα, αλλά και στην Αφρική, τον Λίβανο κ.λπ. παρατηρείται μορφή συγγενούς αιμολυτικής αναιμίας η οποία μοιάζει με τη δρεπανοκυτταρική αναιμία από άποψη επώδυνων αναιμικών κρίσεων, αλλά παρουσιάζει τα ακόλουθα αιματολογικά χαρακτηριστικά, τα οποία πείθουν ότι πρόκειται για μικτή ετεροζυγωτία γονιδίου S και θαλασσαιμικού γονιδίου:

- Από άποψη οικογενειακού ιστορικού ο ένας γονέας έχει δρεπανοκυτταρικό γονίδιο και ο άλλος θαλασσαιμικό.
- Υπάρχουν οι θαλασσαιμικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων οι οποίες λείπουν από ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- Η δοκιμασία δρεπανώσεως αποβαίνει θετική.
- Ηλεκτροφορητικά σε αντίθεση με την ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία κατά την οποία υπάρχει κατά κύριο λόγο HbF, στην μικτή ετεροζυγωτία υπάρχει HbS περίπου 70%, λίγη ή μέτρια ποσότητα HbF και σαφώς αυξημένη HbA₂ χαρακτηριστική του

θαλασσαιμικού γονιδίου. Ως προς την HbA εάν το θαλασσαιμικό γονίδιο είναι β^+ τότε αυτή υπάρχει σε ποσοστό 10-25%, εάν όμως το θαλασσαιμικό γονίδιο είναι β^0 τότε HbA λείπει τελείως, οπότε η διάκριση από τη δρεπανοκυτταρική αναιμία γίνεται με δυσχέρεια και θα στηριχτεί στις θαλασσαιμικές μορφολογικές αλλοιώσεις και την αυξημένη HbA₂ (Γαρδίκας, 2000).

Σταθερό εύρημα αποτελεί η σπληνομεγαλία. Η νόσος διατρέχει γενικά ηπιότερα από τη δρεπανοκυτταρική αναιμία, έτσι η πορεία της νόσου ποικίλει από βαριά αναιμία που απαιτεί μεταγγίσεις και παρομοιάζεται με τη δρεπανοκυτταρική αναιμία μέχρι και την ήπια χρόνια αιμολυτική αναιμία, μερικές φορές ασυμπτωματική. Η ήπια διαδρομή συνδέεται κατά κανόνα με υψηλό ποσοστό HbF (Γαρδίκας, 2000).

Η διαφορική διάγνωση στηρίζεται στα παρακάτω δεδομένα: α) στη δρεπανοκυτταρική αναιμία τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι ορθόχρωμα ενώ στη μικροδρεπανοκυτταρική υπάρχει μικροκυττάρωση και ο μέσος όγκος ερυθρών είναι χαμηλός (κάτω από $75 \mu^3$), β) στον ακριβή προσδιορισμό της HbA₂ και γ) στη μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία ο έλεγχος των γονέων δείχνει ότι ο ένας είναι φορέας της δρεπανοκυτταρικής και ο άλλος φορέας της β-θαλασσαιμίας (Κασίμος, 1986).

3.10 Δβ Θαλασσαιμία

Στην κατηγορία αυτή ανήκουν σύνδρομα στα οποία υπάρχει διαταραχή της σύνθεσης της δ και β αλυσίδας. Σε αυτά υπάγονται:

- Αιμοσφαιρινοπάθεια Lepore. Η αιμοσφαιρίνη Lepore συνίσταται από φυσιολογικές α αλυσίδες και αλυσίδες που συνίστανται από τμήμα δ και β αλυσίδας, που προέρχονται από συγχώνευση των αλυσίδων δ και β. Οι ομόζυγοι έχουν μόνο HbF και Hb Lepore, πλήρη απουσία HbA και HbA₂ και κλινική εικόνα μείζονος β- θαλασσαιμίας. Στην ετερόζυγη μορφή βρίσκονται μορφολογικές αλλοιώσεις θαλασσαιμίας, HbA και HbA₂ σε φυσιολογική ή χαμηλή τιμή μέχρι και Hb Lepore. Η τιμή της HbF βρίσκεται αυξημένη κατά 1,5-18% (Γαρδίκας, 2000).
- Δβ θαλασσαιμίες. Οι ομόζυγοι εμφανίζουν κλινική εικόνα ενδιάμεσης θαλασσαιμίας. Παράγεται μόνο HbF. Οι ετερόζυγοι είναι συνήθως ασυμπτωματικοί. Οι δβ θαλασσαιμίες ταξινομούνται ανάλογα με τη δομή της HbF που τις συνοδεύει και από άποψη αλυσίδας γ (Γαρδίκας, 2000).
- F θαλασσαιμία ή κληρονομική παραμονή εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (Γαρδίκας, 2000).

- Επίσης, έχουμε και τη γ -, δ -, β - θαλασσαιμία όπου υπάρχει μειονεκτική σύνθεση των αλυσίδων γ , δ , β (Γαρδίκας, 2000).

Στη $\delta\beta$ - θαλασσαιμία υπάρχει μερική ή πλήρης διαταραχή στην σύνθεση των β και δ -αλυσίδων ενώ εξακολουθούν να παράγονται οι γ -αλυσίδες. Η ομόζυγη μορφή χαρακτηρίζεται από ήπια αναιμία, σπάνια ελαφρό ίκτερο και διόγκωση του σπλήνα. Η κλινική της πορεία είναι ήπια. Στην ηλεκτροφόρηση υπάρχει μόνο HbF και πλήρης έλλειψη της HbA και HbA₂. Οι ετεροζυγώτες δεν έχουν συνήθως κλινικές εκδηλώσεις ή εμφανίζουν ελαφριά αναιμία. Στην ηλεκτροφόρηση βρίσκεται HbF (5-20%), HbA₂ φυσιολογική ή ελαττωμένη και HbA. Η μορφολογία των ερυθροκυττάρων στην ομόζυγη και την ετερόζυγη μορφή δείχνει μέτρια υποχρωμία, ανισοκυττάρωση, στοχοκυττάρωση και ελαφρά βασεόφιλη στίξη. Η αντίσταση των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι αυξημένη και ο MCV και MCH είναι ελαττωμένοι (Κασίμος, 1986).

3.11 Κληρονομική παραμονή εμβρυικής αιμοσφαιρίνης ή F θαλασσαιμία

Ο όρος αυτός επιφυλάσσεται για περιπτώσεις κατά τις οποίες στην ενήλικη ζωή βρίσκονται υψηλές τιμές HbF χωρίς αναιμία και χωρίς μορφολογικές ερυθροκυτταρικές αλλοιώσεις της θαλασσαιμίας. Περιγράφονται δύο κυρίως τύποι: α) ο τύπος των Νέγρων. Σε αυτόν οι μεν ετερόζυγοι έχουν περίπου στα 20-30% HbF, οι δε ομόζυγοι 100%. β) ο Ελληνικός τύπος. Οι ετερόζυγοι έχουν τιμές HbF περίπου 15% της υπόλοιπης αιμοσφαιρίνης που είναι HbA και HbA₂. Η HbA₂ βρίσκεται σε ποσοστό 1,3-3%. Ομόζυγοι δεν έχουν περιγραφεί (Γαρδίκας, 2000).

Και στους δύο παραπάνω τύπους χαρακτηριστικό είναι ότι στους ετερόζυγους η HbF είναι ομοιόμορφα κατανομημένη στα ερυθροκύτταρα. Αργότερα όμως περιγράφηκαν άλλες περιπτώσεις κατά τις οποίες οι ετερόζυγοι εμφάνιζαν την κατανομή της HbF ανομοιογενώς. Γι αυτό συνιστάται οι περιπτώσεις της κληρονομικής παραμονής της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης να ταξινομούνται σε παγκυτταρικές (ομοιογενή κατανομή) και ετεροκυτταρικές (ανομοιογενή κατανομή). Σήμερα πιστεύεται ότι οι περιπτώσεις κληρονομικής παραμονής της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης είναι στην ουσία καλά αντισταθμιζόμενες $\delta\beta$ θαλασσαιμίες. Σε όλες τις ομόζυγες περιπτώσεις της συνήθους παγκυτταρικής μορφής βρίσκεται χαμηλή τιμή MCH και MCV όπως και άνιση σύνθεση των αλυσίδων. Η μόνη διαφορά μεταξύ ετεροζυγωτών της παγκυτταρικής μορφής και των $\delta\beta$ θαλασσαιμιών είναι ότι στους πρώτους οι μορφολογικές αλλοιώσεις είναι ελάχιστες και η

HbF ομοιόμορφα κατανομημένη, ενώ στους δεύτερους τα ερυθρά αιμοσφαίρια εμφανίζουν φτωχή αιμοσφαιρινοποίηση και ανομοιογενή κατανομή της HbF (Γαρδίκας, 2000).

Έτσι εξάγεται το συμπέρασμα, ότι η μόνη πραγματική διαφορά μεταξύ δβ θαλασσαιμιών και κληρονομικής παραμονής της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης είναι ο βαθμός αντισταθμιστικής σύνθεσης της γ αλυσίδας. Όταν η αντισταθμιστική αυτή σύνθεση είναι πλημμελής, προβάλλει η αναιμία. Όταν είναι πλήρης, αναιμία δεν υπάρχει, οπότε μιλάμε για κληρονομική παραμονή εμβρυικής αιμοσφαιρίνης. Έτσι πρέπει να φανταστεί κάποιος τις δβ θαλασσαιμίες ως ευρύ φάσμα στο ένα άκρο του οποίου είναι η θαλασσαιμία Lepore και στο άλλο άκρο ο τύπος των Νέγρων της κληρονομικής παραγωγής HbF, στον οποίο η σύνθεση της γ αλυσίδας αντισταθμίζει πλήρως την έλλειψη παραγωγής των δ και β αλυσίδων (Γαρδίκας, 2000).

3.12 Αιμοσφαιρινοπάθεια 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 (α 2-θαλασσαιμία), θεωρείται αντίστοιχη της αιμοσφαιρινοπάθειας Lepore στα α -γονίδια (Ζούμπος και συν., 1998).

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 ηλεκτροφόρηση (Ζούμπος και συν., 1998).

3.13 Ετερόζυγη β - Μεσογειακή αναιμία ή στίγμα/φορέας Μεσογειακής αναιμίας ή ελάσσων Θαλασσαιμία (thalassaemia minor)

Πρόκειται για μια ασυμπτωματική β - θαλασσαιμική ανωμαλία, στην οποία η αναιμία είναι ελάχιστη ή και πλήρως απύσα, 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 (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Το συνηθέστερο σύνδρομο ελάσσονος θαλασσαιμίας είναι η ετερόζυγη β^0 ή β^+ -θαλασσαιμία, που ονομάζεται και στίγμα β -θαλασσαιμίας (Μεσογειακής αναιμίας). Προκαλείται από το συνδυασμό ενός φυσιολογικού β -γονιδίου και ενός β^0 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 (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

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% (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

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 (Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, 1998).

Ο τύπος που χαρακτηρίζεται ως ελάχιστη Μεσογειακή αναιμία (σιωπηλός γόνος β -θαλασσαιμίας) συνήθως ανακαλύπτεται τυχαία κατά τη διάρκεια μελέτης οικογενειακού ιστορικού, αφού δεν ανιχνεύονται κλινικά ή εργαστηριακά ευρήματα. 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) (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

3.13.1 Διάγνωση ετερόζυγης β -Μεσογειακής αναιμίας (στίγμα)

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 (Ζούμπος και συν., 1998).

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 (Ζούμπος και συν., 1998).
3. Οσμωτική αντίσταση ερυθρών: Τα παθολογικά ερυθρά παρουσιάζουν αυξημένη οσμωτική αντίσταση. Παλαιότερα, η μέθοδος εφαρμόζοταν ως screening test, ενώ σήμερα τείνει να εκλείψει (Ζούμπος και συν., 1998).
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 (Ζούμπος και συν., 1998).
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 (Ζούμπος και συν., 1998).
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 (Ζούμπος και συν., 1998).

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 (Ζούμπος και συν., 1998).

3.13.1.1 Διαφορική διάγνωση ετερόζυγης β- Μεσογειακής αναιμίας

Στις σοβαρές θαλασσαιμίες, τα χαρακτηριστικά 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 (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003)

Η νόσος λοιπόν, 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 ελάσσονα 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 (Μελέτης, 1998).

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 σιδηροπενική αναιμία, η HbA₂ είναι φυσιολογική (Μελέτης, 1998)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΟΜΟΖΥΓΗ Ή ΜΕΙΖΩΝ Β- ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ Ή ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΟΥ COOLEY

4.1 Παθοφυσιολογία ομόζυγης β- Μεσογειακή αναιμίας

Στην ομόζυγη μορφή οι πάσχοντες κληρονομούν και από τους δύο γονείς τα υπεύθυνα για τη διαταραχή γονίδια και υπάρχει διαταραχή της σύνθεσης των β αλυσίδων, με αποτέλεσμα ελάττωση του συνολικού ποσού της αιμοσφαιρίνης που περιέχεται στο ερυθροκύτταρο και επομένως τη δημιουργία βαριάς υποχρωμίας. Εξαιτίας της μειωμένης παραγωγής των β αλυσίδων επέρχεται κατά κανόνα σχεδόν, υπερπαραγωγή γ ή δ αλυσίδων, με αποτέλεσμα αύξηση των ποσοτήτων των F και A αιμοσφαιρινών που περιέχονται στα ερυθροκύτταρα (Κουτελέκος & Χαλιάσος, 2013).

Η περίσσεια των α αλυσίδων οδηγεί σε ατελή πλήρωση των ερυθροκυττάρων σε αιμοσφαιρίνη με υπόχρωμα και μικροκυτταρικά ερυθρά αιμοσφαίρια. Επίσης, υπάρχει μη αποτελεσματική ερυθροποίηση καθώς τα αθροίσματα των ελεύθερων α αλυσίδων προκαλούν οξειδωτική καταστροφή της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων και των ανώριμων ερυθροβλαστών στο μυελό των οστών (Κουτελέκος & Χαλιάσος, 2013).

Ωστόσο λίγοι προερυθροβλάστες ωριμάζουν στο μυελό των οστών και μεταφέρονται ως ώριμα ερυθροκύτταρα στο αίμα, τα οποία φέρουν έγκλειστα σωμάτια και αποβάλλονται πρώιμα από το σύστημα μακροφάγων μονοπύρηνων στο σπλήνα, ήπαρ και μυελό των οστών, προκαλώντας αιμόλυση. Συνήθως βαριά αναιμία χαρακτηρίζει τους ομόζυγους της β-Μεσογειακής αναιμίας, η σοβαρότητα της οποίας δεν καθορίζεται μόνο από το βαθμό ανεπάρκειας των β αλυσίδων αλλά και από την ικανότητα του πάσχοντα να αντισταθμίσει αυτή την ανεπάρκεια (Κουτελέκος & Χαλιάσος, 2013).

4.2 Κλινική εικόνα ομόζυγης β- Μεσογειακής αναιμίας

Οι κλινικές εκδηλώσεις που συνδέονται με την ομόζυγη β- Μεσογειακή αναιμία εμφανίζονται κατά την παιδική ηλικία, συνήθως τους 6-8 πρώτους μήνες της ζωής και περιλαμβάνουν:

- Αναιμία, που εμφανίζεται από τους πρώτους μήνες της ζωής. Οι άρρωστοι έχουν έντονη ωχρότητα με λεμονοειδή απόχρωση.

- Καθυστέρηση της ανάπτυξης του παιδιού, αισθητή στην ηλικία 9-10 χρόνων.
- Χολολιθίαση.
- Αύξηση του ουρικού οξέος και πιθανόν αρθρίτιδα.
- Ηπατομεγαλία.
- Αυξημένη προδιάθεση στις λοιμώξεις.
- Προοδευτική διόγκωση του σπλήνα που οδηγεί σε υπερσπληνισμό (αναιμία, θρομβοπενία και λευκοπενία), με αποτέλεσμα επιδείνωση της αναιμίας, τάση για αιμορραγία και ευαισθησία στις λοιμώξεις.
- Από την υπερτροφία του μυελού των οστών του προσώπου και του κρανίου διαμορφώνεται το χαρακτηριστικό προσωπείο της νόσου (τυπικό μογγολοειδές προσωπείο).
- Απουσία ή καθυστέρηση εμφάνισης δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου.
- Σακχαρώδης διαβήτης.
- Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο από τις μεταγγίσεις.
- Έλκη κνημών είναι συχνά (Κασίμος, 1986· Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004· Κουτελέκος & Χαλιάσος, 2013).



Εικόνα 13. Θαλασαιμικό προσωπείο λόγω αναποτελεσματικής ερυθροποίησης.

4.3 Διάγνωση ομόζυγης β- Μεσογειακής αναιμίας

Η διάγνωση της Μεσογειακής αναιμίας βασίζεται:

- Στην λήψη καλού ατομικού και οικογενειακού ιστορικού.
- Στην κλινική εξέταση η οποία περιλαμβάνει διόγκωση ήπατος και σπληνός, χαρακτηριστικό λεμονοειδές χρώμα δέρματος και βλεννογόνων.
- Στον εργαστηριακό έλεγχο με:
 - πλήρη αιματολογικό έλεγχο,
 - ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης,
 - μελέτη της ωσμωτικής αντίστασης των ερυθρών,
 - βιοσύνθεση των αλυσίδων της σφαιρίνης,
 - ανάλυση των γόνων (Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, 2001),
- Στα ακτινολογικά ευρήματα.

Οικογενειακό ιστορικό. Για τη διάγνωση και ιδιαίτερα για τον καθορισμό του γονότυπου απαιτείται συχνά πλήρης οικογενειακή μελέτη (Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, 2001).

Από τη μελέτη του οικογενειακού ιστορικού προκύπτει ότι:

- Και οι δύο γονείς είναι φορείς (ετεροζυγώτες) για τη β- Μεσογειακή αναιμία και εμφανίζουν μικροκυττάρωση και υποχρωμία.
- Καταγωγή από περιοχές της Μεσογείου, Μέσης και άπω Ανατολής (Μελέτης, 1998).

Εργαστηριακός έλεγχος. Ο αριθμός των ερυθρών, ο αιματοκρίτης και η αιμοσφαιρίνη, οι δείκτες MCV και MCH, η μελέτη μορφολογίας των ερυθρών, η αναζήτηση εγκλείστων στα ερυθρά, ο προσδιορισμός των δικτυερυθροκυττάρων και της φερριτίνης του ορού θα πρέπει απαραίτητα να περιλαμβάνονται στον συνήθη αιματολογικό έλεγχο. Από τη μελέτη αυτών των στοιχείων τίθεται ή απορρίπτεται η διάγνωση της Μεσογειακής αναιμίας στις περισσότερες περιπτώσεις (Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, 2001).

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. Εμφανίζονται 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/ μ L και αποτελεί σταθερό εύρημα, ενώ ο αριθμός των αιμοπεταλίων είναι φυσιολογικός (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

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 και η αυξημένη χολερυθρίνη του ορού λόγω της αυξημένης καταστροφής των ερυθροκυττάρων (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Τα ευρήματα στην ηλεκτροφόρηση εξαρτώνται από τον τύπο της θαλασσαιμίας. Στην ομόζυγο β^+ Θαλασσαιμία το μεγαλύτερο μέρος της αιμοσφαιρίνης είναι HbF (70-80%), υπάρχει μικρή ποσότητα HbA₂ (5%), μικρή ποσότητα HbA (10-20%), όπως και ελεύθερες α αλυσίδες. Κατά τη β^0 Θαλασσαιμία όλη η αιμοσφαιρίνη είναι HbF, εκτός μικρής ποσότητας HbA₂ (>5%). Η HbA απουσιάζει τελείως. Υπάρχουν ελεύθερες α αλυσίδες (Γαρδίκας, 2000).

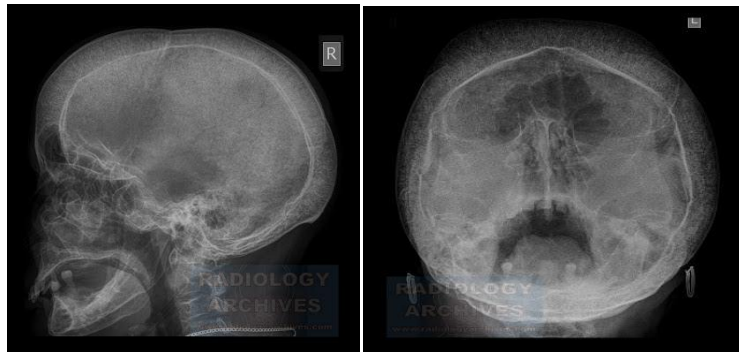
Με τη βιοσύνθεση των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης καθορίζουμε κατά πόσον μία αλυσίδα παράγεται επαρκώς ή όχι. Στα φυσιολογικά άτομα η συνθετική σχέση της α/β αλυσίδας είναι περίπου ίση με τη μονάδα. Συνθετική σχέση α/β μεγαλύτερη από 1,20 υποδηλώνει β - Μεσογειακή αναιμία, ενώ κάτω από 0,85 α - Μεσογειακή αναιμία (Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, 2001).

Τέλος, με την ανάλυση των γόνων καθορίζουμε τη θαλασσαιμική βλάβη σε επίπεδο DNA με τις σύγχρονες μεθόδους της μοριακής βιολογίας.

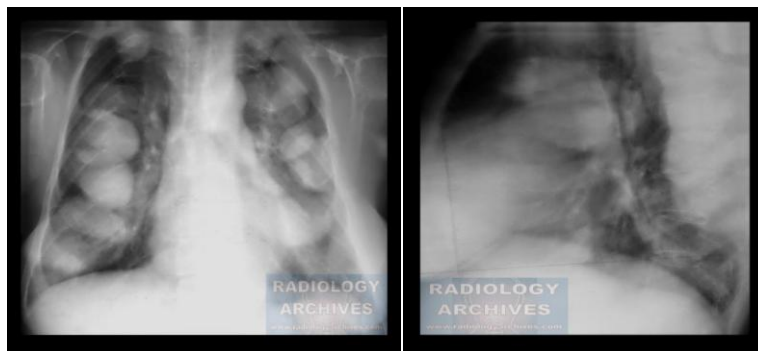
Ακτινολογικά ευρήματα. Από την υπερτροφία του μυελού των οστών του προσώπου και του κρανίου διαμορφώνεται το χαρακτηριστικό προσωπείο της νόσου (τυπικό μογγολοειδές προσωπείο). Εμφανίζει προπέτεια των ζυγωματικών οστών, λοξή σχισμή των βλεφάρων, καθίζηση της βάσης της μύτης και υπερπλασία της άνω γνάθου. Σαν αποτέλεσμα της

υπερπλασίας της άνω γνάθου στα παιδιά όταν χαμογελούν αποκαλύπτονται τα ούλα τους και διακρίνονται καλά τα δόντια τους (Κασίμος, 1986).

Χαρακτηριστικές ακτινολογικές αλλοιώσεις είναι η πάχυνση της διπλής και η μεγάλη λεπύτωση 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 οστική αφαλάτωση (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).



Εικόνα 14. Σημείο ψήκτρας στην Ομόζυγη β- Μεσογειακή αναιμία.



Εικόνα 15. Εξωμυελική αιμοποίηση στην Ομόζυγη β- Μεσογειακή αναιμία.



Εικόνα 16. Σπληνομεγαλία στην ομόζυγη β- Μεσογειακή αναιμία.

4.3.1 Διαφορική διάγνωση

Σε επίπεδο θαλασσαιμιών η διαφορική διάγνωση πρέπει να γίνει κατ' αρχήν από τη μεικτή μορφή θαλασσαιμίας και αιμοσφαιρινοπάθειας S (μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία). Η διάκριση θα στηριχθεί στο αρνητικό αποτέλεσμα της δοκιμασίας δρεπανώσεως και της έλλειψης παθολογικών αιμοσφαιρινών ηλεκτροφορητικά. Από την κληρονομική σφαιροκυττάρωση όταν αυτή προσλαμβάνει βαριά μορφή η διάκριση θα γίνει με την σφαιροκυττάρωση, την έλλειψη υποχρωμίας και την ελαττωμένη ωσμωτική αντίσταση. Από την κακοήθη αναιμία των βρεφών (που είναι σπανιότατη άλλωστε) η διάκριση θα γίνει λόγω της έλλειψης μεγαλοβλαστών κατά τη Μεσογειακή αναιμία (Κουρτάλη & Σκέντου, 2008).

Πρόβλημα διαφορικής διαγνωστικής στη Μεσογειακή αναιμία μπορεί να προκύψει σε ύπαρξη ασταθούς αιμοσφαιρίνης, σε κληρονομική σιδηροβλαστική αναιμία και κληρονομική δυσερυθροποιητική αναιμία. Η ευκολότερη καθίζηση της ασταθούς αιμοσφαιρίνης με την αύξηση της θερμοκρασίας ή κατόπιν προσθήκη ισοπροπανόλης βοηθούν στη διάγνωση της ασταθούς αιμοσφαιρίνης. Σπάνια η ασταθής αιμοσφαιρίνη αναδεικνύεται ως παθολογικό κλάσμα στην ηλεκτροφόρηση (Κουρτάλη & Σκέντου, 2008).

Η κληρονομική σιδηροβλαστική αναιμία μοιάζει κατ' αρχήν με τη Μεσογειακή αναιμία, όμως ο δίμορφος πληθυσμός των ερυθρών στο περιφερικό αίμα, οι δακτυλιοειδείς ερυθροβλάστες στο μυελό και η φυλοσύνδετη κληρονομική μεταβίβαση αποτελούν βασικά χαρακτηριστικά της διαταραχής αυτής. Επιπρόσθετα η HbA₂ και HbF είναι συνήθως φυσιολογικές (Κουρτάλη & Σκέντου, 2008).

Η κληρονομική δυσερυθροποιητική αναιμία διαγιγνώσκεται από τις ειδικές διαταραχές ωρίμανσης των ερυθροβλαστών με κύριο χαρακτηριστικό την πολλαπλή λόβωση του πυρήνα. Η δοκιμασία Ham μπορεί να είναι θετική. Εκτός από τις παραπάνω κληρονομικές διαταραχές, προβλήματα διαφορικής διαγνωστικής μπορεί να προκύψουν και με επίκτητα νοσήματα όπως είναι η ερυθρολευχαιμία, η οποία χαρακτηρίζεται από έντονες μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθρών, αλλά και τα μυελοδυσπλαστικά και μυελοϋπερπλαστικά σύνδρομα (Κουρτάλη & Σκέντου, 2008).

Για τη χώρα μας, σε κάθε περίπτωση σπληνομεγαλίας με αναιμία θα πρέπει να αποκλείεται η Μεσογειακή αναιμία. Τα ειδικά κλινικά και εργαστηριακά χαρακτηριστικά βοηθούν σε κάθε μια από τις παραπάνω περιπτώσεις στην ασφαλή διάκριση από τη Μεσογειακή αναιμία (Κουρτάλη & Σκέντου, 2008).

4.4 Επιπλοκές της νόσου

Οι επιπλοκές της νόσου συνδέονται κυρίως με την αιμοσιδήρωση και οφείλονται πιθανώς στους παρακάτω παράγοντες:

- Ανεπαρκής αποσιδήρωση στα πρώτα χρόνια της θεραπείας με αποτέλεσμα την πρόκληση μη επανορθώσιμων βλαβών.
- Ατελής εφαρμογή προτεινόμενης θεραπείας αποσιδήρωσης ή ακόμα και περιορισμένη χορήγηση DFO, από το φόβο τοξικών παρενεργειών.
- Αυξημένες ανάγκες αίματος.

Οι πιο συχνές και σοβαρές επιπλοκές είναι οι καρδιολογικές, οι ενδοκρινολογικές, οι ηπατικές και οι νευρολογικές επιπλοκές (Καττάμης, 1989).

1. Καρδιολογικές επιπλοκές

Οι καρδιολογικές επιπλοκές αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία και αντιπροσωπεύουν την αιτία θανάτου στα δύο τρίτα περίπου των ασθενών με Μεσογειακή αναιμία. Η παθογένεση της καρδιακής νόσου συμπεριλαμβάνει ένα ποικίλο αριθμό μηχανισμών με κύριο εκπρόσωπο την υπερφόρτωση της καρδιάς με σίδηρο. Οι καρδιολογικές επιπλοκές εκδηλώνονται συνήθως μετά τη 2^η δεκαετία της ζωής και περιλαμβάνουν την περικαρδίτιδα, η οποία μπορεί να προκληθεί και από τον ιό Coxsackie, την μυοκαρδίτιδα, τις διαταραχές του ρυθμού (σε ποσοστό 20-30%) και τη διατακτική μυοκαρδιοπάθεια που οδηγεί σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Ενίοτε συνυπάρχουν και βλάβες των βαλβίδων (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου 1999· Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Η υπερφόρτωση με σίδηρο προκαλείται κατά κύριο λόγο από τις επαναλαμβανόμενες μεταγίσεις στους τακτικά μεταγγιζόμενους ασθενείς. Κατά την παρουσία υπερφόρτωσης με σίδηρο ο πλήρης κορεσμός του φυσιολογικού φορέα του σιδήρου στην κυκλοφορία, της τρανσφερρίνης, οδηγεί στην εμφάνιση ενός τοξικού, μη συνδεδεμένου με την τρανσφερρίνη σιδήρου. Ο σίδηρος αυτός εισέρχεται στα μυοκαρδιακά κύτταρα με μηχανισμό που δεν υπόκειται σε αντιροπιστικούς μηχανισμούς ελέγχου, ενώ παράλληλα το μυοκαρδιακό κύτταρο στερείται μηχανισμών αποβολής του σιδήρου. Ο εισερχόμενος σίδηρος εναποτίθεται με τη μορφή φερριτίνης, αιμοσιδηρίνης και ελεύθερου σιδήρου. Ο τελευταίος είναι ιδιαίτερα τοξικός καθώς οδηγεί στο σχηματισμό δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species), που με τη σειρά τους προκαλούν βλάβες στις κυτταρικές δομές όταν υπερκεράσουν τους

αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου. Ως αποτέλεσμα, η εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ειδικού τύπου μυοκαρδιοπάθειας (Kremastinos et al., 2010· Φαρμάκης και συν., 2011).

Πέρα από την άμεση βλάβη στο μυοκάρδιο, η υπερφόρτωση με σίδηρο οδηγεί και σε έμμεσες επιδράσεις στο καρδιαγγειακό μέσω ενδοκρινολογικών διαταραχών (υποθυρεοειδισμός, υποπαραθυρεοειδισμός, σακχαρώδης διαβήτης), ηπατικής βλάβης και αυξημένης επιρρέπειας των ασθενών στις λοιμώξεις (Φαρμάκης και συν., 2011).

- Καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής

Η αυξημένη καρδιακή παροχή λόγω της χρόνιας αναιμίας και των αντιρροπιστικών της μηχανισμών εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία. Σε ασθενείς με μείζων β- Μεσογειακή αναιμία αποτελούσε σταθερό εύρημα πριν την εφαρμογή των συστηματικών μεταγγίσεων για τη διατήρηση ενός ικανοποιητικού επιπέδου αιμοσφαιρίνης. Η πλειοψηφία των ασθενών αυτών κατέληγε κατά τη δεύτερη δεκαετία της ζωής, με επιβίωση της τάξης του 37% στα 16 έτη το 1964 (Φαρμάκης και συν., 2011).

- Μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση με σίδηρο

Η μυοκαρδιοπάθεια της αριστερής κοιλίας αποτελεί σήμερα την κύρια καρδιολογική εκδήλωση σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με υπερφόρτωση με σίδηρο που δε λαμβάνουν επαρκή αγωγή αποσιδήρωσης. Εκδηλώνεται αρχικά συνήθως ως διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας. Η διαταραχή εξελίσσεται προοδευτικά με διάταση και έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας στην πλειοψηφία των ασθενών, λαμβάνοντας το φαινότυπο της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας. Σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών, ο τελικός φαινότυπος είναι διαφορετικός και αντιστοιχεί σε εκείνον της περιοριστικής μυοκαρδιοπάθειας, χωρίς διάταση ή έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας αλλά με περιοριστικού τύπου διαστολική δυσλειτουργία (Φαρμάκης και συν., 2011).

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας παραμένει για πολύ μεγάλο χρονικό διάστημα υποκλινική. Εκδηλώνεται κλινικά με πνευμονική συμφόρηση, ή σε πιο προχωρημένα στάδια με εικόνα πνευμονικής και περιφερικής συμφόρησης. Σημαντική είναι εδώ η παρουσία εκλυτικών παραγόντων που μπορεί να οδηγήσουν μια υποκλινική δυσλειτουργία στην κλινική εκδήλωση καρδιακής ανεπάρκειας. Εκτός από την αριστερή κοιλία, η εναπόθεση σιδήρου οδηγεί και σε μυοκαρδιοπάθεια της δεξιάς κοιλίας και εμφάνιση εκδηλώσεων περιφερικής συμφόρησης (Φαρμάκης και συν., 2011).

- Περικαρδίτιδα-Μυοκαρδίτιδα

Η αυξημένη επιρρέπεια στις λοιμώξεις, συνέπεια της συνυπάρχουσας ανοσοανεπάρκειας, σχετίζεται με την εμφάνιση φλεγμονωδών εκδηλώσεων από το περικάρδιο και το μυοκάρδιο. Η οξεία περικαρδίτιδα αποτελούσε κατά το παρελθόν συχνή επιπλοκή στους πτωχά θεραπευόμενους ασθενείς με μείζονα Μεσογειακή αναιμία με συχνότητα που πλησίαζε το 50%. Σήμερα, η αποτελεσματική αντιμετώπιση της αναιμίας και της υπερφόρτωσης με σίδηρο που καθιστούν τους ασθενείς επιρρεπείς σε λοιμώξεις, καθώς και ο αποτελεσματικότερος έλεγχος του μεταγγιζόμενου αίματος για την αποφυγή της μετάδοσης λοιμωδών παραγόντων έχει σημαντικά μειώσει τη συχνότητα της περικαρδίτιδας (Φαρμάκης, και συν., 2011).

Η οξεία περικαρδίτιδα εκδηλώνεται κυρίως με θωρακικό πόνο και δύσπνοια, πυρετική κίνηση, ενώ η ταχεία άθροιση σημαντικής ποσότητας υγρού στο περικάρδιο μπορεί να οδηγήσει σε εικόνα περιφερικής συμφόρησης ή ακόμα και επιπωματισμού. Παράλληλα, η χρόνια συμπιεστική περικαρδίτιδα που προκαλείται από την πάχυνση και ασβέστωση του περικαρδίου, αποτελεί επιπλοκή της νόσου που εκδηλώνεται τυπικά με εικόνα περιφερικής συμφόρησης (Φαρμάκης και συν., 2011).

- Αρρυθμίες

Οι διαταραχές του ρυθμού περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα υπερκοιλιακών και κοιλιακών αρρυθμιών, όπως η εκτακτοσυστολική αρρυθμία, κολπική μαρμαρυγή, άλλες μορφές υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας, κοιλιακή ταχυκαρδία καθώς και διαταραχών της αγωγής του ερεθίσματος. Οι αρρυθμιολογικές επιπλοκές εμφανίζονται κυρίως σε ασθενείς με σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία ή σοβαρή εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο. Έτσι, έχει δειχθεί ότι ο κίνδυνος εμφάνισης αρρυθμιών εντός ενός έτους ήταν 19% σε ασθενείς με σοβαρή εναπόθεση σιδήρου, έναντι 2% σε ασθενείς χωρίς μυοκαρδιακή υπερφόρτωση με σίδηρο. Επεισόδια κοιλιακής ταχυκαρδίας έχουν επίσης αναφερθεί σε ασθενείς με μείζονα Μεσογειακή αναιμία στα πλαίσια οξείας μυοκαρδίτιδας, ενώ μη ειδικές διαταραχές της επαναπόλωσης έχουν παρατηρηθεί σε ασθενείς που λάμβαναν εντατική αγωγή αποσιδήρωσης (Φαρμάκης και συν., 2011).

Διάγνωση

Όλοι οι ασθενείς πρέπει να υποβάλλονται σε τακτικό ετήσιο καρδιολογικό έλεγχο με αντικειμενική εξέταση, ηλεκτροκαρδιογράφημα ηρεμίας, ακτινογραφία τηλεκαρδίας και ηχοκαρδιογραφική μελέτη. Η ηχοκαρδιογραφία αντιπροσωπεύει τη βάση του καρδιολογικού

ελέγχου των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες γενικότερα, καθώς αποτελεί ακριβή, χαμηλού κόστους και ευρέως διαθέσιμη τεχνική ασυμπτωματικού ελέγχου, διάγνωσης και παρακολούθησης των καρδιολογικών επιπλοκών. Παρόλα αυτά δεν επιτρέπει την άμεση εκτίμηση της εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο, ενώ παράλληλα μπορεί να οδηγήσει σε υπερεκτίμηση των πιέσεων της πνευμονικής κυκλοφορίας και υπερδιάγνωση της πνευμονικής υπέρτασης. Παράλληλα, η φερριτίνη ορού που έχει ευρέως χρησιμοποιηθεί για την εκτίμηση της υπερφόρτωσης με σίδηρο, δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο ή προκαλούμενης από το σίδηρο καρδιακής δυσλειτουργίας, ενώ φαίνεται να συσχετίζεται καλύτερα με την εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ (Aessopos et al., 2008).

Η εισαγωγή της τεχνικής του χρόνου T2 με το μαγνητικό συντονισμό επέτρεψε για πρώτη φορά τον ακριβή ποσοτικό προσδιορισμό της εναπόθεσης σιδήρου στην καρδιά και το ήπαρ και κατά συνέπεια την καθοδήγηση της αγωγής αποσιδήρωσης, επιφέροντας πραγματική επανάσταση στην αντιμετώπιση των ασθενών με μείζονα Μεσογειακή αναιμία. Σε γενικές γραμμές οι πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς υποβάλλονται σε μαγνητική τομογραφία με προσδιορισμό του T2 αρχικά στην παιδική ηλικία και εν συνεχεία ανά διαστήματα 2 ετών ή μεγαλύτερα, καθώς και κατά την τροποποίηση της αγωγής αποσιδήρωσης ή την εμφάνιση δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας (Φαρμάκης και συν., 2011).

Σε περίπτωση πνευμονικής υπέρτασης, η ηχοκαρδιογραφική διάγνωση θα πρέπει να επιβεβαιώνεται με δεξιό καρδιακό καθετηριασμό. Τέλος, επιπλέον διαγνωστικές τεχνικές που απαιτούνται σε ειδικές περιπτώσεις, περιλαμβάνουν τη 24ωρη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή σε ασθενείς με αίσθημα παλμών ή διαταραχές του ρυθμού καθώς και τις δυναμικές δοκιμασίες ελέγχου μυοκαρδιακής ισχαιμίας (σπινθηρογράφημα μυοκαρδίου, δυναμική ηχοκαρδιογραφία) (Φαρμάκης και συν., 2011).

Θεραπεία

Η εφαρμοζόμενη θεραπεία της υποκείμενης νόσου αποτελεί σημαντικό παράγοντα που καθορίζει τη μορφή και βαρύτητα των καρδιολογικών επιπλοκών. Η σύγχρονη θεραπεία της μείζονος Μεσογειακής αναιμίας περιλαμβάνει τακτικές μεταγγίσεις με στόχο τη διατήρηση του επιπέδου αιμοσφαιρίνης >10 g/dl, σε συνδυασμό με κατάλληλη αγωγή αποσιδήρωσης που ιδανικά καθοδηγείται από την εκτίμηση του ηπατικού και καρδιακού φορτίου σε σίδηρο με την τεχνική T2 (Aessopos et al., 2008; Kremastinos et al., 2010).

Η θεραπεία αυτή αντιμετωπίζει αφενός την αναιμία, αποτρέποντας την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής και αφετέρου την υπερφόρτωση με σίδηρο,

προλαμβάνοντας την ανάπτυξη δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας. Ως αποτέλεσμα η πρόγνωση της νόσου έχει αλλάξει ριζικά. Πιο συγκεκριμένα, η επιβίωση των ασθενών, από 37% στα 16 έτη το 1964, ανήλθε στο 83% πέρα από τα 40 έτη το 2008 και η εντυπωσιακή αυτή βελτίωση έχει αποδοθεί κατά κύριο λόγο στη μείωση της καρδιολογικής νοσηρότητας και θνητότητας (Φαρμάκης και συν., 2011).

Πέρα από την πρόληψη της καρδιακής βλάβης από εναπόθεση σιδήρου, η κατάλληλη αγωγή αποσιδήρωσης επιτρέπει την αποτελεσματική αντιμετώπιση της υπερφόρτωσης σε σίδηρο και των επιπλοκών της. Ιδιαίτερα η συνδυαστική αγωγή αποσιδήρωσης με δεσφερριόξαμίνη και δεφεριπρόνη έχει αποδειχτεί αποτελεσματική στη βελτίωση της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με σοβαρή εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο και/ή καρδιακή ανεπάρκεια και αποτελεί την ενδεδειγμένη θεραπεία στην κατηγορία αυτή των ασθενών (Φαρμάκης και συν., 2011).

Επιπλέον, οι ασθενείς με καρδιολογικές εκδηλώσεις αντιμετωπίζονται με την κατάλληλη ειδική αγωγή. Πιο συγκεκριμένα, οι πάσχοντες από καρδιακή ανεπάρκεια λαμβάνουν διουρητικά, αναστολείς του άξονα ρενίνης-αγγειοτενσίνης-αλδοστερόνης και β-αναστολείς και σε βαρύτερες καταστάσεις ινóτροπα, ενώ έχει αναφερθεί και η εφαρμογή μηχανικής υποστήριξης της κυκλοφορίας σε ασθενείς με αιμοδυναμική κατέρριψη. Δακτυλίτιδα και αντιαρρυθμικοί παράγοντες (κυρίως αμιωδαρόνη) μπορεί επίσης να εφαρμοστούν σε ασθενείς με κολπική μαρμαρυγή ή άλλες διαταραχές του ρυθμού. Οι ασθενείς με οξεία διαταραχή της νεφρικής τους λειτουργίας και/ή αντίσταση στα διουρητικά απαιτούν συνδυασμό διουρητικών παραγόντων, ινοτρόπων καθώς και αιμοκάθαρση ή αιμοδιάλυση. Παράλληλα, σημαντική είναι και η αντιμετώπιση των ενδοκρινολογικών επιπλοκών και κυρίως του υποθυρεοειδισμού, του σακχαρώδη διαβήτη και του υποπαραθυρεοειδισμού, που μπορεί να συμμετέχουν στην παθοφυσιολογία και επιδείνωση των καρδιολογικών εκδηλώσεων (Aessopos et al., 2008; Kremastinos et al. 2010).

2. Ενδοκρινολογικές επιπλοκές

Η δυσλειτουργία των ενδοκρινών αδένων αποτελεί μια από τις σημαντικότερες επιπλοκές στη Μεσογειακή αναιμία και η συχνότητά της αυξάνει με την ηλικία και την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης. Η εμφάνιση ενδοκρινολογικών επιπλοκών έχει επιπτώσεις όχι μόνο στην πρόγνωση της Μεσογειακής αναιμίας αλλά και στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Η παθογένειά τους είναι πολυπαραγοντική. Τόσο η ιστική υποξία λόγω της αναιμίας όσο και η υπερφόρτωση των αδένων με σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο. Οι υψηλές συγκεντρώσεις ελεύθερου τοξικού σιδήρου μπορεί ακόμα να

οδηγήσουν σε απόπτωση των κυττάρων και βλάβες των διαφόρων οργάνων. Επίσης, η εναπόθεση σιδήρου σε διάφορα όργανα (όπως ήπαρ, καρδιά, μυς κ.λπ.) είναι δυνατό να προσβάλλει τους υποδοχείς των οργάνων-στόχων και να επηρεάσει τη βιολογική δράση των διαφόρων ορμονών. Σε ορισμένες περιπτώσεις σοβαρής υπερσιδήρωσης παρουσιάζεται πανυποπόφουσιμος, που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια όλων των ορμονών του προσθίου λοβού της υπόφυσης (Φαρμάκη, 2011).

Οι συχνές μεταγγίσεις και η συστηματική αποσιδήρωση με κατάλληλα σχήματα είναι οι βασικοί άξονες που συμβάλλουν στην πρόληψη των ενδοκρινοπαθειών στη Μεσογειακή αναιμία. Λόγω του γεγονότος ότι στα αρχικά στάδια είναι υποκλινικές, θα πρέπει η διερεύνησή τους να αρχίζει πρώιμα και να επαναλαμβάνεται ετήσια, για την πρόληψη και έγκαιρη αντιμετώπισή τους (Φαρμάκη, 2011).

Η υπολειπόμενη ανάπτυξη, η βραχυσωμία, οι διαταραχές στην ενήβωση, ο υπογοναδισμός, ο υποθυρεοειδισμός, ο υποπαραθυρεοειδισμός, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι διαταραχές του ασβεστίου και η οστεοπάθεια, είναι οι συνήθεις ενδοκρινολογικές επιπλοκές (Φαρμάκη, 2011).

- Υπολειπόμενη ανάπτυξη

Είναι πολύ συχνή επιπλοκή στα παιδιά με Μεσογειακή αναιμία που ακολουθούν πλημμελή θεραπεία μεταγγίσεων ή και αποσιδήρωσης και εμφανίζεται εντονότερα σε ηλικία 8-9 ετών. Παρουσιάζεται ως καθυστέρηση του ρυθμού αύξησης και συχνά ως επίτευξη κοντού τελικού αναστήματος. Η αιτιολογία της είναι πολυπαραγοντική: χρόνια υποξία ένεκα της αναιμίας, υπερφόρτωση με σίδηρο του οργανισμού, ηπατοπάθεια, έλλειψη φυλλικού οξέος και Zn, τοξικότητα από δεσφερριοξαμίνη, διαταραχές στον άξονα της αυξητικής ορμόνης καθώς και η συνύπαρξη άλλων ενδοκρινοπαθειών (Γούλα, χ.η.).

Πρωταρχικής σημασίας για την πρόληψη της υπολειπόμενης ανάπτυξης είναι η έγκαιρη διερεύνησή της, η οποία περιλαμβάνει συστηματικές μετρήσεις του ύψους και σύγκριση με τα διαγράμματα ανάπτυξης και το ύψος των γονέων, μέτρηση οστικής ηλικίας, βιοχημικό και ενδοκρινολογικό έλεγχο καθώς και σε ειδικές περιπτώσεις, εκτίμηση της έκκρισης αυξητικής ορμόνης (Growth Hormone stimulation test). Με ιδιαίτερη προσοχή θα πρέπει επίσης να διερευνάται η δυσαναλογία ανάμεσα στο πάνω και στο κάτω μέρος του κορμού (βραχυσωμία) που μπορεί να παρατηρηθεί ακόμα και σε φυσιολογικό ανάστημα. Αυτή οφείλεται στην σπονδυλοεπιφυσιακή δυσπλασία και κυρίως στην πλατυσπονδυλία, όπου η τοξικότητα της δεσφερριοξαμίνης φαίνεται να εμπλέκεται (Φαρμάκη, 2011).

Η θεραπευτική παρέμβαση αφορά την επανεκτίμηση του σχήματος των μεταγγίσεων (προμεταγγισιακή Hb ίση ή >10g/dL), και της αποσιδήρωσης. Τιμές φερριτίνης ίσες ή μεγαλύτερες από 3000 ng/mL πριν την εφηβεία φαίνεται να είναι καθοριστικές στην καθυστέρηση του ρυθμού σωματικής αύξησης. Τόσο η εφαρμογή εντατικής θεραπείας αποσιδήρωσης όσο και η επιλογή χηλικού παράγοντα διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Η συνδυαστική χρήση της δεσφερριόξαμίνης (σε μικρότερη δόση) και της δεφεριπρόνης, έχει αναφερθεί ότι οδηγεί σε φυσιολογική ανάπτυξη και εφηβεία χωρίς παρενέργειες. Η χρήση της δεφερασιρόξης που έχει πάρει ένδειξη για παιδιατρικούς ασθενείς και φαίνεται να μειώνει το φορτίο σιδήρου με ικανοποιητική ασφάλεια, ενδεχομένως να αποδειχτεί αποτελεσματική στην πρόληψη της υπολειπόμενης ανάπτυξης είτε ως μονοθεραπεία, είτε σε συνδυασμό με άλλους χηλικούς παράγοντες. Επιπλέον θα πρέπει να χορηγούνται θεραπείες υποκατάστασης στην περίπτωση συνύπαρξης άλλων ενδοκρινοπαθειών (υποθυρεοειδισμού, υπογοναδισμού, διαταραχών του μεταβολισμού του ασβεστίου). Τέλος θα πρέπει να γίνεται καθοδήγηση στον τομέα της διατροφής, της άσκησης, καθώς και ψυχολογική υποστήριξη αν η υπολειπόμενη ανάπτυξη δημιουργεί συναισθηματικές επιπτώσεις (Φαρμάκη, 2011).

- Διαταραχές στην ενήβωση-Υπογοναδισμός

Η ήβη είναι μια από τις σημαντικότερες περιόδους της ζωής του ανθρώπου. Κατά την εποχή της ήβης εμφανίζεται για πρώτη φορά στον ανθρώπινο οργανισμό μια λειτουργία, η οποία προκαλεί θεαματικές μορφολογικές και λειτουργικές μεταβολές, που δίνουν σε μερικά χρόνια την τελική ώριμη μορφή του ατόμου (Γούλα, χ.η.).

Οι διαταραχές στην ενήβωση και ο υπογοναδισμός συναντώνται στο 40-80% των ασθενών με Μεσογειακή αναιμία παρά την επαρκή μετάγγιση και αποσιδήρωση και έχουν ιδιαίτερο αντίκτυπο στη ζωή και την ψυχική υγεία των ασθενών. Παρατηρούνται διάφορες κλινικές διαβαθμίσεις από μια απλή καθυστέρηση της ήβης μέχρι και την εγκατάσταση υπογοναδισμού. Ο υπογοναδισμός χαρακτηρίζεται από την απουσία ή τη διακοπή της ενήβωσης. Οφείλεται στη δυσλειτουργία της υπόφυσης κατά τη διάρκεια της ήβης (υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός), λόγω υπερφόρτωσης με σίδηρο ή οξειδωτικών βλαβών από τον ελεύθερο τοξικό σίδηρο. Η ανεπάρκεια στην έκκριση LH, FSH επηρεάζει τους περιφερειακούς γονάδες (όρχεις και μήτρα), που είτε δεν αναπτύσσονται είτε έχουν μικρότερο μέγεθος του φυσιολογικού. Στις κοπέλες εμφανίζεται με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια και δυσλειτουργία ωοθηκών και στα αγόρια με αζωοσπερμία, μειωμένη σεξουαλική επιθυμία και έκκριση τεστοστερόνης (Φαρμάκη, 2011).

Η διερεύνηση των διαταραχών της ενήβωσης περιλαμβάνει:

- την κλινική εξέταση και σταδιοποίηση Tanner των χαρακτηριστικών του φύλου,
- την παρακολούθηση και καταγραφή του ρυθμού σωματικής αύξησης και της αναμενόμενης εμφάνισης του growth spurt (ενήβωσης),
- την εκτίμηση οστικής ηλικίας με α/α αριστεράς άκρας χειρός με βάση τους ειδικούς παιδο-ενδοκρινολογικούς άτλαντες,
- τη μέτρηση των στεροειδών του φύλου (E2, τεστοστερόνη),
- την εκτίμηση του άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-γονάδες (FSH, LH) σε βασικές τιμές αλλά και σε μετά από διέγερση με (GnRH-test),
- την απεικόνιση των έσω γεννητικών οργάνων με υπερηχογράφημα πυέλου,
- τη εκτίμηση της έκκρισης και της δράσης της αυξητικής ορμόνης και έλεγχος της θυρεοειδικής λειτουργίας (Γούλα, χ.η.).

Η διερεύνηση του φορτίου του σιδήρου της υπόφυσης είναι δυνατή με μαγνητική τομογραφία που δείχνει μία μείωση του σήματος του πρόσθιου λοβού, η οποία συσχετίζεται με την απάντηση στο LHRH test. Αυτό το test χρησιμοποιείται ακόμη και για διαφορική διάγνωση ανάμεσα στην καθυστέρηση της ήβης και στον υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό. Μία σημαντική αύξηση των τιμών της FSH κατά τη διάρκεια του test υποδηλώνει διαφύλαξη της έκκρισης των γοναδοτροφινών (Φαρμάκη, 2011).

Η θεραπεία αποσιδήρωσης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο δεδομένου ότι τιμές φερριτίνης ίσες ή μεγαλύτερες από 2500 ng/mL πριν την εφηβεία φαίνεται να είναι καθοριστικές για την εγκατάσταση υπογοναδισμού. Η επιλογή του σχήματος αποσιδήρωσης φαίνεται να επηρεάζει την πρόγνωση. Η διαθεσιμότητα των από του στόματος χηλικών παραγόντων, μικρότερου μοριακού βάρους και με ικανότητα διαπερατότητας της μεμβράνης των κυττάρων αλλά και εξουδετέρωσης του ελεύθερου τοξικού σιδήρου είναι πολλά υποσχόμενη. Με τη χρήση εντατικής συνδυαστικής θεραπείας αποσιδήρωσης έχουν αναφερθεί περιπτώσεις ανατροπής του υπογοναδισμού (Φαρμάκη, 2011).

Στις περιπτώσεις που χρειάζεται υποστηρικτική θεραπεία, αυτή θα πρέπει να αρχίζει έγκαιρα και όχι αργότερα από την οστική ηλικία των 10 ετών για τα κορίτσια και 11-12 ετών για τα αγόρια. Αρχικά δοκιμάζεται η υποκατάσταση με στεροειδή του φύλου (οιστρογόνα ή τεστοστερόνη) σε ρυθμό παρόμοιο με αυτό της φυσιολογικής εφηβείας, με συστηματική

παρακολούθηση και εξατομίκευση της δοσολογίας. Τα διαδερμικά αυτοκόλλητα προτιμώνται διότι παρακάμπτουν το μεταβολισμό από το ήπαρ. Η διέγερση των γονάδων προς επίτευξη ικανοποιητικής σεξουαλικής ανάπτυξης και γονιμότητας είναι επίσης δυνατή με εξωγενή χορήγηση γοναδοτροπινών (hCG, hMG, rhFSH, rhLH) (Kyriakou & Skordis, 2009).

- Διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης

Οι διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης είναι η δεύτερη συχνότερη ενδοκρινολογική επιπλοκή (21-42%) στη Μεσογειακή αναιμία. Οι διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης επηρεάζουν την πρόγνωση της Μεσογειακής αναιμίας λόγω των επιπτώσεων του σακχαρώδη διαβήτη στην καρδιαγγειακή νόσο (Φαρμάκη, 2011).

Ο Σακχαρώδης διαβήτης είναι αφενός αποτέλεσμα τόσο της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο και της προοδευτικής καταστροφής των β- νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος, όσο και πλήθος άλλων παραγόντων, όπως χρόνιες ηπατοπάθειες (ίνωση και χρόνια ηπατίτιδα), παχυσαρκία και καθιστική ζωή (life style) που αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη. Επίσης ενοχοποιούνται γενετικοί παράγοντες (κληρονομικότητα), ιογενείς λοιμώξεις, φάρμακα όπως τα κορτικοειδή και η θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης όπως η χορήγηση αυξητικής ορμόνης (Μίχος, χ.η.).

Στη Μεσογειακή αναιμία η εξέλιξη σε σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 εξαρτάται από τη βαρύτητα αλλά και τη διάρκεια της αιμοσιδήρωσης. Οι κυριότεροι επιβαρυντικοί παράγοντες είναι η ηλικία >35 ετών και το αυξημένο φορτίο σιδήρου στο ήπαρ (Liver Iron Concentration >4 φορές τη φυσιολογική τιμή) ή ηπατική ίνωση ή κίρρωση (Φαρμάκη, 2011).

Επειδή στα αρχικά στάδια οι διαταραχές μεταβολισμού της γλυκόζης είναι ασυμπτωματικές στη Μεσογειακή αναιμία, συνιστάται συστηματική ετήσια διερεύνηση από την ηλικία των 10 ετών με καμπύλη γλυκόζης OGTT (Oral Glucose Tolerance Test) μετά από λήψη 1.75 mg γλυκόζης/kg σωματικού βάρους με μέξιμουμ 75g, μετά νηστεία 12 ωρών και λήψη δειγμάτων στους χρόνους 0', 30', 60', 90', 120' για προσδιορισμό γλυκόζης και ινσουλίνης ορού. Παράλληλα, μπορεί να εκτιμηθεί το εμβαδό κάτω από την καμπύλη της γλυκόζης και της ινσουλίνης ώστε να εκτιμηθεί συνολικά η έκκριση της ινσουλίνης σε απάντηση των διακυμάνσεων της γλυκόζης. Επίσης, η παρακολούθηση της θεραπείας του σακχαρώδη διαβήτη στη Μεσογειακή αναιμία γίνεται με τη δοκιμασία φρουκτοζαμίνης (Φαρμάκη, 2011).

Όπως και στις άλλες ενδοκρinoπάθειες, το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης διαδραματίζει πρωταρχικό ρόλο στην εγκατάσταση και ανατροπή των διαταραχών του

μεταβολισμού της γλυκόζης. Φαίνεται ότι η μονοθεραπεία με δεσφερριοξαμίνη δεν προφυλάσσει από την εγκατάσταση των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης που αυξάνεται με την ηλικία παρά τη συστηματική αποσιδήρωση. Πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν ότι με τη συνδυαστική χρήση δεσφερριοξαμίνης και δεφεριπρόνης υπάρχουν ενθαρρυντικά αποτελέσματα όσον αφορά τη βελτίωση και ανατροπή των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης που συνεχίστηκαν με τη σημαντική μείωση του ολικού φορτίου σιδήρου του οργανισμού (Φαρμάκη, 2011).

Μετά από 5-7 χρόνια συνδυαστικής αποσιδήρωσης με DFO & DFP περισσότεροι από 60% των ασθενών με Μεσογειακή αναιμία ανέτρεψαν τόσο την παθολογική ανοχή στη γλυκόζη όσο και τον σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2, ενώ μετά από 2 χρόνια συνδυαστικής αποσιδήρωσης με DFP & DFX 33% ανέτρεψαν την παθολογική ανοχή στη γλυκόζη, ενώ αυτοί με ΣΔ τύπου 2 βελτιώθηκαν. Η αλλαγή του τρόπου ζωής με μείωση του σωματικού βάρους σε περίπτωση παχυσαρκίας, η αύξηση της σωματικής άσκησης, η διακοπή του καπνίσματος, συμβάλλουν επίσης στην πρόληψη και την αντιμετώπιση των διαταραχών του μεταβολισμού της γλυκόζης στη Μεσογειακή αναιμία. Σε περίπτωση εξέλιξης σε σακχαρώδη διαβήτη χορηγούνται αντιδιαβητικά σκευάσματα ή όταν οι τιμές μεταγευματικής γλυκόζης είναι σταθερά >170 mg/dl, τότε συνίσταται η έναρξη ινσουλινοθεραπείας (Φαρμάκη, 2011).

- Υποθυρεοειδισμός

Η συχνότητα του υποθυρεοειδισμού στη Μεσογειακή αναιμία ποικίλλει από 5-30% ανάλογα με τα εφαρμοζόμενα πρωτόκολλα αποσιδήρωσης. Αντίθετα με τον άξονα των γονάδων, φαίνεται ότι ο θυρεοειδής αδένας είναι πιο ευαίσθητος στην εναπόθεση σιδήρου (πρωτοπαθής υποθυρεοειδισμός) και εκπίπτει πριν τη βλάβη του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης. Σπανίως συνυπάρχουν αντιθυρεοειδικά αντισώματα σε αυτούς τους ασθενείς. Πρόσφατες μελέτες αναφέρουν την ανάπτυξη υποθυρεοειδισμού σε 40% των ασθενών με ηπατίτιδα C που ακολούθησαν θεραπεία με IFNα, που φαίνεται να έχει τοξική δράση στο θυρεοειδή. Ο κεντρικός υποθυρεοειδισμός εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία και υπολειπόμενη ανάπτυξη ή και με άλλες ενδοκρινοπάθειες (Φαρμάκη, 2011).

Η διάγνωση του υποθυρεοειδισμού βασίζεται ως επί το πλείστον στα εργαστηριακά ευρήματα καθότι η συμπτωματολογία δεν είναι τυπική (κόπωση, δυσανεξία στο κρύο, αύξηση βάρους, δυσκοιλιότητα), γι αυτό συνίσταται συστηματικός εργαστηριακός έλεγχος με προσδιορισμό TSH, FT4, T3. Το δυναμικό TRH test (μετά IV έγχυση 200 mg TRH και μετρήσεις TSH στα 0', 30', 60', 90') φαίνεται να είναι πιο ευαίσθητο κυρίως όταν οι τιμές

TSH & FT4 είναι οριακές. Ακόμη, με το TRH test μπορούμε να διαφοροδιαγνώσουμε τον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό από τον κεντρικό. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια, ενώ στους ασθενείς υπό θεραπεία με T4, αυτή θα πρέπει να διακόπτεται 30 μέρες πριν το τεστ. Η υπερηχογραφική διερεύνηση του θυρεοειδή σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία φαίνεται να συμβαδίζει με το βαθμό δυσλειτουργίας του θυρεοειδή, ενώ η διερεύνηση με MRI δεν είναι παθογνωμονική (Φαρμάκη, 2011).

Η θεραπεία αποσιδήρωσης διαδραματίζει σημαντικό ρόλο δεδομένου ότι τιμές φερριτίνης ίσες ή μεγαλύτερες από 3000 ng/mL φαίνεται να συνδέονται με την εγκατάσταση υποθυρεοειδισμού. Η ηπατική αιμοσιδήρωση επίσης επηρεάζει τη μετατροπή της T4 σε δραστική T3. Διάφορες μελέτες έδειξαν πως η χρήση της συνδυαστικής αποσιδήρωσης (δεσφερριζαμίνη και δεφεριπρόνη) επέτρεψε την ανατροπή υποθυρεοειδισμού σε 56% των ασθενών από Μεσογειακή αναιμία που σταμάτησαν τη θεραπεία με θυροξίνη, ενώ 22% βελτιώθηκαν και μείωσαν τη δοσολογία (Φαρμάκη, 2011).

Όσον αφορά τη θεραπεία υποκατάστασης με T4 στους ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία, αυτή θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το κλινικό ιστορικό του ασθενή. Ενδείκνυται κυρίως σε ασθενείς με συμπτωματολογία εύκολης κόπωσης, κατακράτησης υγρών, κατάθλιψης ή οικογενειακού ιστορικού υπερλιπιδαιμίας και αθηρωμάτωσης ή σακχαρώδη διαβήτη τύπου I ή II ή με συνυπάρχοντα υπογοναδισμό, καθότι επηρεάζεται τόσο η γονιμότητα όσο και η έκβαση της εγκυμοσύνης. Απαραίτητη είναι η χορήγηση T4 στους υποθυρεοειδικούς ασθενείς με καρδιακή δυσλειτουργία που ορισμένες φορές είναι δυνατό να ανατραπεί αν συνδυαστεί και με κατάλληλη αποσιδήρωση. Θα πρέπει να γίνεται προσαρμογή της δοσολογίας βάση συστηματικής παρακολούθησης. Υπερδοσολογία της T4 μπορεί να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες και επιδείνωση της οστεοπόρωσης (Φαρμάκη, 2011).

- Υποπαραθυρεοειδισμός και υπασβεστιαμία

Ο Υποπαραθυρεοειδισμός στη Θαλασσαιμία θεωρείται ως αποτέλεσμα εναπόθεσης σιδήρου στους παραθυρεοειδείς αδένες και η υπασβεστιαμία ένεκα υποπαραθυρεοειδισμού, θεωρείται μια καθυστερημένη ενδοκρινολογική επιπλοκή της αιμοσιδήρωσης. Η συχνότητά του υπολογίζεται περίπου στο 3,6%. Συνήθως συνοδεύεται και από άλλες ενδοκρινολογικές ή και καρδιολογικές επιπλοκές. Δεν έχει αποδειχτεί σαφής συσχέτιση των επιπέδων φερριτίνης του ορού και του υποπαραθυρεοειδισμού υποστηρίζοντας έτσι την υπόθεση ύπαρξης ατομικής ευαισθησίας στην τοξικότητα του σιδήρου, ή πρώιμης καταστροφής του αδένου πριν την έναρξη της αποσιδήρωσης. Επιπλέον, το γεγονός ότι δεν έχουν διαγνωσθεί νέα

περιστατικά μετά την εφαρμογή αποτελεσματικής αποσιδήρωσης, δίνει την ελπίδα ότι η αποσιδήρωση θα προλαμβάνει στο μέλλον την εμφάνιση του υποπαραθυρεοειδισμού (Βήνη, χ.η.).

Ο υποπαραθυρεοειδισμός είναι αρχικά υποκλινικός και η διάγνωση γίνεται βάση των εργαστηριακών ευρημάτων. Το πρώτο βήμα στην αξιολόγηση του πάσχοντα με υπασβεστιαϊμία είναι η μέτρηση λευκωματίνης του ορού. Το ασβέστιο στον ορό είναι συνδεδεμένο με πρωτεΐνες, κυρίως δε με την αλβουμίνη. Έτσι το ολικό ασβέστιο του ορού σε ασθενείς με χαμηλή λευκωματίνη μπορεί να μην αντανακλά το σημαντικό ιονισμένο ασβέστιο. Για κάθε μείωση 1g/dl στη συγκέντρωση λευκωματίνης έχουμε αντίστοιχα πτώση 0,4mg/dl Ca χωρίς να επηρεάζεται το ιονισμένο ασβέστιο. Επιπρόσθετα απαιτούνται επανειλημμένες μετρήσεις για να επαληθευτεί η διάγνωση της υπασβεστιαϊμίας. Ο υποπαραθυρεοειδισμός συνδυάζεται με χαμηλές ή στα κατώτερα φυσιολογικά τιμές PTH ή και υπομαγνησισμίου. Κάποιοι ασθενείς με δυσσαπορρόφηση ή αλκοολισμό μπορεί να έχουν φυσιολογικές τιμές μαγνησίου στον ορό αλλά έλλειψή του στους ιστούς (Βήνη, χ.η.).

Εργαστηριακή παρακολούθηση:

Από την ηλικία των 16 ετών πρέπει να αρχίζει ο έλεγχος που θα περιλαμβάνει:

- Στον ορό: albumin, Ca, ιονισμένο Ca, P, Mg, PTH INTACT, κρεατινίνη, βιταμίνη D calcidiol (250 H-D), Calcitriol (1,25 OH₂D η δραστική βιταμίνη D) αλκαλική φωσφατάση, BALP, BGP οστεοκαλσίνη, Zn.
- Στα ούρα: Ca, P, Mg. Το δείγμα αίματος λαμβάνεται το πρωί της ημέρας κατά την οποία προσκομίζει τα ούρα του ο ασθενής.
- Ακτινολογικά: αλλοιώσεις στα οστά στις οποίες συμπεριλαμβάνεται οστεοπόρωση με καταστροφή των δοκίδων, και αλλοιώσεις στους σπόνδυλους (Βήνη, χ.η.).

Κλινικά μπορεί να υπάρχει λανθάνουσα τετανία, αναφερόμενες κράμπες ή μουδιάσματα και σημεία chvostek, trousseau, ακόμη και σπασμοί. Λόγω του γεγονότος ότι το ασβέστιο παίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της καρδιακής συσταλτικότητας, ενδέχεται η υπασβεστιαϊμία να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια, η οποία δεν ανταποκρίνεται στη συνήθη καρδιολογική αγωγή αλλά ανατάσσεται με ενδοφλέβια χορήγηση ασβεστίου σε υψηλές δόσεις, υπό παρακολούθηση με καρδιακό μόνιτορ και συγχορήγηση βιταμίνης D από το στόμα και με εντατική θεραπεία αποσιδήρωσης. Ο υποπαραθυρεοειδισμός είναι από τις ελάχιστες ενδοκρινολογικές παθήσεις που δεν αντιμετωπίζεται με ορμονική θεραπεία υποκατάστασης, αν και πρόσφατα έχουν δημοσιοποιηθεί μελέτες με συνθετική human PTH 1-34 έναντι

θεραπείας με καλσιτριόλη, που έδειξαν τη ίδια αποτελεσματικότητα στη διατήρηση της ομοιοστασίας του ασβεστίου και της οστικής πυκνότητας. Χρειάζεται συστηματική παρακολούθηση της θεραπείας λόγω του κινδύνου υπερασβεστιαϊμίας που μπορεί να οδηγήσει σε ενδοκρανιακές ασβεστώσεις και της υπερασβεστιουρίας που οδηγεί σε νεφρικές λιθιάσεις (Βήνη, χ.η.: Φαρμάκη, 2011).

- Οστεοπάθεια

Η οστεοπενία και η οστεοπόρωση είναι από τις συχνότερες επιπλοκές στη Μεσογειακή αναιμία που εμφανίζεται σε ενήλικες ασθενείς και των δύο φύλων. Τα οστικά άλγη και ο κίνδυνος καταγμάτων επηρεάζουν σημαντικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Αναφέρεται ότι η συχνότητα καταγμάτων σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία στη Β. Αμερική φτάνει το 16,6% και ο κίνδυνος αυξάνεται με την ηλικία (Φαρμάκη, 2011).

Η επέκταση του μυελού των οστών λόγω μη αποδοτικής ερυθροποίησης αποτελεί των πρωταρχική αιτία της οστικής αποδόμησης, ενώ η εναπόθεση σιδήρου στα οστά είναι τοξική για τους οστεοβλάστες και αναστέλλει την οστική ωρίμανση. Επιπρόσθετος παράγοντας είναι η θεραπεία με υψηλές δόσεις δεσφερριτοξαμίνης η οποία συσχετίζεται με την ανεπαρκή ανάπτυξη και δρα αναστέλλοντας την σύνθεση DNA, τη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό οστεοβλαστών και το σχηματισμό κολλαγόνου, ενώ ενισχύει την απόπτωσή τους. Η έλλειψη ψευδαργύρου λόγω αυξημένης έκκρισης από δράση χηλικών παραγόντων μπορεί επίσης να μειώσει την οστική πυκνότητα. Η ανεπάρκεια της βιταμίνης D εμπλέκεται στην παθογένεια της οστεοπόρωσης λόγω της ρυθμιστικής της επίδρασης τόσο στους οστεοκλάστες όσο και στους οστεοβλάστες (Φαρμάκη, 2011).

Η επαρκής πρόσληψη ασβεστίου και η χορήγηση μικρών ποσοστών βιταμίνης D κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του σκελετού μπορεί να αυξήσει την οστική μάζα στους εφήβους και να μειώσει την οστική απώλεια κατά τη διάρκεια ζωής των ενηλίκων. Ο υπογοναδισμός είναι σαφώς μια αιτία οστεοπόρωσης και οστεοπενίας. Στους ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία λόγω μείωσης της αυξητικής ορμόνης και των στεροειδών του φύλου δεν είναι δυνατή η ανάκτηση πλήρους οστικής μάζας. Σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των οστών κατέχουν και οι παράγοντες αύξησης της ινσουλίνης, αφού τα χαμηλά επίπεδα στους ασθενείς Μεσογειακής αναιμίας μειώνουν τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών και τη δράση των οστεοκλαστών (Φαρμάκη, 2011).

Η ποσοτική υπολογιστική τομογραφία (QCT) παρέχει πρώιμες ενδείξεις για τις μεταβολές του σπογγώδους ή του φλοιώδους οστού, διευκολύνοντας την πρόγνωση και την

παρακολούθηση τα θεραπείας. Η εργαστηριακή διερεύνηση της οστεοπενίας/οστεοπόρωσης περιλαμβάνει ακόμη μετρήσεις στον ορό ιονισμένου Ca, P, Mg, Zn, PTH, βιταμίνη D calcidiol (250 H-D), Calcitriol (1,25 OH₂D) καθώς και των δεικτών οστικής παραγωγής (οστεοκλασίνη, οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης) και οστικής αποδόμησης τόσο στον ορό όσο και σε 24ωρη συλλογή ούρων: (υδροξυπρολίνη, πυριδινολίνη, N-terminaltelopeptide, cross laps), που είναι σημαντικοί για την παρακολούθηση της αποτελεσματικής θεραπείας (Φαρμάκη, 2011).

Η πρόληψη στηρίζεται κυρίως στη συστηματική παρακολούθηση και στην τήρηση γενικότερων οδηγιών διατροφής, αύξησης της σωματικής άσκησης και διακοπής του καπνίσματος. Πριν από κάθε συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D θα πρέπει να εκτιμάται η λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων αλλά και η συγχορήγηση φαρμάκων (διγοξίνη, αντιυπερτασικά, διουρητικά) που θα μπορούσαν να επηρεάσουν τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα. Απαιτείται συχνή παρακολούθηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα (ολικό και ιονισμένο ασβέστιο) καθώς και της 24ωρης απέκκρισής τους από τα ούρα, ώστε να αποφεύγεται η ασβεστιουρία-νεφρολιθίαση (Φαρμάκη, 2011).

Η βασικότερη προϋπόθεση για την προστασία των οστών θεωρείται η αποκατάσταση του υπογοναδισμού με χορήγηση στεροειδών του φύλου. Παρόλα αυτά οι ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία συνεχίζουν να εμφανίζουν μη ισορροπημένο οστικό μεταβολισμό και αυξημένη δράση αποδόμησης των οστών με αποτέλεσμα τη σημαντικού βαθμού ελάττωση της οστικής πυκνότητας. Την τελευταία δεκαετία χρησιμοποιήθηκαν τα διφωσφονικά (alendronate, pamidronate, zoledronic acid) με σκοπό την αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Υπάρχουν στοιχεία για την αύξηση της οστικής πυκνότητας, που δεν αποδεικνύουν όμως την ευεργετική τους δράση στη μείωση των καταγμάτων μακροπρόθεσμα. Ένας άλλος παράγοντας που φαίνεται να δρα και στη διαφοροποίηση και τον πολλαπλασιασμό των οστεοβλαστών εκτός από την αναστολή αποδόμησης των οστών είναι το Strontiumranelate. Μελέτες αναφέρουν ότι μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καταγμάτων σε εμμηνοπαυσιακές γυναίκες με οστεοπόρωση (Φαρμάκη, 2011).

3. Λοιμώξεις-ηπατικές επιπλοκές

Οι λοιμώξεις αποτελούν τη δεύτερη σε συχνότητα αιτία θανάτου στη Μεσογειακή αναιμία. Οι κυριότεροι μηχανισμοί που εμπλέκονται είναι:

- η υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω των ανοσορρυθμιστικών ιδιοτήτων του σιδήρου και των πρωτεϊνών που εμπλέκονται στο μεταβολισμό του,

- οι επαναλαμβανόμενες μεταγίσεις με τη συνεχή ανοσολογική διέγερση που προκαλούν και τη μετάδοση ανοσοτροποποιητικών ιών και άλλων λοιμωδών παραγόντων,
- η σπληνεκτομή που αυξάνει τον κίνδυνο λοιμώξεων,
- η θεραπεία αποσιδήρωσης που αυξάνει την επιρρέπεια σε λοιμώξεις από σιδηρόφιλους κυρίως μικροοργανισμούς,
- η ίδια η βασική νόσος με τη χρόνια αναιμία και ιστική υποξία συμβάλλει στην ανοσοανεπάρκεια (Φαρμάκης και συν., 2011).

Τα άτομα που πάσχουν από ομόζυγο β- Μεσογειακή αναιμία και υφίστανται συχνά μεταγίσεις είναι πιο επιρρεπή σε ιογενείς λοιμώξεις όπως στον ιό της ηπατίτιδας Β (HBV) και C (HCV), τον ιό HIV κ.λπ. Η επίπτωση αυτών σχετίζεται όπως είναι φυσικό, με τον επιπολασμό των λοιμώξεων στη δεξαμενή των αιμοδοτών και εμφανίζει μία αύξουσα τάση με την πάροδο της ηλικίας. Ο συστηματικός εμβολιασμός έναντι της ηπατίτιδας Β έχει περιορίσει σημαντικά τον επιπολασμό της νόσου, ενώ η συλλοίμωξη με τους δύο ιούς δεν είναι ιδιαιτέρως συχνή. Ωστόσο υπάρχει αναφορά για συνύπαρξη των δύο λοιμώξεων σε λιγότερο ανεπτυγμένες χώρες, μέχρι και στο 14% του συνόλου των πολυμεταγγιζόμενων (Κοσκίνας και συν., 2011).

- Ηπατίτιδα C

Οξεία λοίμωξη

Η οξεία λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C είναι συνήθως ασυμπτωματική. Ένα ποσοστό 15-20% παρουσιάζει οξεία ικτερική ηπατίτιδα. Παρεμπιπτόντως, μόνο το 1-3% των ατόμων με δήγμα βελόνης (επαγγελματική έκθεση) αναπτύσσουν HCV λοίμωξη. Η παρουσία του ιού στο αίμα (HCV-RNA) ανιχνεύεται την 15^η μέρα (7-21) ενώ τα αντισώματα (anti-HCV) δύναται να είναι αρνητικά (περίοδος παραθύρου) και εμφανίζονται συνήθως την 3^η-10^η εβδομάδα από την έκθεση στον ιό. Σε ποσοστό 20-30% των ατόμων με οξεία λοίμωξη επέρχεται αυτόματη κάθαρση του ιού. Η μικρή ηλικία και ο γονότυπος 3 αποτελούν καλούς προγνωστικούς παράγοντες. Σε ασθενείς με ομόζυγο β- Μεσογειακή αναιμία η αυτόματη κάθαρση του ιού έχει αναφερθεί να είναι της τάξεως του 33-40% λόγω της έκθεσης σε νεαρή ηλικία (περίπου 4 ετών) (Di Marco et al., 2007).

Χρονία λοίμωξη

Η παρουσία του ιού της χρόνιας HCV λοίμωξης στο αίμα (HCV-RNA) σε θαλασσαιμικούς ασθενείς κυμαίνεται σε σημαντικά χαμηλότερα επίπεδα συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό. Οι παράγοντες για αυτό το φαινόμενο είναι οι συχνές μεταγγίσεις και η ίδια η αποσιδήρωση. Σε ασθενείς χωρίς υποκείμενο νόσημα η χρόνια ηπατίτιδα C λοίμωξη διαδράμει κλινικά ασυμπτωματικά και ποσοστό 20-30% των ασθενών αναπτύσσει κίρρωση σε διάστημα 20-25 ετών, ένα 30% δεν αναπτύσσει ποτέ σημαντική ίνωση και για το υπόλοιπο ποσοστό απαιτείται μεγαλύτερο των 30 ετών διάστημα για την ανάπτυξη σοβαρής ηπατικής νόσου (Κοσκίνας και συν., 2011).

Σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία και χρόνια HCV λοίμωξη η αιτιοπαθογένεια και η ανάπτυξη ηπατικής νόσου ορίζεται από δύο τουλάχιστον παραμέτρους, τη δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση και την ιογενή ηπατίτιδα. Όσον αφορά την αιμοσιδήρωση, επίπεδα ιστικού $Fe > 7 \text{mg/g}$ ξηρού ηπατικού ιστού συσχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ηπατικής ίνωσης. Είναι γνωστό ότι σε ένα ήπαρ ήδη υπό οξειδωτικό στρες λόγω της υπερφόρτωσης με σίδηρο, η χρόνια ηπατοκυτταρική βλάβη που προκαλεί ο ιός συμβάλλει στην εξέλιξη της ηπατικής νόσου. Η παρουσία του ιού σε περιβάλλον υψηλών επιπέδων σιδήρου συσχετίζεται με εξέλιξη της ηπατικής ίνωσης στο 80% των ασθενών στην 5ετία, σε αντίθεση με το 20-25% των ασθενών με χαμηλό ιστικό σίδηρο (Κοσκίνας και συν., 2011).

- Ηπατοκυτταρικός καρκίνος

Ο ηπατοκυτταρικός καρκίνος αποτελεί μία όψιμη επιπλοκή της χρόνιας ηπατικής νόσου. Η συχνότητα ανάπτυξης ηπατοκυτταρικού καρκίνου σε κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια HCV λοίμωξη υπολογίζεται σε 2-7% ετησίως. Πρέπει να τονιστεί ότι είναι εξαιρετικά σπάνια σε μη κίρρωτικούς ασθενείς. Παράγοντες που έχουν συσχετιστεί με την ανάπτυξη ηπατοκυτταρικού καρκίνου αποτελούν:

- τα υψηλά επίπεδα αμινοτρανσφερασών υποδηλώνοντας βαρύτητα φλεγμονώδους δραστηριότητας,
- η ηλικία > 55 ετών,
- ο άρρεν φύλο,
- η κατανάλωση αλκοόλης,
- η συλλοίμωξη με τον ιό της ηπατίτιδας B.

- Επιπλέον στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση η ετήσια επίπτωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου είναι 5%.

Επίσης, η βελτίωση των μεθόδων αποσιδήρωσης και η συστηματική παρακολούθηση και υποστήριξη των ασθενών με Μεσογειακή αναιμία έχει σαν συνέπεια την αύξηση του μέσου όρου ζωής, με αποτέλεσμα την εξέλιξη της ηπατικής νόσου και την αύξηση της εμφάνισης του ηπατοκυτταρικού καρκίνου στην ομάδα κυρίως των ασθενών με κίρρωση, είτε λόγω αιμοσιδήρωσης, είτε λόγω της χρονίας ιογενούς λοίμωξης (Κοσκίνας και συν., 2011).

Από μια τουλάχιστον μελέτη που περιλαμβάνει 22 περιπτώσεις ηπατοκυτταρικού καρκίνου που κατά το 86% ήταν σε έδαφος HCV λοίμωξης, η μέση ηλικία ήταν 45 ± 11 χρόνια υποδηλώνοντας ότι και στους θαλασσαιμικούς η πορεία της νόσου δε διαφέρει στη διάρκεια σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, αλλά στην πρόωμη έναρξη της ηπατικής νόσου που τοποθετείται νωρίς, λόγω της υπερφόρτωσης με σίδηρο και της πρόωμης έκθεσης στις ιογενείς λοιμώξεις λόγω των μεταγίσεων από μικρή ηλικία (Borgna-Pignatti et al., 2003).

Σε μία άλλη μελέτη από Έλληνες επιστήμονες, από το σύνολο των 156 ασθενών υπό παρακολούθηση, 9 ασθενείς με μέση ηλικία 40 έτη εμφάνισαν ηπατοκυτταρικό καρκίνο, ανεξαρτήτως της παρουσίας του HCV. Επιπλέον, λόγω της μη συστηματικής επιτήρησης, το στάδιο του ηπατοκυτταρικού καρκίνου ήταν προχωρημένο και οι δυνατότητες ριζικής ή ουσιαστικής θεραπευτικής παρέμβασης ήταν περιορισμένες. Το γεγονός αυτό καθιστά λίαν επιτακτική την ανάγκη επιτήρησης των ασθενών με θαλασσαιμία και ηπατική νόσο για έγκαιρη διάγνωση του ηπατοκυτταρικού καρκίνου και αποτελεσματικότερη θεραπεία (Κοσκίνας και συν., 2011).

Η διαγνωστική αξία της φερριτίνης στους θαλασσαιμικούς ασθενείς με ηπατοπάθεια είναι αρκετά συζητήσιμη. Η τιμή της φερριτίνης και άλλων περιφερικών δεικτών όπως οι αμινοτρανσφεράσες δεν είναι δυνατόν να προβλέψουν με ακρίβεια την εικόνα που δίνει αναφορικά με το φορτίο σιδήρου και την ίνωση η βιοψία ήπατος. Η βιοψία ήπατος αποτελεί το ιδανικό μέτρο αξιολόγησης της ηπατικής νόσου (Κοσκίνας και συν., 2011).

Το ενδιαφέρον στους θαλασσαιμικούς ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση μυελού των οστών εντοπίζεται στην πορεία της ηπατικής νόσου μετά τη μεταμόσχευση, τους παράγοντες που την καθορίζουν και τις παρατηρήσεις σχετικά με την υποστροφή της ίνωσης μετά τη μεταμόσχευση. Έχει παρατηρηθεί μια κλιμάκωση του κινδύνου εξέλιξης της ίνωσης με την ήπια αιμοσιδήρωση να συμβάλλει σε χαμηλό σχετικά κίνδυνο, την παρουσία HCV

λοιμώξεως σε υψηλότερο και σε πολλαπλάσια μεγαλύτερο κίνδυνο στην υψηλή εναπόθεση σιδήρου και στη συνύπαρξη των δύο παραγόντων (Κοσκίνας και συν., 2011).

Στο χειρισμό της ηπατικής νόσου και την απόφαση για θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης σημαντικό ρόλο παίζει η πολυσυστηματική επιβάρυνση των ασθενών αυτών με καρδιολογικές και ενδοκρινολογικές επιπλοκές όπως αρρυθμίες, πνευμονική υπέρταση, σακχαρώδης διαβήτης και υποθυρεοειδισμός. Η θεραπεία της ηπατίτιδας C στους Θαλασσαιμικούς ασθενείς βασίζεται στη χορήγηση πεγκυλιωμένης ιντερφερόνης-α, συνήθως σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με ριμπαβιρίνη, γεγονός όμως που προσθέτει υψηλό ποσοστό ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως λόγω της αιμόλυσης και της επιτάχυνσης του ρυθμού των μεταγίσεων που δημιουργεί η ριμπαβιρίνη (Βοσκαρίδου & Λουκόπουλος, 1999· Κοσκίνας και συν., 2011).

Από τα δεδομένα στη διεθνή βιβλιογραφία η μονοθεραπεία με απλή ιντερφερόνη συσχετίζεται με ποσοστό ανταπόκρισης 30-40%, η συνδυασμένη αγωγή με ριμπαβιρίνη παρόμοιο και λίγο μεγαλύτερο ίσως. Τέλος η θεραπεία με πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη μόνη αγγίζει ποσοστό ιολογικής ανταπόκρισης γύρω στο 30%, ενώ η συνδυασμένη θεραπεία με ριμπαβιρίνη μέχρι και 65%. Οι διαφορές στα ποσοστά ανταπόκρισης στις διάφορες μελέτες οφείλονται στη μεγάλη ετερογένεια του πληθυσμού από πλευράς ηλικίας, υποκείμενης βαρύτητας ηπατικής νόσου, επιπέδων σιδήρου, γονότυπου του ιού και αφορούν επιπλέον μικρό αριθμό ασθενών (Κοσκίνας και συν., 2011).

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών που δεν ανταποκρίνονται περιλαμβάνουν μεγαλύτερη ηλικία, υψηλή τιμή φερριτίνης, υψηλό ιστικό φορτίο σιδήρου, αυξημένη ίνωση ή κίρρωση και υψηλή αιμία. Σημαντικά προβλήματα που προκύπτουν κατά τη θεραπεία και αποτελούν συχνά αίτιο διακοπής της είναι ο αυξημένος ρυθμός μεταγίσεων σε ποσοστό μέχρι και 48% των ασθενών, η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία. Στα πλαίσια αυτά είναι σημαντικό να αποφασίζεται η έναρξη της θεραπείας σε άτομα με χαμηλό ιστικό Fe (<5 mg/g) και χωρίς μείζονα καρδιολογικά προβλήματα. Η χορήγηση ριμπαβιρίνης, αν και τυπικά αντενδείκνυται, εντούτοις αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας της ιολογικής ανταπόκρισης και πρέπει να χρησιμοποιείται μετά από ενημέρωση του ασθενούς για τον κίνδυνο αύξησης της συχνότητας των μεταγίσεων και της Μονάδας Παρακολούθησης για τη δυνατότητα κάλυψης των αυξημένων αναγκών σε αίμα (Κοσκίνας και συν., 2011).

Επιπλέον φάρμακα αποσιδήρωσης που συσχετίζονται με τον κίνδυνο λευκοπενίας πρέπει να διακόπτονται προ της έναρξης της θεραπευτικής αγωγής, π.χ. δεφεριπρόνη. Η συχνή κλινική και εργαστηριακή παρακολούθηση των ασθενών αυτών υπό θεραπεία είναι

αυτονόητα επιβεβλημένη. Όσον αφορά τα νέα φάρμακα που σύντομα θα εφαρμοστούν στην κλινική πράξη για το γονότυπο 1, δηλαδή τους αναστολείς της πρωτεάσης bocoprenivir και telaprenivir, αυτά σε συνδυασμό με την κλασική θεραπεία αυξάνουν σημαντικά τα ποσοστά της ιολογικής απάντησης τόσο σε πρωτοθεραπευόμενους όσο και σε ασθενείς με υποτροπή ή μη ανταπόκριση στην κλασική διπλή θεραπεία. Όμως το bocoprenivir ευθύνεται για μεγαλύτερο βαθμό και συχνότητα ανάπτυξης αναιμίας έναντι της κλασικής θεραπείας, γεγονός που το καθιστά απαγορευτικό για τη θεραπεία της ηπατίτιδας C στους θαλασσαιμικούς (Κοσκίνας και συν., 2011).

Το telaprenivir συνδυάζεται επίσης με αναιμία αλλά επιπλέον συχνά με δερματικές εκδηλώσεις. Συμπερασματικά, τα νέα αυτά φάρμακα δεν αποτελούν προς το παρόν επιλογές για την ιδιαίτερη αυτή ομάδα των ασθενών. Παρόλα αυτά στο μέλλον η θεραπεία της ηπατίτιδας C θα εμπλουτιστεί με συνδυασμό διαφόρων αναστολέων ενζύμων του ιού που θα έχουν καλύτερο φάσμα παρενεργειών. Ασθενείς που δε δύνανται να λάβουν θεραπεία ή που η θεραπεία έχει αποτύχει, πρέπει να παρακολουθούνται ανά 6μηνο με πλήρη βιοχημικό και εργαστηριακό έλεγχο και με υπερηχογραφικό έλεγχο του ήπατος για την αξιολόγηση και την πορεία της ηπατικής νόσου, καθώς και την επιτήρηση για τον ηπατοκυτταρικό καρκίνο αντίστοιχα. Η καλή αποσιδήρωση είναι εύλογα επιτακτική (Κοσκίνας και συν., 2011)

Η μεταμόσχευση ήπατος αποτελεί την τελευταία επιλογή στην αντιμετώπιση της ηπατικής νόσου τελικού σταδίου. Λόγω όμως άλλων συνυπαρχόντων νοσημάτων ιδίως από την καρδιά, της τοξικότητας των ανοσοκατασταλτικών και γενικότερα των επιπλοκών των ασθενών με ομόζυγο β- Μεσογειακή αναιμία, η μεταμόσχευση ήπατος έχει περιοριστεί σε μεμονωμένο αριθμό ασθενών (Κοσκίνας και συν., 2011).

- 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 τη ηπατίτιδα Β τη δεκαετία του '80, ο κίνδυνος μετάδοσης του ιού με 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 στον 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 (ati-Hbcore), anti-HBe και anti-HBs. Τίτλος αντισωμάτων μεγαλύτερος από

100mU/I καλύπτει τον ασθενή για περίοδο μεγαλύτερο των 15 ετών. Όταν ο τίτλος μειώνεται κάτω από 10mU/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). Οι 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 (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

- **Ιός ανοσοανεπάρκειας ανθρώπου (HIV)**

Δεν έχουν ακόμη εφαρμοστεί παγκοσμίως τα κατάλληλα μέτρα για την αποφυγή μόλυνσης από τον ιό του AIDS. Η επίπτωση της λοίμωξης HIV στη Μεσογειακή αναιμία ποικίλλει από 1 έως 20% παγκοσμίως. Στην Ελλάδα το επίπεδο πρόληψης είναι ικανοποιητικό λόγω ανάπτυξης του κρατικού, ιατρικού και πολιτειακού τομέα. Μεταγγιζόμενοι ασθενείς χωρίς θεραπεία παρουσιάζουν μέσο χρόνο από την ορομετατροπή σε AIDS 7-11 χρόνια. Παράγοντες εξέλιξης είναι η συμπτωματική αρχική λοίμωξη, η ηλικία που συνέβη η λοίμωξη και το ιϊκό φορτίο (HIV1-RNA) στο πλάσμα (Καραμπέρι, 2006).

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 (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

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 ψηλάφηση του ήπατος, αλλά και τη λήψη βιοπτικού υλικού, όταν αυτό κριθεί σκόπιμο (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

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 (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

δ) Υπερουριχαιμία. 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 (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

ε) Τάση για θρομβώσεις. Κατά βάση οφείλεται 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 500.000/μl σκόπιμη είναι η χορήγηση αντι-αιμοπεταλιακών παραγόντων όπως η ασπιρίνη (100 mg καθημερινά ή/και η διπυριδαμόλη (75 mg δύο φορές την ημέρα) (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

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 ξεχυλίζει 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, ως και χειρουργικά (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

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 ανάρρωση, η ανάπαυση, η υδροξυουρία και οι υπερμεταγγίσεις αίματος (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

4.5 Θεραπεία ομόζυγης β- Μεσογειακής αναιμίας

Η θεραπεία της Μεσογειακής αναιμίας εξακολουθεί να παραμένει συμπτωματική με στόχο την αντιμετώπιση της αναιμίας, την εξασφάλιση φυσιολογικής ανάπτυξης και την προφύλαξη από την αιμοσιδήρωση των οργάνων. Οι συστηματικές μεταγγίσεις και η εντατική αποσιδήρωση αποτελούν τους ακρογωνιαίους λίθους της συμβατικής θεραπείας της Μεσογειακής αναιμίας. Η σπληνεκτομή, η αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης και των παρενεργειών των μεταγγίσεων καθώς και η ψυχολογική υποστήριξη, αποτελούν πρόσθετες θεραπευτικές ενέργειες. Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων όπου υπάρχει ένδειξη ισοδυναμεί με πλήρη κλινική ίαση, ενώ η γονιδιακή θεραπεία σηματοδοτεί την σύγχρονη αιτιολογική θεραπευτική πρόκληση (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Η απόφαση έναρξης της θεραπείας καθορίζεται βασικά από την κλινική της βαρύτητα. Η ακριβής αιματολογική διάγνωση συγχρόνως με τον προσδιορισμό της μοριακής βλάβης είναι αναγκαία για τον σχεδιασμό της θεραπευτικής παρέμβασης (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

4.5.1 Μεταγγίσεις

Με στόχο την εξάλειψη της υποξίας, η θεραπεία με μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων πρακτικά αποτελεί τον μόνο τρόπο αντιμετώπισης όλων των συμπτωμάτων της νόσου, αφού ο οργανισμός δεν μπορεί να συνθέσει επαρκείς ποσότητες φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης. Η διερεύνηση της δυνατότητας παραγωγής ή όχι επαρκούς ποσότητας αιμοσφαιρίνης Α, αποτελεί σήμερα το σημαντικότερο κριτήριο επιλογής του χρόνου έναρξης και της συχνότητας θεραπείας με μεταγγίσεις. Η ακριβής διάγνωση μας επιτρέπει την έγκαιρη και χωρίς επιβλαβείς καθυστερήσεις έναρξη θεραπείας με μεταγγίσεις όταν πρόκειται για τη μείζονα μορφή της β- Μεσογειακής αναιμίας. Ωστόσο, η τελική απόφαση έναρξης της θεραπείας με μεταγγίσεις πρέπει να γίνεται κυρίως με κλινικά κριτήρια με στόχο τη διασφάλιση φυσιολογικής ανάπτυξης και αποδεκτής ποιότητας ζωής (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

4.5.2 Αποσιδήρωση

Παρ' ότι το πρόβλημα της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο μετά από πολλές μεταγγίσεις αναγνωρίστηκε εδώ και δεκαετίες, εντούτοις έγινε ευρύτερα γνωστό στις αρχές της δεκαετίας του 1970, όταν άρχισε να καθιερώνεται το καθεστώς των υπερμεταγγίσεων στους ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία. Στην προκειμένη περίπτωση της δευτεροπαθούς

αιμοσιδήρωσης από πολλαπλές μεταγγίσεις, η χρήση παραγόντων αποσιδήρωσης είναι επιτακτική λόγω των βλαβών που προκαλεί η εναπόθεση σιδήρου στα ζωτικά όργανα. Για την καλύτερη κατανόηση του μεγέθους του προβλήματος αξίζει να σημειωθεί ότι 1 ml συμπυκνωμένων ερυθρών περιέχει 1 mg σιδήρου, κάθε μονάδα ερυθρών αποδίδει παρεντερικά στον οργανισμό 200 έως 250 mg σιδήρου. Συνεπώς, ένας ασθενής που μεταγγίζεται 3 μονάδες αίματος μηνιαίως αθροίζει σε ένα χρόνο 8 g σιδήρου, ποσότητα ικανή να αποδώσει τα πρώτα συμπτώματα (Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Κατά τις τελευταίες δεκαετίες έχει αυξηθεί το ποσοστό επιβίωσης των πολυμεταγγιζόμενων ασθενών χάρη στις μεθόδους αποσιδήρωσης, οι οποίες προλαμβάνουν επιπλοκές που δημιουργούνται από την συσσώρευση του σιδήρου σε διάφορα ζωτικά όργανα και βοηθούν στη μείωση του αυξημένου φορτίου σιδήρου (Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Στη κλινική πρακτική χορηγούνται διάφοροι χηλικοί παράγοντες αποσιδήρωσης, δηλαδή οργανικές ενώσεις που σχηματίζουν σύμπλοκο με το σίδηρο και των οποίων η δομή θυμίζει τη χήλη (=δαγκάνα) του αστακού, οδηγώντας σε αποβολή του. Τα φάρμακα αυτά εμφανίστηκαν για πρώτη φορά στη δεκαετία του '70 και κατάφεραν να αλλάξουν σημαντικά την κλινική εικόνα των ατόμων αυτών και το προσδόκιμο επιβίωσης. Στη δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση η διαδικασία αποσιδήρωσης περιλαμβάνει αποκλειστικά τη χρήση φαρμακευτικών ουσιών και όχι τις αφαιμάξεις που εφαρμόζονται στην πρωτοπαθή αιμοσιδήρωση, λόγω της συνυπάρχουσας αναιμίας (Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Με την εισαγωγή της θεραπείας με δεσφερριοξαμίνη (DFO) η οποία χορηγείται παρεντερικά, η επιβίωση βελτιώθηκε σημαντικά αλλά η καρδιομυοπάθεια παρέμεινε η συχνότερη και σημαντικότερη αιτία θανάτου. Η κακή συμμόρφωση στη θεραπεία με δεσφερριοξαμίνη συσχετίστηκε με την πρόωμη εμφάνιση καρδιολογικών επιπλοκών. Σοβαρά προβλήματα όμως παρουσίαζαν και ασθενείς που σύμφωνα με τους τότε δείκτες εκτίμησης (φερριτίνη, σίδηρος ήπατος), είχαν αποδεκτό φορτίο σιδήρου. Στη συνέχεια προστέθηκαν διαδοχικά η δεφεριπρόνη (DFP) και η δεφερασιρόξη (DFX), τα νεότερα χηλικά φάρμακα με το πλεονέκτημα της χορήγησης από το στόμα. Η δυνατότητα χορήγησης μονοθεραπείας με DFO, DFP ή DFX καθώς και του συνδυασμού της DFO με DFP πρόσθεσαν αποτελεσματικότερες επιλογές (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

Σταθμό αποτέλεσαν οι νεότερες και καλύτερες μέθοδοι εκτίμησης του ολικού φορτίου σιδήρου του οργανισμού αλλά και της σιδήρωσης ειδικών οργάνων. Τώρα πλέον, ιδιαίτερα με τις μαγνητικές τομογραφίες (MRI), η αποσιδήρωση μπορεί να εξατομικεύεται και να προσαρμόζεται τις ανάγκες του κάθε ασθενούς. Η έγκαιρη παρέμβαση με εντατικοποίηση της

αποσιδήρωσης επιτρέπει την ανατροπή του απειλητικού φορτίου σιδήρου με αποτέλεσμα τα τελευταία δέκα χρόνια να έχει μειωθεί σημαντικά η θνησιμότητα αλλά και οι επιπλοκές της αιμοσιδήρωσης από την καρδιά και τους ενδοκρινείς αδένες (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

Εκτίμηση του φορτίου σιδήρου

Ο ακριβής υπολογισμός του φορτίου σιδήρου έχει ουσιαστική σημασία για την εκτίμηση των κλινικών επιπτώσεων, την ανάγκη έναρξης αποσιδήρωσης, το σχεδιασμό, την παρακολούθηση και την αναπροσαρμογή του θεραπευτικού σχήματος. Σημαντική παράμετρο αποτελεί το ιστορικό μεταγγίσεων, της αποσιδήρωσης, καθώς και της συμμόρφωσης του ασθενούς στη θεραπεία. Ο ρυθμός σιδήρωσης υπολογίζεται κατά μέσο όρο σε 0.5 mg/kg Βάρους Σώματος (ΒΣ)/ημέρα (εύρος 0.32-0.64). Οι συχνότερα χρησιμοποιούμενες μέθοδοι για την εκτίμηση των αποθεμάτων σιδήρου είναι η μέτρηση της φερριτίνης, της συγκέντρωσης σιδήρου του ήπατος (LIC) και της καρδιάς αλλά και άλλων οργάνων (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

- Φερριτίνη

Η φερριτίνη είναι μια μεταλλοπρωτεΐνη που βρίσκεται στα κύτταρα, η οποία αποθηκεύει και απελευθερώνει το σίδηρο με ελεγχόμενο τρόπο. Φυσιολογικές τιμές φερριτίνης για τους άνδρες είναι 12-300 ng/ml και για τις γυναίκες 12 έως 150 ng/ml. Οι ασθενείς με τιμές φερριτίνης σταθερά <1.000 ng/ml έχουν καλύτερη πρόγνωση. Ως πρωτεΐνη οξειάς φάσης είναι δυσανάλογα αυξημένη για το βαθμό σιδήρωσης σε λοιμώξεις, φλεγμονώδεις καταστάσεις, ηπατική βλάβη, κακοήθειες, ενώ αντίθετα είναι χαμηλή σε έλλειψη βιταμίνης C. Παρά τους περιορισμούς που υπάρχουν, παραμένει ένας εύκολος, οικονομικός δείκτης που χρησιμοποιείται πολύ για την εκτίμηση του φορτίου σιδήρου. Για μεμονωμένους ασθενείς σημασία έχει η διαχρονική παρακολούθηση των τιμών της φερριτίνης, σαν εναλλακτικός δείκτης των τάσεων μεταβολής του φορτίου σιδήρου του οργανισμού σε σχέση με την αποτελεσματικότητα, τη συμμόρφωση στη θεραπεία αποσιδήρωσης, καθώς και τις επιπτώσεις στη θνησιμότητα και νοσηρότητα. Επίσης, είναι καλός δείκτης για την αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας των χηλικών φαρμάκων σε ομάδες ασθενών και κυρίως στις κλινικές μελέτες (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

- Σίδηρος ήπατος

Ο σίδηρος του ήπατος αντιπροσωπεύει το ολικό φορτίο σιδήρου στον οργανισμό, δεδομένου ότι αποθηκεύει 70-80% του συνολικού σιδήρου. Η φυσιολογική τιμή της

συγκέντρωσης σιδήρου του ήπατος είναι <0.8 mg/g ξηρού ιστού (dry weight-dw). Σήμερα, η βιοψία ήπατος έχει αντικατασταθεί από μη επεμβατικές μεθόδους, από τις οποίες η σημαντικότερη και ευρύτερα χρησιμοποιούμενη μέθοδος είναι η μαγνητική τομογραφία (MRI). Συνήθως, η παρακολούθηση με MRI επαναλαμβάνεται σε ετήσια βάση. Μέχρι πρόσφατα, επίπεδα LIC <7 mg/gdw ήταν ενδεικτικά ήπιας, μεταξύ 7-12 μέτριας και >12 βαριάς σιδήρωσης. Γενικά, ασθενείς με υψηλά επίπεδα LIC βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν σιδήρωση του μυοκαρδίου σε σχέση με ασθενείς με χαμηλό LIC. Αν και τα χαμηλά επίπεδα LIC γενικά είχαν συσχετιστεί με καλύτερη πρόγνωση, υπήρχαν και περιπτώσεις καρδιακής δυσλειτουργίας και αυξημένης φόρτωσης της καρδιάς με σίδηρο παρά τα δυσανάλογα χαμηλά επίπεδα LIC. Μελέτες με MRI επιβεβαιώνουν την έλλειψη συσχέτισης μεταξύ σιδήρου ήπατος και καρδιάς. Η σιδήρωση του ήπατος και ιδιαίτερα σε συνδυασμό με ηπατίτιδα C αυξάνει τον κίνδυνο ίνωσης, κίρρωσης και ηπατικού καρκίνου (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

- Σίδηρος της καρδιάς

Η εκτίμηση του σιδήρου της καρδιάς με την τεχνική T2 με μαγνητική τομογραφία (MRI) αναπτύχθηκε στο νοσοκομείο Brompton του Λονδίνου. Είναι μέθοδος απλή, ακριβής και με πολύ καλή επαναληψιμότητα. Η μεθοδολογία αυτή τεκμηριώθηκε και στο νοσοκομείο παιδών του Los Angeles και σήμερα χρησιμοποιείται διεθνώς. Με την τεχνολογία αυτή έχει αποδειχτεί ότι ο σίδηρος του ήπατος δεν έχει προγνωστική αξία για το βαθμό σιδήρωσης της καρδιάς και ότι το T2 έχει αρνητική συσχέτιση με το σίδηρο του μυοκαρδίου (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

Πιο πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει, ότι με τη μαγνητική τομογραφία χρησιμοποιώντας τον τύπο $[Fe] = 45 (T2)$ μπορεί να υπολογιστεί η ποσότητα σιδήρου στην καρδιά σε mg/gdw. Δηλαδή, το T2 5 ms αντιστοιχεί σε 6.3 mg/gdw όπως φαίνεται και στον Πίνακα 4. Υπάρχει συσχέτιση μεταξύ T2 και του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Η μείωση του κλάσματος εξώθησης σχετίζεται με χαμηλές τιμές του T2. Η πιθανότητα επηρεασμένης καρδιακής λειτουργίας αυξάνει όταν η τιμή του T2 είναι μικρότερη από 20 ms (1.2 mg/gdw). Ο πίνακας 4 συνοψίζει και τον κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας στους επόμενους 12 μήνες ανάλογα με το T2, αν δεν τροποποιηθεί το σχήμα αποσιδήρωσης (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

Πίνακας 4. Η έννοια των τιμών T2 της καρδιάς (πηγή: Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

T2	Ερμηνεία	Σίδηρος	Υπολογιζόμενος κίνδυνος εκδήλωσης καρδιακής ανεπάρκειας
40ms	0.5mg/g	Φυσιολογικός	>20 ms Ελάχιστος
20ms	1.2mg/g	Κατώτερα όρια ανεκτής σιδήρωσης της καρδιάς. Πιθανότητα κολπικής μαρμαρυγής. Σπάνια η καρδιακή ανεπάρκεια	10-20 ms Μικρός
10ms	2.7mg/g	Ταχεία αύξηση κινδύνου καρδιολογικών επιπλοκών	8-10 ms Μέτριος
5ms	6.3mg/g	Βαριά σιδήρωση	<8 ms Πολύ υψηλός

- Σιδήρωση άλλων οργάνων

Πρόσφατα, με μαγνητική τομογραφία είναι δυνατή η εκτίμηση της σιδήρωσης ειδικών οργάνων όπως του παγκρέατος και της υπόφυσης. Οι τιμές σιδήρου του παγκρέατος θεωρούνται ενδεικτικές της σιδήρωσης του μυοκαρδίου και φαίνεται ότι αντικατοπτρίζουν παρόμοιους μηχανισμούς απορρόφησης του σιδήρου μεταξύ των δύο οργάνων. Ο βαθμός σιδήρωσης του παγκρέατος σχετίζεται με το μεταβολισμό της γλυκόζης. Η εκτίμηση της σιδήρωσης της υπόφυσης έχει συσχετιστεί με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό και μειωμένη απελευθέρωση γοναδοτροφινών κατά τη δοκιμασία διέγερσης (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

Οι χηλικοί παράγοντες

1. Δεσφερριοξαμίνη (Desferal)

Η δεσφερριοξαμίνη αποτελεί πρώτης γραμμής θεραπεία για την αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης και ήταν η πρώτη φαρμακευτική ουσία που χρησιμοποιήθηκε για την αποσιδήρωση. Η δεσφερριοξαμίνη (ή δεσφεροξαμίνη) (desferrioxamine, DFO), είναι ισχυρό χηλικό φάρμακο που δεσμεύει το σίδηρο σε αναλογία 1:1. Το σύμπλοκο DFO:Fe (φερριοξαμίνη) αποβάλλεται στα ούρα και τα κόπρανα σε αναλογία που ποικίλλει. Λόγω της κακής βιοδιαθεσιμότητάς της στην από του στόματος χορήγηση, συνιστάται η παρεντερική

χορήγηση με παρατεταμένη υποδόρια έγχυση (SC) με ειδικές αντλίες. Ως προς την φαρμακοκινητική της, έχει πολύ μικρό χρόνο ημιζωής τριάντα λεπτών και για το λόγο αυτό συνιστάται η βραδεία και παρατεταμένη χορήγησή της, προκειμένου να διατηρούνται ικανοποιητικά τα επίπεδά της στο αίμα, ώστε να εξουδετερώνεται η τοξική δράση του σιδήρου που δεν είναι δεσμευμένος. Η συνήθης δοσολογία για παιδιά είναι 20-40 mg/kg ΒΣ/έγχυση και για ενήλικες 50-60 mg/kg ΒΣ/έγχυση, 5-7 μέρες την εβδομάδα ανάλογα με τις ενδείξεις (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011· Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Υπάρχουν αντλίες αποσιδήρωσης πολλαπλών χρήσεων και μίας χρήσης. Η σύγχρονη χορήγηση βιταμίνης C από το στόμα κατά τη διάρκεια της έγχυσης αυξάνει τη δέσμευση του σιδήρου από τη δεσφερριόξαμίνη και την απέκκριση του μετάλλου (Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Η δεσφερριόξαμίνη πέτυχε τη μείωση και διατήρηση σε αποδεκτά, για την εποχή της επίπεδα, της σιδήρωσης του ήπατος και τη βελτίωση και διατήρηση της καρδιακής λειτουργίας. Η επιβίωση αυξήθηκε αλλά οι καρδιολογικές επιπλοκές παρέμεναν η κύρια αιτία πρόωρου θανάτου. Σε μεγάλο ποσοστό ασθενών που χρησιμοποιούσαν DFO παρατηρήθηκε με τη μαγνητική τομογραφία σημαντική φόρτωση της καρδιάς με σίδηρο και σε αρκετούς από αυτούς ήταν σε επικίνδυνα επίπεδα. Σε περιπτώσεις σοβαρής καρδιακής ανεπάρκειας και βαριάς σιδήρωσης της καρδιάς, ή δεσφερριόξαμίνη χορηγείται ενδοφλεβίως σε μεγαλύτερες δόσεις έως 100 mg/kg ΒΣ/ημερησίως με καλά αποτελέσματα (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

Οι συνήθεις και συχνότερες επιπλοκές της δεσφερριόξαμίνης είναι οι τοπικές και λιγότερο συχνές οι γενικευμένες αντιδράσεις, οι διαταραχές της αύξησης, η επίδραση στο σκελετό, η μείωση της ακοής και τα οφθαλμολογικά προβλήματα. Οι τελευταίες πέντε έχουν συσχετιστεί με δυσανάλογα υψηλή δοσολογία του φαρμάκου για το βαθμό σιδήρωσης του ασθενούς. Ο κίνδυνος λοίμωξης με τα βακτηρίδια *Yersinia* και *Klebsiella* κατά τη θεραπεία με DFO είναι αυξημένος και λοιμώξεις με τους μικροοργανισμούς αυτούς αποτελούν την πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011)..

Κατά τη θεραπεία με δεσφερριόξαμίνη, οι κυριότερες εξετάσεις που θα πρέπει να προγραμματίζονται ετησίως είναι ο έλεγχος οστικής πυκνότητας, το ακούγραμμα και οφθαλμολογική εξέταση, ενώ κάθε δύο χρόνια θα πρέπει να προγραμματίζεται ακτινογραφία ή μαγνητική τομογραφία σπονδυλικής στήλης. Ειδικότερα, στα παιδιά συνιστάται ακτινογραφία ή μαγνητική τομογραφία των γονάτων και των καρπών ετησίως και εκτίμηση του ύψους (σε καθιστή και όρθια θέση) κάθε έξι μήνες. Επίσης απαιτείται προσοχή για τον

κίνδυνο λοιμώξεων σε μακροχρόνια χορήγηση και σε εκδήλωση πυρετικής κίνησης θα πρέπει να διακόπτεται η χορήγηση του φαρμάκου και να προσδιορίζεται το συντομότερο το αίτιο αυτής (Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Ένας άλλος παράγοντας που υπονομεύει την επιτυχή θεραπεία είναι ο βαθμός συμμόρφωσης των ασθενών προς αυτή. Αποτέλεσμα έρευνας έδειξε, ότι παρόλο που η χορήγηση της δεσφερριοξαμίνης έχει θετική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών με Μεσογειακή αναιμία, εντούτοις πολλοί ασθενείς καταλήγουν άδικα λόγω της φτωχής συμμόρφωσης προς τη θεραπεία. Επιπλέον το κόστος του φαρμάκου όσο και το κόστος της διαδικασίας χορήγησής του, ιδιαίτερα σε χώρες χαμηλής οικονομικής ανάπτυξης, μεγεθύνουν το πρόβλημα. Παρ' όλα αυτά η δεσφερριοξαμίνη έχει προσφέρει σημαντικού βαθμού βοήθεια στους ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία και παραμένει έως σήμερα το κύριο φάρμακο αναφοράς στην αποσιδήρωση. Ιδιοσκεύασμα δεσφερριοξαμίνης είναι το Desferal των 500 mg της εταιρείας Novartis (desferrioxamine mesylate) (Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

2. Δεφεριπρόνη (Ferriprox)

Οι δυσκολίες ως προς τη χορήγηση της δεσφερριοξαμίνης έκαναν επιτακτική την ανάγκη για την ανεύρεση ενός χηλικού παράγοντα που θα μπορούσε να χορηγηθεί από το στόμα, να έχει καλή αποτελεσματικότητα και καλό προφίλ ασφάλειας. Ο πρώτος χηλικός παράγοντας που χορηγείται από το στόμα και πήρε έγκριση κυκλοφορίας στη Ευρώπη ήδη από το 1999 είναι η δεφεριπρόνη (Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Η δεφεριπρόνη (DFP) είναι ένα χηλικό φάρμακο που χορηγείται από το στόμα. Δεσμεύει το σίδηρο σε αναλογία 3DFP:1Fe. Το σύμπλοκο DFP:Fe αποβάλλεται στα ούρα και τα κόπρανα σε αναλογία που ποικίλλει (περίπου 90% στα ούρα). Είναι διαθέσιμη σε μορφή δισκίων και σε σιρόπι. Η θεραπευτική δόση είναι 75-100 mg/kg ΒΣ/24ωρο και λόγω της σχετικά σύντομης ημιζωής της πρέπει να χορηγείται διαιρεμένη σε 3 δόσεις. Είναι εξίσου αποτελεσματική με τη δεσφερριοξαμίνη στην απομάκρυνση του ηπατικού σιδήρου και είναι αποτελεσματικότερη στην απομάκρυνση του σιδήρου από την καρδιά. Στις περισσότερες μελέτες φάνηκε βελτίωση του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας. Μια μεγάλη πολυκεντρική μελέτη από την Ιταλία έδειξε επίσης σημαντική καρδιοπροστατευτική δράση με τη χρήση της δεφεριπρόνης. Επίσης η χορήγηση της δεφεριπρόνης σχετίζεται με καλύτερου βαθμού συμμόρφωση και καλύτερη αποτελεσματικότητα της θεραπείας σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011· Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια είναι η ακοκκιοκυτταραιμία (<1%), η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή. Απαιτείται στενή παρακολούθηση και ενημέρωση των ασθενών για την πιθανότητα αυτή και σαφείς οδηγίες για έγκαιρη αντιμετώπιση διαφόρων συμπτωμάτων και προβλημάτων. Επίσης, ουδετεροπενία, η οποία μπορεί να προηγείται της ακοκκιοκυτταραιμίας, αρθραλγίες, γαστρεντερικές διαταραχές, αύξηση βάρους και αύξηση των ηπατικών ενζύμων μπορεί να παρατηρηθούν. Οι αρθραλγίες και γαστρεντερικές ενοχλήσεις μπορεί να αντιμετωπιστούν συμπτωματικά ή με αναπροσαρμογή της δόσης. Η αύξηση των ηπατικών ενζύμων παρατηρείται συνήθως στο αρχικό διάστημα χορήγησης και τα επίπεδα μπορεί να αποκατασταθούν κατά τη διάρκεια μιας χρονικής περιόδου, μπορεί όμως να απαιτηθεί αναπροσαρμογή της δοσολογίας. Για την αποφυγή ανεπιθύμητων συμβάντων από τη χορήγηση της δεφεριπρόνης, προτείνεται να γίνεται έλεγχος των ηπατικών ενζύμων τουλάχιστον κάθε τρεις μήνες και γενική εξέταση αίματος κάθε πέντε με δέκα ημέρες (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011· Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Η δεφεριπρόνη είναι εγκεκριμένη στην Ευρώπη ως θεραπεία δεύτερης γραμμής στη Μεσογειακή αναιμία. Η χορήγησή της συνίσταται και σε ασθενείς στους οποίους αντενδείκνυται η αγωγή με δεσφερριόξαμίνη (π.χ. τοξικότητα από δεσφερριόξαμίνη). Το Νοέμβριο του 2007 δόθηκε Ευρωπαϊκή έγκριση υγρού σκευάσματος δεφεριπρόνης το οποίο θα είναι χρήσιμο στους παιδιατρικούς ασθενείς και σε όσους έχουν δυσκολία κατάποσης των δισκίων (Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

3. Δεφερασιρόξη (Exjade)

Ο από του στόματος χηλικός παράγοντας δεφερασιρόξη (DFX) δεσμεύει το σίδηρο σε αναλογία 2DFX:1Fe. Το σύμπλοκο αποβάλλεται σχεδόν μόνο στα κόπρανα. Χορηγείται σε μορφή δισκίων που διαλύομενα σε υγρό παράγουν εναιώρημα. Η δεφεριπρόνη ενδείκνυται για τη θεραπεία της χρόνιας υπερφόρτωσης με σίδηρο λόγω συχνών μεταγγίσεων αίματος σε ασθενείς με μείζονα β- Μεσογειακή αναιμία άνω των 6 ετών. Επίσης, εάν η θεραπεία με δεσφερριόξαμίνη απαγορεύεται ή είναι ανεπαρκής σε αρρώστους με άλλους τύπους αναιμίας, σε αρρώστους 2 ως 5 ετών και σε αρρώστους με μείζονα β- Μεσογειακή αναιμία με υπερφόρτωση σιδήρου χωρίς συχνές μεταγγίσεις αίματος (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011· Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Λόγω του σχετικά μεγάλου χρόνου ημιζωής μπορεί να χορηγείται σε μία ημερήσια δόση, η οποία συνήθως κυμαίνεται μεταξύ 10-40 mg/kg ΒΣ. Η ευκολότερη χορήγηση προσφέρει μεγάλο πλεονέκτημα στη βελτίωση της συμμόρφωσης των ασθενών. Η αποτελεσματικότητα της DFX εξαρτάται από τη δόση. Υπάρχουν πολλές μελέτες που δείχνουν την

αποτελεσματικότητα της DFX στη μείωση της φερριτίνης και του ηπατικού σιδήρου. Πρόσφατες προοπτικές μελέτες έχουν δείξει ότι η DFX είναι αποτελεσματική και στην απομάκρυνση σιδήρου από την καρδιά (βελτίωση του T2 καρδιάς), αν και το κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας παρέμεινε αμετάβλητο. Σε μία από αυτές η βελτίωση παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ήπια ως μέτρια σιδήρωση του ήπατος. Με την DFX δεν αυξήθηκε η σιδήρωση της καρδιάς σε ασθενείς που είχαν αρχικά φυσιολογικά επίπεδα σιδήρου. Στην ομάδα αυτή παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του κλάσματος εξώθησης (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

Η σοβαρότερη ανεπιθύμητη ενέργεια της DFX είναι η μείωση της κάθαρσης κρεατινίνης <40 ml/min, η λευκοματουρία και η αύξηση της κρεατινίνης ορού πάνω από 33% της αρχικής τιμής ή πάνω από τα ανώτερα φυσιολογικά όρια για την ηλικία του ασθενούς σε δύο διαδοχικές μετρήσεις. Συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες είναι οι γαστρεντερικές διαταραχές, εξανθήματα και διαταραχές των ηπατικών ενζύμων. Σπάνιες παρενέργειες είναι οι αναφυλακτικές αντιδράσεις, κυτταροπενίες, νεφρωσικό σύνδρομο (τύπου Fanconi), γαστρεντερική εξέλκωση και αιμορραγία, διαταραχές της ακοής και οφθαλμολογικά προβλήματα. Σύμφωνα με τον οργανισμό United States Food and Drug Administration (F.D.A.), έχουν αναφερθεί έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και μείωση του αριθμού των έμμορφων συστατικών του αίματος (cytopenia) μετά από χορήγηση του παράγοντα (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011· Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Για την αποφυγή ανεπιθύμητων συμβάντων από τη χορήγηση του παράγοντα συστήνονται οι ακόλουθες εξετάσεις: κρεατινίνη ορού, ηπατικά ένζυμα και πρωτεΐνη ούρων μηνιαίως, ακούγραμμα και οφθαλμολογική εξέταση ετησίως. Τα δισκία δεφερασιρόξης διαλύονται σε νερό ή πορτοκαλάδα έως ότου επιτευχθεί εναιώρημα και η κατάποση γίνεται με άδειο στομάχι μισή ώρα πριν το φαγητό. Η διάλυση σε αεριούχα ποτά ή γάλα δε συνίσταται λόγω της δημιουργίας αφρού και της επιβράδυνσης της διάλυσης (Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Η χορήγηση δεφερασιρόξης σε συνδυασμό με δεσφερριοξαμίνη ή δεφεριπρόνη έχει γίνει στα πλαίσια μεμονωμένων κλινικών μελετών. Τα αποτελέσματα είναι ενθαρρυντικά, όμως προς το παρόν αναμένονται περισσότερα δεδομένα για τη ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

4. Συνδυασμός δεσφερριοξαμίνης και δεφεριπρόνης

Όπως ήταν αναμενόμενο, οι νέοι παράγοντες αποσιδήρωσης, ειδικά αυτοί που χορηγούνται από το στόμα, είχαν σημαντική επίδραση στη βελτίωση των ασθενών με αναιμία που υποβάλλονται σε μετάγγιση. Η επιλογή περισσότερων του ενός παραγόντων υπόσχεται αποτελεσματικότερη αποσιδήρωση, καλύτερου βαθμού συμμόρφωση στη θεραπεία και συνεπώς αξιολόγηση καλύτερης ποιότητας ζωής (Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Παράγοντες με διαφορετικές χημικές ιδιότητες έχουν διαφορετικό φορτίο χωρητικότητας του σιδήρου και μπορεί να είναι προσιτοί σε διαφορετικές αποθήκες σιδήρου. Επιπροσθέτως, έρευνες με χορήγηση δεσφερριοξαμίνης και δεφεριπρόνης έδειξαν, ότι οι δύο παράγοντες μπορούν να έχουν πρόσθετη ή συνεργική δράση με αυξημένη αποτελεσματικότητα (Αγαπίου & Γεωργιάδη, 2012).

Ο συνδυασμός δεσφερριοξαμίνης και δεφεριπρόνης (Συνδυασμός) έχει αθροιστική δράση στην αποβολή σιδήρου και μειώνει αποτελεσματικά τη φερριτίνη. Διαπιστώθηκε ότι όλοι οι ασθενείς σε Συνδυασμό μπορούσαν να επιτύχουν αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου ακόμα και με χορήγηση δεσφερριοξαμίνης μόνο 5 μέρες την εβδομάδα και καθημερινή χορήγηση δεφεριπρόνης. Συνδυασμός σημαίνει καθημερινή χορήγηση δεφεριπρόνης και εγχύσεις δεσφερριοξαμίνης 1 έως 7 ημέρες ανά εβδομάδα ανάλογα με τη σοβαρότητα των κλινικών προβλημάτων και το βαθμό του φορτίου σιδήρου του ασθενούς, όπως σε βαριά σιδήρωση του μυοκαρδίου, του ήπατος και σε ύπαρξη ενδοκρinoπαθειών (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

Ο Συνδυασμός μειώνει σημαντικά το σίδηρο καρδιάς και ήπατος. Έχει αναφερθεί μείωση συχνότητας των θανάτων από 7,9 με 2,3 ανά 1.000 έτη-ασθενών με τη χρήση της δεφεριπρόνης σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με τη δεσφερριοξαμίνη. Επίσης υπάρχουν πολλές αναφορές περιστατικών οξείας καρδιακής ανεπάρκειας τελικού σταδίου, τα οποία ανατράπηκαν με τη χρήση του Συνδυασμού. Δεν παρατηρήθηκε αύξηση της συχνότητας ή του είδους των ανεπιθύμητων ενεργειών κατά τη θεραπεία Συνδυασμού (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011).

Σήμερα, αναγνωρίζεται ότι το σημαντικότερο είναι να υπάρχει συνεχής παρουσία χηλικού φαρμάκου στην κυκλοφορία, ώστε να μειώνεται το ποσοστό του ελεύθερου σιδήρου στο πλάσμα και στα κύτταρα για να αποφεύγεται η δημιουργία ελεύθερων ριζών υδροξυλίου, που θεωρούνται οι κυρίως υπεύθυνες για τη βλάβη των ιστών και των οργάνων. Νεότερα από του στόματος χηλικά φάρμακα μπορεί να είναι διαθέσιμα στο μέλλον για να κάνουν πιο άνετη και

φιλική την αποσιδήρωση. Για τη βελτίωση και την πρόληψη των επιπλοκών της αιμοσιδήρωσης, σήμερα θεωρείται ότι στόχος της αποσιδήρωσης είναι να διατηρείται το φορτίο σιδήρου διαχρονικά σε φυσιολογικά επίπεδα (Καράγιωργα-Λαγανά & Βερδούκας, 2011)

4.5.3 Σπληνεκτομή

Αποτελεί το τρίτο σκέλος της θεραπευτικής αντιμετώπισης της Μεσογειακής αναιμίας μετά από τις μεταγγίσεις και την αποσιδήρωση. Πάσχοντες που δεν υποβάλλονται σε συστηματικές μεταγγίσεις εμφανίζουν αυξημένη εξωμυελική ερυθροποιητική δραστηριότητα κυρίως στο σπλήνα, που οδηγεί σε προοδευτική αύξηση του μεγέθους του με αποτέλεσμα την αυξημένη φαγοκυτταρική ικανότητα. Έτσι, εκτός από τον πρωτοπαθή αιμολυτικό μηχανισμό που οφείλεται στη μειονεκτικότητα των ερυθρών αιμοσφαιρίων, προστίθεται και δεύτερος εξωκυτταρικός μηχανισμός που επιβαρύνει την αναιμία με την πρόωρη καταστροφή και των μεταγγιζόμενων φυσιολογικών ερυθρών αλλά και των λευκών και των αιμοπεταλίων. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζει το σύνδρομο του υπερσπληνισμού, που οδηγεί σε αύξηση των αναγκών σε αίμα και επιβάρυνση της αιμοσιδήρωσης (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Οι ενδείξεις σπληνεκτομής κατά σειρά σπουδαιότητας βασίζονται στην:

- αύξηση της ετήσιας κατανάλωσης συμπυκνωμένων ερυθρών >220-250 mL/kg,
- λευκοπενία ή και θρομβοπενία,
- αύξηση του φορτίου του σιδήρου παρά την εντατική αποσιδήρωση,
- συμπτωματολογία από την αύξηση του μεγέθους του σπληνός (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Για την αξιολόγηση της αυξημένης κατανάλωσης αίματος θα πρέπει προηγουμένως να ελεγχθεί ότι δεν οφείλεται σε ανοσολογικούς μηχανισμούς αιμόλυσης (άμεση Coombs, έμμεση χολερυθρίνη), ή σε μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών με χαμηλό Hct. Στις περιπτώσεις αλλοανοσοποίησης ή αυτοάνοσης αντίδρασης συνήθως η κατανάλωση αίματος αυξάνεται απότομα, ενώ επί υπερσπληνισμού η αύξηση είναι βραδεία και σταδιακή (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Μελέτες του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων με ραδιοϊσοτοπικές τεχνικές είναι διαφωτιστικές για την εκτίμηση της υπερλειτουργίας του σπληνός αλλά δε συσχετίζονται πάντα με τις κλινικές ενδείξεις της σπληνεκτομής. Για το λόγο αυτό και σε συνδυασμό με την

ταλαιπωρία του ασθενούς και την οικονομική επιβάρυνση, η μέθοδος αυτή δε χρησιμοποιείται πλέον ως κριτήριο σπληνεκτομής (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Η θεραπεία σήμερα των συστηματικών μεταγγίσεων με στόχο την καταστολή της ενδογενούς ερυθροποίησης προλαμβάνει δραστικά την εμφάνιση του υπερσπληνισμού. Κλινικές παρατηρήσεις και ραδιοϊσοτοπικές μελέτες αποδεικνύουν τη δραστική μείωση του όγκου του σπληνός μετά την έναρξη συστηματικών μεταγγίσεων, ιδιαίτερα σε πάσχοντες μικρής ηλικίας. Η μετάθεση της μέσης ηλικίας σπληνεκτομής σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι επίσης ενδεικτική της καθυστέρησης ανάπτυξης υπερσπληνισμού με τη σύγχρονη θεραπεία (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Κίνδυνοι σπληνεκτομής

Παρά την προσεκτική επιλογή των ασθενών που θα υποστούν την σπληνεκτομή, εξακολουθούν να υπάρχουν επιφυλάξεις. Οι επιφυλάξεις αυτές σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο σοβαρών λοιμώξεων, ιδιαίτερα σε παιδιά κάτω των 5 ετών και με τον κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και αύξηση της συχνότητας πνευμονικής υπέρτασης, κυρίως σε μη μεταγγισιοεξαρτώμενους ασθενείς (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

- Λοιμώξεις

Τα πιο συχνά μικρόβια που ευθύνονται για σοβαρές λοιμώξεις είναι ο *Streptococcus pneumoniae*, ο *Haemophilus influenzae* και η *Neisseria meningitidis*. Για την προφύλαξη από τις λοιμώξεις αυτές επιβάλλονται οι αντίστοιχοι εμβολιασμοί, κατά προτίμηση 2 εβδομάδες πριν από τη σπληνεκτομή. Επαναληπτικές δόσεις εμβολίων 3-5 χρόνια ενδείκνυται ανάλογα με την ηλικία και τον τύπο των διαθέσιμων εμβολίων (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Προφυλακτική χορήγηση πενικιλίνης ενδείκνυται για τουλάχιστον 2 χρόνια, μέχρι και εφ' όρου ζωής, εάν υπάρχει υποκείμενο ανοσολογικό έλλειμμα ή κακές υγειονομικές συνθήκες. Η συνήθης δόση είναι 1,5 εκατομμύρια IU την ημέρα από το στόμα. Σε άτομα με αλλεργία στην πενικιλίνη, εναλλακτικά χορηγείται ερυθρομυκίνη ή κωτριμοξαζόλη. Για παιδιά κάτω των 5 ετών προτιμάται η κάλυψη με αμοξυκιλίνη σε δόση 250 mg την ημέρα, λόγω αυξημένης συχνότητας λοιμώξεων από *Haemophilus*. Καθώς δεν υπάρχει δυνατότητα παθητικής ανοσοποίησης έναντι του μηνιγγιτιδόκοκκου ομάδας B και έχοντας υπ' όψιν τη δυνατότητα εμφάνισης κεραυνοβόλου λοίμωξης και πάνω από 20 χρόνια μετά τη σπληνεκτομή, συνιστάται η άμεση λήψη ευρέως φάσματος αντιβιοτικών και η ταχύτατη επικοινωνία με τους θεράποντες ιατρούς (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

- Θρομβοεμβολικά επεισόδια

Αυξημένη συχνότητα θρομβοεμβολικών επεισοδίων έχει διαπιστωθεί σε πάσχοντες με Μεσογειακή αναιμία, κυρίως σε ασθενείς με ενδιάμεση μορφή χωρίς μεταγγίσεις (29%) σε σχέση με ασθενείς με μείζονα μορφή και συστηματικές μεταγγίσεις (2%). Το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών που εμφάνισαν θρομβοεμβολικά επεισόδια ήταν σπληνεκτομημένοι. Απώτερο χαρακτηριστικό της θρομβοεμβολικής αυτής τάσης κυρίως στην ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία, είναι η εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης σε ποσοστό 60% αρκετά χρόνια μετά την σπληνεκτομή. Η πλειονότητά τους ήταν ενήλικες με μέση ηλικία 32 ετών (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Η θρομβοκυττάρωση που παρατηρείται δεν αποτελεί σημαντικό παράγοντα κινδύνου, καθώς τόσο στη μείζονα όσο και στην ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία η αύξηση του αριθμού των αιμοπεταλίων είναι παρόμοια, ενώ διαφέρει σημαντικά η συχνότητα των επεισοδίων. Μεταξύ των παραγόντων που ενοχοποιούνται φαίνεται πως συμβάλει το παθολογικό ενδοθήλιο, απότοκο του οξειδωτικού στρες καθώς και άλλοι παράγοντες (prothrombin fragments 1+2, D-dimers, phosphatidylserine) που ενισχύουν τους μηχανισμούς πήξης και σχετίζονται με τις διαταραχές των φωσφολιπιδίων της μεμβράνης των ερυθρών. Στους πάσχοντες με ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία και σπληνεκτομή τα παθολογικά ερυθρά δεν παγιδεύονται πλέον στον σπλήνα, παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στην κυκλοφορία με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση των μηχανισμών πήξης που αναφέρθηκαν. Στους πάσχοντες με μείζονα Μεσογειακή αναιμία, που η πλειονότητα των ερυθρών που κυκλοφορούν είναι φυσιολογικά ερυθρά των αιμοδοτών, δεν υφίστανται αυτοί οι μηχανισμοί (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Συνίσταται ολιγοήμερη προφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη πριν και μετά τη σπληνεκτομή, ιδιαίτερα στους πάσχοντες με ενδιάμεση Μεσογειακή αναιμία, καθώς επίσης και κατά τη διάρκεια καταστάσεων αυξημένου κινδύνου θρομβώσεων όπως η εγκυμοσύνη, χειρουργικές επεμβάσεις, παρατεταμένη ακινησία. Η χρήση αντισυλληπτικών φαρμάκων θα πρέπει να γίνεται με ιδιαίτερη προσοχή. Μικρές δόσεις ασπιρίνης, 100-250 mg την ημέρα, θεωρούνται χρήσιμες και δεν συνδέονται με σοβαρές παρενέργειες. Για τη μείωση των μετά τη σπληνεκτομή κινδύνων, ιδίως για πάσχοντες κάτω των 4 ετών, έχουν προταθεί εναλλακτικές προσεγγίσεις όπως μερική σπληνεκτομή. Δεδομένης της παθοφυσιολογίας του υπερσπληνισμού, η λύση αυτή δεν έχει εφαρμογή στους πάσχοντες με Μεσογειακή αναιμία (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

4.5.4 Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (ΜΑΚ)

Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων αποτελεί σήμερα τη μοναδική διαθέσιμη θεραπεία για τη ριζική αντιμετώπιση της Μεσογειακής αναιμίας. Το χορηγούμενο αλλογενετικό μόσχευμα αντικαθιστά τη μη αποδοτική ερυθροποίηση του λήπτη, διορθώνοντας την αιματολογική διαταραχή (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Η πρώτη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων για τη Μεσογειακή αναιμία πραγματοποιήθηκε στο Seattle το 1981 και τον επόμενο χρόνο η ομάδα του Pesaro ξεκίνησε το πετυχημένο και πρωτοποριακό πρόγραμμά της. Έκτοτε, περισσότεροι από 3.000 ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία έχουν μεταμοσχευθεί σε πολλές χώρες (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Τα τελευταία χρόνια οι εξελίξεις στον τομέα της μεταμόσχευσης αιμοποιητικών κυττάρων έχουν οδηγήσει σε πολύ ικανοποιητικά αποτελέσματα. Λαμβάνοντας υπ' όψιν τη βελτίωση της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής των θαλασσαιμικών με τη σύγχρονη συμβατική θεραπεία, ιδιαίτερη σημασία δίνεται στον περιορισμό των επιπλοκών και της θνητότητας που σχετίζονται με την μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Οι επιπλοκές αυτές σχετίζονται με την ηλικία του ασθενούς, τον βαθμό αιμοσιδήρωσης, τη βλάβη των ζωτικών οργάνων και την παρουσία ιογενούς ηπατίτιδας (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Παιδιά με Μεσογειακή αναιμία υποψήφια για μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων κατατάσσονται σε 3 ομάδες κινδύνου με κριτήρια την τακτική ή μη θεραπεία αποσιδήρωσης, την ηπατομεγαλία και την ύπαρξη πυλαίας ίνωσης η οποία διαπιστώνεται με βιοψία. Παιδιά με κανέναν επιβαρυντικό παράγοντα ταξινομούνται στην κατηγορία I ενώ αυτά με έναν στην κατηγορία II. Η πρόγνωση και για τις 2 αυτές ομάδες είναι πολύ καλή. Η επιβίωση με θεραπευμένη τη Μεσογειακή αναιμία είναι 85%, το ποσοστό απόρριψης 4% και η θνητότητα 12%. Αντίθετα η κατηγορία III (δύο ή τρεις επιβαρυντικοί παράγοντες) έχει δυσμενέστερη πρόγνωση, η οποία όμως έχει βελτιωθεί τα τελευταία χρόνια και η επιβίωση χωρίς Μεσογειακή αναιμία ανέρχεται στο 82%, η απόρριψη στο 7% και η θνητότητα στο 12%. Για το σύνολο 900 θαλασσαιμικών ασθενών που έχουν μεταμοσχευθεί από συμβατούς αδερφούς στο Pesaro από το 1981, η επιβίωση με θεραπευμένη τη Μεσογειακή αναιμία είναι 73% (Lucarelli et al, 1990; Angelucci & Baronchiani, 2008).

Παρόμοια ποσοστά επιβίωσης παρουσιάζουν και άλλα κέντρα. Η μεγάλη πλειονότητα των πασχόντων με Μεσογειακή αναιμία που αντιμετωπίζονται με μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων είναι παιδιά, όμως έχουν αντιμετωπιστεί και αρκετοί ενήλικες. Στους ασθενείς αυτούς, η βλάβη ζωτικών οργάνων που προκαλείται από την υπερφόρτωση

σιδήρου επιβαρύνει την πρόγνωση. Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων είναι επιτυχής για τα 2/3 αυτών. Το ποσοστό απόρριψης είναι χαμηλό (8%), ενώ η θνητότητα είναι υψηλή (27%). Με τα δεδομένα αυτά είναι δύσκολο να προταθεί μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων σε θαλασσαιμικούς άνω των 16 ετών (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Στη Μονάδα Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών του Γ.Π.Ν.Π. Αθηνών «Αγία Σοφία» έχουν πραγματοποιηθεί από το 1994, 115 μεταμοσχεύσεις σε παιδιά με Μεσογειακή αναιμία. Η επιβίωση με θεραπευμένη τη Μεσογειακή αναιμία ανέρχεται σε 93%, το ποσοστό απόρριψης είναι 10% και η θνητότητα 4%. Συγκεκριμένα, για την κατηγορία I (24% των ασθενών), η επιβίωση χωρίς Μεσογειακή αναιμία είναι 100%, για την κατηγορία II (42% των ασθενών) είναι 94% και για την κατηγορία III (34% των ασθενών) είναι 87%. Δώδεκα παιδιά απέρριψαν το μόσχευμα και 8 από αυτά υποβλήθηκαν σε δεύτερη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων από τον ίδιο δότη, χωρίς να εμφανίσουν ιδιαίτερη τοξικότητα. Στα 7 παιδιά η δεύτερη μεταμόσχευση ήταν επιτυχής, ενώ το ένα που απέρριψε και για δεύτερη φορά, επιβιώνει και είναι εξαρτημένο από τις μεταγγίσεις (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Το σχήμα προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση περιλαμβάνει τη χορήγηση βουσουλφάνης 14-16 mg/kg ΒΣ και κυκλοφωσφαμίδης 150-200 mg/kg, ενώ αρκετά κέντρα προσθέτουν και ATG. Η ομάδα του Pesaro σε ασθενείς υψηλού κινδύνου-κατηγορία III και ενήλικες για να μειώσει τον κίνδυνο απόρριψης στην πρώτη ομάδα και της θνητότητας στη δεύτερη, «προετοιμάζει» τους ασθενείς πριν δοθεί το σχήμα προετοιμασίας που περιέχει μειωμένη δοσολογία κυκλοφωσφαμίδης. Χορηγεί για 30 μέρες υδροξουρία και φλουνταραμπίνη για τη μείωση της υπερπλαστικής ερυθράς σειράς στον μυελό και την επίτευξη εντονότερης ανοσοκαταστολής (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Στις μεταμοσχεύσεις αιμοποιητικών κυττάρων μικτή χίμαιρα ορίζεται η ταυτόχρονη παρουσία αιμοποιητικών κυττάρων προερχόμενων από τον λήπτη και τον δότη και είναι συνήθης στις μεταμοσχεύσεις για Μεσογειακή αναιμία, μετά από μυελοαφανιστικά σχήματα προετοιμασίας. Πρώιμη μικτή χίμαιρα έχει περιγραφεί στο 28% των μεταμοσχεύσεων σε πάσχοντες με Μεσογειακή αναιμία και το ¼ αυτών διατηρούσε μικτή χίμαιρα και πέραν των 2 ετών από τη μεταμόσχευση (Andreani et al., 2000).

Είναι ενδιαφέρον ότι παραμένουσα μικτή χίμαιρα μέχρι και 20% των κυττάρων του δότη μπορεί να διατηρήσει φυσιολογικά τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης στον λήπτη και να αποφεύγονται οι μεταγγίσεις αίματος. Από τους 110 θαλασσαιμικούς που έχουν μεταμοσχευθεί στη Μονάδα μεταμόσχευσης μυελού των οστών του Γ.Π.Ν.Π. Αθηνών «Αγία

Σοφία» και έχουν απαλλαγεί από τις μεταγγίσεις, οι 15 διατηρούν μικτή χίμαιρα για διάστημα μέχρι και 14 ετών μετά τη μεταμόσχευση (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Δεδομένης της δυσκολίας ανεύρεσης ιστοσυμβατού αδελφού δότη (μόνο το 30% των ασθενών μπορεί να βρει κατάλληλο δότη) χρησιμοποιούνται εναλλακτικοί δότες όπως μη συγγενείς εθελοντές, μη συγγενές ομφάλιο αίμα ή και ασύμβατοι συγγενείς. Σε εξειδικευμένα κέντρα που πραγματοποιούνται μη συγγενικές μεταμοσχεύσεις σε πάσχοντες με Μεσογειακή αναιμία, τα αποτελέσματα είναι σχετικά ικανοποιητικά. Αν και ο αριθμός των μεταμοσχευμένων είναι μικρός, φαίνεται ότι τα 2/3 αυτών ιώνται, όμως το ποσοστό θνητότητας είναι σημαντικό (20%). Τα αποτελέσματα αυτά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι με μεγάλη επιφύλαξη μπορεί να προταθεί μη συγγενική μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία, ακόμα και όταν ο δότης είναι συμβατός σε αλληλικό επίπεδο στα HLA αντιγόνα A, B, C και DRB1 (La Nasa et al., 2005).

Το μη συγγενικό ομφάλιο αίμα μπορεί να θεωρηθεί πειραματική θεραπεία, η εμπειρία είναι περιορισμένη και το ποσοστό ίασης ανέρχεται σε 65%. Μεταμόσχευση με ασύμβατους συγγενείς δότες εφαρμόζεται ευρύτατα για την αντιμετώπιση νεοπλασματικών αιματολογικών νοσημάτων όμως δε συνίσταται σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Μετά από επιτυχή μεταμόσχευση, οι πρώην θαλασαιμικοί ασθενείς απαλλάσσονται από μεταγγίσεις, όμως συνεπεία των μεταγγίσεων που προηγήθηκαν παραμένει ο σίδηρος στους ιστούς και προκαλεί τοξικές βλάβες. Οι παθολογικές αλλοιώσεις περιλαμβάνουν ηπατική ίνωση, πολλαπλές ενδοκρिनοπάθειες και μυοκαρδιοπάθεια. Η ανεπάρκεια των γονάδων είναι συχνή και επιδεινώνεται από το σχήμα προετοιμασίας για τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται τακτικά για την αντιμετώπιση των επιπλοκών και για την παρακολούθηση της αποσιδήρωσης. Ο σίδηρος απομακρύνεται με αφαιμάξεις, η έναρξη των οποίων γίνεται νωρίς, όταν σταθεροποιηθεί η αιμοσφαιρίνη, συνήθως 6-8 μήνες μετά τη μεταμόσχευση. Ο όγκος των αφαιμάξεων είναι 6 ml αίματος/kgBΣ κάθε 3-4 εβδομάδες, μέχρι η φερριτίνη του ορού να μειωθεί σε <700 ng/ml και ο ηπατικός σίδηρος <5 mg/gr ξηρού βάρους ήπατος. Αποσιδήρωση μπορεί να γίνει και με τη χορήγηση χηλικών ενώσεων. Επειδή οι παράγοντες αυτοί μπορεί να εξασκήσουν μυελοτοξική δράση, χρειάζεται προσεκτική παρακολούθηση (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Η οικονομία της υγείας λαμβάνεται σοβαρά υπ' όψιν για τη θεραπεία ασθενών με χρόνια νοσήματα, ιδιαίτερα σε εποχές μεγάλης κοινωνικής και οικονομικής κρίσης. Η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων σε σχέση με το κόστος/όφελος αποτελεί μια πιο σωστή θεραπευτική

προσέγγιση για τους ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία, συγκρινόμενη με τη συμβατική θεραπεία, η οποία είναι ακριβή και δεν είναι διαθέσιμη σε πολλές αναπτυσσόμενες περιοχές του κόσμου. Το κόστος της μεταμόσχευσης ανέρχεται στις 50.000-100.000 ευρώ, ενώ η διαβίου αντιμετώπιση της Μεσογειακής αναιμίας με μεταγίσεις, αποσιδήρωση, παρακολούθηση κ.α. υπερβαίνει το 1.000.000 ευρώ (Karnon et al., 1999).

Η σωστή παρακολούθηση, οι τακτικές μεταγίσεις και η συστηματική αποσιδήρωση έχουν βελτιώσει σημαντικά την πρόγνωση των ασθενών με Μεσογειακή αναιμία και έχουν μεταμορφώσει μια νόσο θεωρούμενη στο παρελθόν θανατηφόρα σε ένα χρόνια νόσημα, συμβατό με μακρόχρονη επιβίωση και καλή ποιότητα ζωής. Συμπερασματικά, σήμερα η μοναδική θεραπεία που αποδεδειγμένα φέρνει την ίαση παραμένει η μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων, με απαραίτητη προϋπόθεση την ύπαρξη ιστοσυμβατού δότη (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

4.5.5 Μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων ομφάλιου λώρου (βλαστικά κύτταρα)

Τα αρχέγονα κύτταρα βρίσκονται στο μυελό των οστών, αλλά μικρός αριθμός τέτοιων κυττάρων κυκλοφορεί και στο περιφερικό αίμα. Πρόσφατα ανακαλύφθηκε ότι πλούσιο σε αρχέγονα κύτταρα είναι το αίμα του ομφάλιου λώρου. Τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του αίματος του ομφάλιου λώρου χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αιματολογικών ασθενειών από το 1988, έτος της πρώτης επιτυχημένης θεραπευτικής εφαρμογής (Πούλλου χ.η· Κολιάκος, 2009).

Οι χρήσεις τους αφορούν θεραπείες κακοήθων ασθενειών του αίματος, καθώς και κληρονομικών αιμοσφαιρινοπαθειών όπως η Μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία και ασθενειών του μεταβολισμού. Το 1988 χρησιμοποιήθηκαν για πρώτη φορά για τη θεραπεία της απλαστικής αναιμίας, το 1989 για τη θεραπεία της χρόνιας μυελογενούς λευχαιμίας και από το 1995 θεωρούνται ισοδύναμα με τα αρχέγονα κύτταρα του μυελού των οστών και μπορούν να έχουν τις ίδιες θεραπευτικές εφαρμογές (Κολιάκος, 2009).

Το 1995 δημοσιεύτηκε ότι η χρήση τους μεταξύ συγγενών έχει καλύτερα θεραπευτικά αποτελέσματα για τη θεραπεία της λευχαιμίας, το 1998 έγινε η πρώτη αυτόλογη μεταμόσχευση σε παιδί με κακοήγη όγκο του νευρικού συστήματος, το οποίο μάλιστα είχε και μεταστάσεις και το 2001, ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε ενήλικες με τη μορφή πολλαπλών, μάλιστα μη απόλυτα συμβατών μοσχευμάτων (Κολιάκος, 2009).

Το 2007 δημοσιεύτηκε η πρώτη αυτόλογη και επιτυχημένη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων του αίματος του ομφάλιου λώρου σε παιδί ηλικίας 3 ετών, το οποίο εμφάνισε οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία και η οικογένειά του είχε κρυσυντηρήσει σε ιδιωτική τράπεζα τα βλαστοκύτταρά του. Τέσσερα χρόνια αργότερα το παιδί είναι απόλυτα καλά στην υγεία του (Κολιάκος, 2009).

Στις περισσότερες χώρες του κόσμου υπάρχουν πια τράπεζες φύλαξης αίματος ομφάλιου λώρου. Υπολογίζεται ότι έχουν μέχρι σήμερα φυλαχτεί περισσότερες από 70.000 χιλιάδες μονάδες και έχουν γίνει περισσότερες από έξι χιλιάδες μεταμοσχεύσεις με αρχέγονα κύτταρα αίματος του ομφάλιου λώρου. Αυτό οφείλεται ουσιαστικά στα πολλά πλεονεκτήματα που έχει η μέθοδος αυτή σε σχέση με τη μεταμόσχευση μυελού των οστών (Πούλλου, χ.η.).

Πλεονεκτήματα μεταμόσχευσης κυττάρων αίματος ομφάλιου λώρου

1. Άμεση διαθεσιμότητα. Ένα σημαντικό πλεονέκτημα των αρχέγονων κυττάρων του αίματος του ομφάλιου λώρου, ιδιαίτερα των κυττάρων που είναι φυλαγμένα σε ιδιωτικές τράπεζες, είναι η άμεση διαθεσιμότητά τους χωρίς οποιαδήποτε ανάγκη για λήψη και διατήρηση του μυελού των οστών.
2. Κανένας κίνδυνος κατά τη συλλογή. Η συλλογή δεν είναι επεμβατική διαδικασία. Αντίθετα η συλλογή του μυελού των οστών μπορεί να είναι επικίνδυνη και δυνατό να αποβεί βλαπτική για το δότη.
3. Εύκολη μεταφορά. Το αίμα του ομφάλιου λώρου μεταφέρεται πολύ εύκολα στο τόπο του ασθενή που το χρειάζεται. Αντίθετα για την μεταμόσχευση μυελού των οστών χρειάζεται συντονισμός πολλών ανθρώπων έτσι ώστε ο δότης να είναι κοντά στο δέκτη.
4. Μικρή πιθανότητα ιογενής επιμόλυνσης. Το αίμα του ομφάλιου λώρου συλλέγεται αμέσως μετά τον τοκετό. Αυτό σημαίνει πως η πιθανότητα επιμόλυνσής του με οποιοδήποτε ιό αλλά ιδιαίτερα με το κυτταρομεγαλοϊό και τον ιό Epstein-Barr είναι ουσιαστικά ανύπαρκτη.
5. Μικρότερη πιθανότητα GVHD. Ο μεγαλύτερος κίνδυνος από την μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων είναι η απόρριψη του μοσχεύματος, που είναι γνωστή σαν Νόσος Μοσχεύματος κατά Ξενιστή (GVHD). Το αίμα του ομφάλιου λώρου έχει λιγότερα λειτουργικά ώριμα T- λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα να έχει και χαμηλότερη επίπτωση της GVHD, ιδιαίτερα σε συγγενικούς δέκτες και ταυτοποιημένους ως προς το HLA λήπτες (Πούλλου, χ.η.).

Μειονεκτήματα μεταμόσχευσης κυττάρων αίματος ομφαλίου λώρου

1. Μικρός συνολικός αριθμός. Παρά το γεγονός ότι το αίμα του ομφαλίου λώρου είναι πλούσιο σε αρχέγονα κύτταρα εντούτοις ο συνολικός αριθμός των αρχέγονων κυττάρων που θα συλλεχθούν είναι σχετικά μικρός γιατί το αίμα του ομφαλίου λώρου είναι περιορισμένο. Το πρόβλημα αυτό γίνεται μεγαλύτερο όταν η μεταμόσχευση θα αφορά ανήλικο που χρειάζεται μεγαλύτερη ποσότητα αρχέγονων κυττάρων.
2. Άγνωστη η υγεία του νεογνού. Το νεογνό μπορεί να πάσχει από οποιαδήποτε κληρονομική ασθένεια που να εκδηλωθεί αργότερα στην ζωή του. Στο μεταξύ όμως μπορεί το αίμα του να μεταμοσχευθεί σε κάποιο άλλο άτομο και να μεταφέρει σε αυτό τη δική του νόσο.
3. Αδύνατη η επανασυλλογή. Σε περίπτωση που χρειαστεί επιπλέον ποσότητα αρχέγονων κυττάρων είναι αδύνατο να συλλεχθεί. Τα μειονεκτήματα του μικρού συνολικού αριθμού αρχέγονων κυττάρων καθώς επίσης και της επανασυλλογής μπορεί στο μέλλον να λυθούν με μεθόδους πολλαπλασιασμού των αρχέγονων κυττάρων οι οποίες βρίσκονται ήδη σε πειραματικό επίπεδο (Πούλλου, χ.η.).

Το μέλλον

Τα αρχέγονα κύτταρα αποτελούν ένα ισχυρό ερευνητικό και κλινικό εργαλείο τόσο για τη γενετική όσο και για την κυτταρική θεραπεία. Το μέλλον της θεραπείας με αρχέγονα κύτταρα του αίματος του ομφαλίου λώρου εκτείνεται πέρα από τη συμβατική μεταμόσχευση. Αφού τα αρχέγονα κύτταρα μπορούν να καταστούν σημαντική πηγή για την αναγέννηση των ιστών και των οργάνων, μπορούν θεωρητικά τουλάχιστον, να χρησιμοποιηθούν στα πλαίσια της αναγεννητικής ιατρικής. Η αυτόλογος μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων μελετάται επίσης για τη θεραπεία των καρδιοπαθειών, των αυτοάνοσων νοσημάτων, των νοσημάτων του κεντρικού νευρικού συστήματος και τέλος για τη γονιδιακή θεραπεία (Πούλλου, χ.η.).

Ηθικά διλήμματα

Η συλλογή του αίματος του ομφαλίου λώρου προκαλεί αρκετά ηθικά διλήμματα. Αν το αίμα του ομφαλίου λώρου θεωρηθεί σαν ένα όργανο, όπως είναι στην πραγματικότητα το αίμα του ανθρώπινου σώματος, τότε θα πρέπει να υπάρχει η συγκατάθεση του δότη. Ο δότης στην συγκεκριμένη περίπτωση είναι το νεογνό το οποίο εκ των πραγμάτων δεν μπορεί να δώσει την συγκατάθεση του. Άρα θα πρέπει να την δώσει η μητέρα. Πότε θα δώσει την συγκατάθεση; Πριν ή μετά τον τοκετό; Και γιατί να μην δώσει την συγκατάθεσή του και ο πατέρας; Αν το αίμα αυτό ζητηθεί από κάποιο τρίτο για μεταμόσχευση όταν το παιδί είναι

ανήλικο, ποιος θα δώσει την συγκατάθεσή του για να δοθεί; Λογικά ο πατέρας και η μητέρα. Αν όμως μετά από μερικά χρόνια χρειαστεί το αίμα το ίδιο το παιδί, τι θα γίνει; Τέτοιο περιστατικό έχει ήδη παρουσιαστεί στην δικαιοσύνη όπου οι γονείς συγκατατέθηκαν γραπτώς να δοθεί το αίμα του παιδιού τους και μερικά χρόνια αργότερα το ίδιο το παιδί προσβλήθηκε από καρκίνο και το χρειάστηκε. Κατέφυγε στην δικαιοσύνη μηνύοντας την τράπεζα φύλαξης (Πούλλου, χ.η.).

4.6 Θεραπευτικά σχήματα υπό έρευνα

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 ακόμη στο στάδιο των πειραματισμών και κατά συνέπεια δεν επιτρέπουν καμία απόκλιση από την συμβατική αγωγή (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

4.6.1 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 (Ζούμπος και συν., 1998).

4.6.2 Γονιδιακή θεραπεία

Η Γονιδιακή Θεραπεία είναι η θεραπευτική προσέγγιση με την οποία μια νόσος αντιμετωπίζεται στο γενετικό επίπεδο. 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 στελεχιαία αιμοποιητικά κύτταρα (που αυτοανανεώνονται διαρκώς και δίνουν γένεση σε όλα τα κύτταρα

του αίματος) των ασθενών και στη συνέχεια η φυσιολογική έκφρασή του στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αναμένεται να οδηγήσει σε παραγωγή αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα ικανά να καταστήσουν τους ασθενείς ανεξάρτητους από μεταγγίσεις αίματος (Γιαννάκη, 2006).

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. Οι απενεργοποιημένοι ιοί που μεταφέρουν τη σωστή γενετική πληροφορία καλούνται τότε ιικοί φορείς. Οι ιικοί φορείς διαθέτοντας τη φυσική ιδιότητα να μεταφέρουν γενετικό υλικό στα κύτταρα που εισέρχονται, μεταφέρουν με αυτόν τον τρόπο το θεραπευτικό γονίδιο (Γιαννάκη, 2006).

Η γονιδιακή θεραπεία, εκμεταλλεύεται τον κύκλο ζωής των ιών για τη μεταφορά του γενετικού υλικού σε κύτταρα θηλαστικών. Τα θεραπευτικά γονίδια μεταφέρονται με τους ιικούς φορείς στα πάσχοντα κύτταρα είτε με ενδοσωματική (in vivo) γονιδιακή μεταφορά είτε με εξωσωματική (ex vivo) γονιδιακή μεταφορά (Γιαννάκη, 2006).

Προϋπόθεση για την επιτυχία της γονιδιακής θεραπείας των γενετικών νοσημάτων είναι η επιλογή του κατάλληλου φορέα, ώστε να μεταφέρεται σταθερά η γενετική πληροφορία σε όλα τα κύτταρα-απογόνους και να μην εξαλείφεται στη διάρκεια των αλληπάλληλων διαιρέσεων των κυττάρων. Επιπλέον, η έκφραση του μεταφερόμενου γονιδίου πρέπει να ρυθμίζεται αυστηρά, δηλαδή να παράγεται θεραπευτικό ποσό πρωτεΐνης από τα κατάλληλα κύτταρα-στόχους (π.χ. αιμοσφαιρίνη από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, στη Μεσογειακή αναιμία) (Γιαννάκη, 2006).

Η Μεσογειακή αναιμία αποτέλεσε κλασικό στόχο της γονιδιακής θεραπείας από το τέλος της δεκαετίας του '80, καθώς ήταν από τις πρώτες γενετικές ασθένειες που ταυτοποιήθηκαν μοριακά. Τα αποτελέσματα των ερευνών, όμως, μέχρι το τέλος της δεκαετίας του '90, δεν επέτρεπαν αισιοδοξία για ριζικό θεραπευτικό όφελος στις κληρονομικές αιμοσφαιρινοπάθειες. Τα τελευταία χρόνια, αντιθέτως, επιστημονικά δεδομένα προκλινικών μελετών από διάφορα ερευνητικά κέντρα, δικαιολογούν την έναρξη κλινικών μελετών γονιδιακής θεραπείας σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία. Αυτό έγινε κατορθωτό με τη χρήση ιικών φορέων νεότερης γενιάς που είναι αποτελεσματικότεροι και ασφαλέστεροι. Οι φορείς αυτοί χρησιμοποιήθηκαν 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. Η γονιδιακή μεταφορά στην περίπτωση της Μεσογειακής αναιμίας θα γίνεται εξωσωματικά (Χατζή, 2007).

Αιμοποιητικά κύτταρα του ασθενούς που εκδηλώνουν την ασθένεια, θα αφαιρούνται (από το περιφερικό αίμα ή τον μυελό των οστών) και θα καλλιεργούνται μαζί με τον ιικό φορέα εξωσωματικά. Ο φορέας θα ενσωματωθεί στο χρωμοσωμικό υλικό των κυττάρων και θα μπορεί να μεταδώσει τη «σωστή» γενετική πληροφορία στα κύτταρα-απογόνους. Τα θεραπευμένα πλέον κύτταρα θα επανεγχύνονται στον ασθενή εξασφαλίζοντας την εφ' όρου ζωής διόρθωση της νόσου (Χατζή, 2007).

Συμπερασματικά, η εφαρμογή της γονιδιακής θεραπείας μπορεί να επιφέρει οριστική και αιτιολογική θεραπεία, γεγονός που επιβεβαιώθηκε πρόσφατα με την πρώτη επιτυχημένη κλινική εφαρμογή της στη Γαλλία, η οποία ξεκίνησε Ιούνιο του 2007 από την ομάδα του Philippe Leboulch. Η ομάδα του Leboulch κατόρθωσε να θεραπεύσει έναν ασθενή με μείζονα β- Μεσογειακή αναιμία, μετά από τη μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων τροποποιημένων με ιικό φορέα β-σφαιρίνης. Ο συγκεκριμένος ασθενής παραμένει ανεξάρτητος μεταγγίσεων μέχρι σήμερα (Γεωργομανώλη και συν., 2011).

4.6.2.1 Η γονιδιακή θεραπεία στην Ελλάδα

Εκτός από τη Γαλλία, πρόσφατα ξεκίνησε η γονιδιακή θεραπεία και στην Αμερική όπου δύο θαλασσαιμικοί ασθενείς έως τώρα έχουν λάβει γενετικά διορθωμένα κύτταρα. Παράλληλα και άλλα κέντρα στην Ευρώπη (Ιταλία, Ελλάδα) και Αμερική, έχουν ανακοινώσει ότι βρίσκονται σε στάδιο προετοιμασίας έναρξης κλινικών μελετών γονιδιακής θεραπείας για τη θαλασσαιμία. Στη Μονάδα Γονιδιακής και Κυτταρικής Θεραπείας του Νοσοκομείου «Γ. Παπανικολάου» Θεσσαλονίκης, έχει ξεκινήσει τα τελευταία χρόνια ένα πρόγραμμα για τη γονιδιακή θεραπεία της Θαλασσαιμίας, σε συνεργασία με το Πανεπιστήμιο Washington του Seattle, που έχει επικεφαλή τον Έλληνα καθηγητή-ερευνητή Γιώργο Σταματογιαννόπουλο, με χρηματοδότηση από το Εθνικό Ίδρυμα Υγείας των ΗΠΑ (Γιαννάκη, 2013).

Το πρόγραμμα αυτό εξελίσσεται σε δύο φάσεις και πρόσφατα ολοκληρώθηκε η 1^η φάση με τη συμπλήρωση δύο κλινικών μελετών στη μονάδα μας, που είχαν ως στόχο τη διερεύνηση μεθόδων για ασφαλή και αποτελεσματική συλλογή των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (stem cells) από το περιφερικό αίμα ενήλικων θαλασσαιμικών ασθενών. Η διαδικασία αυτή καλείται «κινητοποίηση» και ορίζεται ως η απελευθέρωση, μετά από χορήγηση ειδικού φαρμακευτικού παράγοντα, των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων

από τον μυελό των οστών (που αποτελεί το φυσικό τους περιβάλλον) στο περιφερικό αίμα, από όπου μπορεί να γίνει η συλλογή με λευκαφαίρεση (Γιαννάκη, 2013).

Τα αρχέγονα κύτταρα που συλλέχθηκαν και αποθηκεύτηκαν στην κρυοκατάψυξη στο πλαίσιο αυτών των δύο κλινικών μελετών, θα τροποποιηθούν γενετικά με την προσθήκη λειτουργικού γονιδίου της β-σφαιρίνης και θα επιστραφούν διορθωμένα πίσω στους ασθενείς κατά τη δεύτερη φάση του προγράμματος. Τα διορθωμένα πλέον κύτταρα θα παράγουν φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια με ικανοποιητική ποσότητα αιμοσφαιρίνης, με αποτέλεσμα την απεξάρτηση του ασθενή από τις μεταγγίσεις αίματος (Γιαννάκη, 2013).

Η 1^η φάση ολοκληρώθηκε με επιτυχία και έδωσε τη δυνατότητα να καθοριστεί η βέλτιστη στρατηγική κινητοποίησης και συλλογής των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ανάλογα με το εάν ο ασθενής έχει υποστεί ή όχι σπληνεκτομή ή ανάλογα με τον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα πριν από την κινητοποίηση (Γιαννάκη, 2013).

Στις δύο μελέτες που ολοκληρώθηκαν χωρίς σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, συμμετείχαν συνολικά 45 ενήλικες ασθενείς με β-Θαλασσαιμία, 25 σπληνεκτομηθέντες και 20 μη σπληνεκτομηθέντες ηλικίας 19-43 ετών. Ελέγχθηκαν διαφορετικές μέθοδοι κινητοποίησης κάνοντας χρήση των διαθέσιμων εγκεκριμένων παραγόντων ή και συνδυασμού αυτών. Οι ασθενείς στην πλειονότητά τους, απέδωσαν με δύο λευκαφαιρέσεις τον απαιτούμενο αριθμό αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που χρειάζεται για να μπορούν να προχωρήσουν με ασφάλεια στη δεύτερη φάση. Στους ασθενείς που απέτυχαν να αποδώσουν επαρκή αριθμό κυττάρων προς γενετική διόρθωση, δόθηκε η δυνατότητα να επαναλάβουν τη διαδικασία κάνοντας χρήση ενός συνδυασμού παραγόντων κινητοποίησης, που έχει εξαιρετικά ισχυρή συνεργική δράση. Πράγματι, όλοι οι ασθενείς (4) που υποβλήθηκαν σε επανακινητοποίηση με το συνδυασμό, μετά από αρχική αποτυχία κινητοποίησης πέτυχαν τον υψηλό αριθμό κυττάρων που απαιτείται για τη δεύτερη φάση της γενετικής διόρθωσης και μάλιστα με μία μόνο λευκαφαίρεση (Γιαννάκη, 2013).

Έχοντας ολοκληρώσει το πρώτο αυτό στάδιο με επιτυχία, γίνεται στην παρούσα φάση προετοιμασία του φακέλου της επόμενης κλινικής μελέτης, που περιλαμβάνει τη γενετική διόρθωση των συλλεγέντων κυττάρων και τη χορήγησή τους στους ασθενείς, για να υποβληθεί προς έγκριση στις αρμόδιες Ελληνικές αρχές. Η διαδικασία είναι χρονοβόρα αλλά υπάρχει αισιοδοξία ότι ο πρώτος Έλληνας ασθενής με Θαλασσαιμία θα υποβληθεί σε γονιδιακή θεραπεία μέσα στο 2014. Το πρωτόκολλο θα είναι κοινό με το Νοσοκομείο Memorial της Ν. Υόρκης και επικεφαλής της όλης προσπάθειας θα είναι ο καθηγητής Γ. Σταματογιαννόπουλος. Η κλινική αυτή μελέτη θα είναι φάσης I/II και θα ερευνήσει την

ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της χορήγησης γενετικά διορθωμένων αυτόλογων αιμοποιητικών κυττάρων στους θαλασσαιμικούς ασθενείς (Γιαννάκη, 2013).

4.7 Η σπουδαιότητα της διατροφής στη Μεσογειακή αναιμία.

Για τους ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία, ισχύουν κάποιοι κανόνες σωστής διατροφής που είναι σημαντικό να ακολουθούνται.

Η διατροφή των ασθενών πρέπει να διασφαλίζει επαρκή ποσότητα χρήσιμων ουσιών και να μην οδηγεί σε συσσώρευση των επιβλαβών, καθώς και να εξασφαλίζει τη διατήρηση του ιδανικού βάρους. Πρέπει να γίνεται κατανάλωση τροφών με ποικιλία, που ανήκουν στη «Μεσογειακή» διατροφή, όπως ελαιόλαδο, δημητριακά, όσπρια, λαχανικά, φρούτα και τα γεύματα να λαμβάνονται με σωστά μεσοδιαστήματα (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Λόγω των ιδιοτήτων που χαρακτηρίζουν τη νόσο της Μεσογειακής αναιμίας, θα πρέπει να αποφεύγεται η συχνή κατανάλωση τροφών πλούσιων σε βιοδιαθέσιμο (απορροφήσιμο) σίδηρο λόγω αιμοσιδήρωσης. Άτομα με γόνους αιμοσιδήρωσης πρέπει να αποφεύγουν αυτές τις τροφές, όπως είναι το κόκκινο κρέας, τα εντόσθια, το συκώτι, ο σπλήνας και να παίρνουν μέτρα για παρεμπόδιση υπεραπορρόφησης σιδήρου των τροφών. Το τσάι, ο καφές και κάποια μπαχαρικά όπως η ρίγανη, μειώνουν την απορρόφηση του σιδήρου. Η αποφυγή του αλκοόλ είναι επιτακτική καθώς το αλκοόλ μεταβάλλει το μεταβολισμό του σιδήρου, διευκολύνει την υπερφόρτωση του ήπατος με σίδηρο, επιβαρύνει τη χρόνια ηπατίτιδα C με δόσοεξαρτώμενο τρόπο (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Ιδιαίτερη προσοχή πρέπει να δίνεται στη βιταμίνη C καθώς διευκολύνει την απορρόφηση του σιδήρου των λαχανικών και δημητριακών. Επίσης, βοηθάει στην κινητοποίηση σιδήρου με δόσοεξαρτώμενο τρόπο, άρα και στην αποβολή του, αλλά μόνο εφόσον βρεθεί στην κυκλοφορία του αίματος χηλική ουσία όπως Desferal ή Deferiprone. Αλλιώς, ο σίδηρος όχι μόνο δεν μπορεί να αποβληθεί, αλλά υπό μορφή ελεύθερων ιόντων είναι τοξικός για το μυοκάρδιο και τους άλλους ιστούς. Τροφές όπως τα λεμόνια, οι πιπεριές, τα φραγκοστάφυλα, οι φράουλες, τα πορτοκάλια, τα ακτινίδια, είναι πλούσια σε βιταμίνη C και πρέπει να καταναλώνονται μόνο όταν γίνεται αποσιδήρωση και μάλιστα 1,5-2 ώρες μετά την έναρξη της 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 είναι οι συνιστώμενες δόσεις βιταμίνης C με φαρμακευτική μορφή σε όσους δεν καταναλώνουν φρούτα ή φρέσκο

χυμό. Όσοι καταναλώνουν χυμό δεν πρέπει να ξεπερνούν το ένα μικρό ποτήρι φρέσκου χυμού πορτοκαλιού (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Λόγω οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης χρειάζεται αυξημένη πρόσληψη ασβεστίου, άρα κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και άλλων πλούσιων σε ασβέστιο. Η ημερήσια πρόσληψη πρέπει να είναι 1000-1500 mg ασβεστίου αλλιώς είναι απαραίτητο το συμπλήρωμα υπό φαρμακευτική αγωγή (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Χρειάζεται προσοχή στην κατανάλωση τροφών πλούσιων σε σάκχαρα και λίπη σε κάθε ασθενή με αιμοσιδήρωση, κυρίως εάν ήδη εμφανίζει διαταραχή στην δοκιμασία ανοχής γλυκόζης (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Επιβάλλεται η τροφή να είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικές ουσίες γιατί η αύξηση οξειδωτικών παραγόντων υπάρχει σε όλους όσους έχουν περίσσεια σιδήρου, λόγω έντονου οξειδωτικού στρες. Ισχυρή αντιοξειδωτική δράση έχουν οι πολυφαινόλες. Πλούσια σε αντιοξειδωτικά είναι το ελαιόλαδο, τα σιτηρά ολικής αλέσεως, λαχανικά, φρούτα, τσάι, σοκολάτα, κόκκινο κρασί. Επίσης, η βιταμίνη E χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή, διότι ανάλογα με τη δόση δρα είτε ως οξειδωτικό είτε ως αντιοξειδωτικό, όπως η βιταμίνη C. Πλούσια σε βιταμίνη E είναι τα φυτικά έλαια, οι ηλιόσποροι, τα φουντούκια και τα αμύγδαλα, τα ψάρια με υψηλή περιεκτικότητα σε λίπος, ο κρόκος του αυγού, τα πράσινα λαχανικά. Είναι πιθανό να μη μπορεί να λάβει κανείς μόνο με τη διατροφή τις απαραίτητες για καρδιοπροστασία δόσεις και να χρειάζεται συμπλήρωμα με φαρμακευτική μορφή (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Όταν υπάρχει έντονη 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 (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Χρειάζεται προσοχή στην κατανάλωση λιπαρών τροφών και κρόκου αυγού λόγω χολολιθίασης που υπάρχει σε ασυμπτωματική μορφή, στην μεγάλη πλειονότητα των ασθενών (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτική αγωγή με Sintrom πρέπει να αποφεύγουν την κατανάλωση λαχανικών και κυρίως των πλατύφυλλων όπως λάχανο, μπρόκολο, μαρούλι, κουνουπίδι κ.λπ. γιατί αυτά λόγω της μεγάλης περιεκτικότητας σε βιταμίνη K αναστέλλουν την δράση του φαρμάκου (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

4.8 Η σπουδαιότητα της άσκησης στη Μεσογειακή αναιμία

Η φυσική δραστηριότητα θα πρέπει να ενθαρρύνεται πάντα, ακόμα και σε ασθενείς με χρόνια νοσήματα. Τα άτομα με Μεσογειακή αναιμία πρέπει να έχουν μία καλή ποιότητα ζωής και εμπειρίες, όπως τα υγιή άτομα, στο βαθμό που αυτό είναι εφικτό. Εξάλλου, η φυσική δραστηριότητα θα τους βοηθήσει σε θέματα υγείας που μπορεί να προκύψουν από την Μεσογειακή αναιμία, όπως είναι τα καρδιολογικά, ο διαβήτης, η οστεοπόρωση και η κατάθλιψη. Άσκηση ελαφριάς και μέτριας έντασης όπως είναι η φροντίδα του σπιτιού, η κηπουρική, το περπάτημα, η κολύμβηση, η ποδηλασία, ο χορός, τα αθλήματα κ.α., σπάνια ενέχουν προβλήματα για τα άτομα με Μεσογειακή αναιμία (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

- 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 την οποία η βαρύτητα παίζει σημαντικό ρόλο, βοηθάει την αύξηση της οστικής μάζας ή τουλάχιστον καθυστερεί την μείωση της. Χρειάζεται όμως ιδιαίτερη προσοχή, λόγω του κινδύνου καταγμάτων (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

- Διαβήτης-γλυκόζη

Κατά τη μικρής έντασης και μεγάλης διάρκειας άσκηση προκύπτει καλύτερη ρύθμιση του σακχάρου αίματος και των αντίστοιχων ορμονών, αντιθέτως σε έντονη άσκηση αυξάνει πολύ η γλυκόζη του αίματος (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

- Καρδιά-πνεύμονες

Αυξανόμενης έντασης αερόβια άσκηση επιδρά θετικά στην καρδιακή 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:

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

- Αύξηση των φορτίων και της συχνότητας με στόχο να βελτιωθεί περαιτέρω η φυσική κατάσταση και η λειτουργία των βασικών συστημάτων του οργανισμού (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

4.9 Σύγχρονο πρόγραμμα θεραπείας Μεσογειακής αναιμίας και αποτελεσματικότητα

Σταθμό για τη θεραπεία της Μεσογειακής αναιμίας αποτέλεσε η οργάνωση της λειτουργίας το 1975, των πρώτων μονάδων ημερήσιας νοσηλείας σε παιδιατρικά νοσοκομεία. Αργότερα, με την προοδευτική βελτίωση της επιβίωσης μέχρι την ενήβωση και την ενηλικίωση, δημιουργήθηκαν παρόμοια κέντρα και σε γενικά νοσοκομεία (Καττάμης, 2011).

Σήμερα λειτουργούν σε όλη τη χώρα περίπου 40 ημερήσιες μονάδες θεραπείας που καλύπτουν όλους τους ασθενείς με σύνδρομο Μεσογειακής αναιμίας. Η δυναμικότητα των μονάδων κυμαίνεται από 50 μέχρι 400 ασθενείς. Με βάση πρόσφατες μελέτες από διάφορες ομάδες, ο συνολικός αριθμός των μεταγγιζομένων με μεσογειακά σύνδρομο υπολογίζεται γύρω στους 2500. Όλες οι μονάδες υπάγονται στο ΕΣΥ και ακολουθούν παρόμοιο βασικό εθνικό πρόγραμμα θεραπείας με κοινές κατευθυντήριες οδηγίες παρόμοιες με τις διεθνείς. Μεγάλες μονάδες κυρίως πανεπιστημιακές, έχουν ρόλο εθνικών ή περιφερειακών κέντρων αναφοράς για μικρότερες μονάδες (Καττάμης, 2011).

Η σύγχρονη δομή του Εθνικού Προγράμματος Θεραπείας αποτελείται από δύο σκέλη (Πίνακας 5). Το πρώτο αφορά στην ίαση και στην αποκατάσταση της φυσιολογικής ερυθροποίησης του αρρώστου, βασίζεται στη μεταμόσχευση μυελού και περιορίζεται σε νεαρούς κυρίως αρρώστους που διαθέτουν απόλυτα συμβατό συγγενή δότη και βρίσκονται σε καλή γενική κατάσταση χωρίς σοβαρές επιπλοκές (Καττάμης, 2011).

Το δεύτερο σκέλος αφορά στη σύγχρονη συμβατική, συντηρητική αγωγή, που ακολουθείται από την μεγάλη πλειονότητα των πασχόντων με σημαντικές διαφορές στη συμμόρφωση. Τα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα του Εθνικού Προγράμματος Θεραπείας συνοψίζονται στον Πίνακα 6 (Καττάμης, 2011).

Πίνακας 5. Σύγχρονη δομή του Εθνικού προγράμματος Θεραπείας της Μεσογειακής αναιμίας (Καττάμης, 2011).

<p><u>Ριζική θεραπεία</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Μεταμόσχευση μυελού των οστών (σε ένδειξη)• Γονιδιακή (μελλοντικά)
<p><u>Συμβατική θεραπεία</u></p> <ul style="list-style-type: none">• Συχνές μεταγγίσεις• Συστηματική αποσιδήρωση<ul style="list-style-type: none">α) μονοθεραπεία (DFO, DFP, DFX)β) μεικτή (DFO + DFP)• Σπληνεκτομή• Ειδική παρακολούθηση για πρόληψη και θεραπεία επιπλοκών νόσου-θεραπείας (ενδοκρινοπάθειες, λοιμώξεις, καρδιοπάθεια)• Κοινωνική-ψυχική στήριξη

Πίνακας 6. Μακροπρόθεσμα αποτελέσματα εφαρμογής του Εθνικού Προγράμματος Θεραπείας (Καττάμης, 2011).

<p>- Ριζική θεραπεία: 90% των μεταμοσχευθέντων</p> <p>- Συμβατική θεραπεία:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ελαχιστοποίηση κλινικών εκδηλώσεων (οστικές αλλοιώσεις-σπληνομεγαλία-αναστολή αύξησης)• Πρόληψη και θεραπεία επιπλοκών• Βελτίωση ποιότητας ζωής και κοινωνικής προσαρμογής• Σημαντική αύξηση επιβίωσης

Στη δεκαετία 1990 η μεταμόσχευση μυελού των οστών επεκτάθηκε προοδευτικά στο σύνολο σχεδόν των ασθενών που πληρούσαν τις ενδείξεις, κυρίως του απόλυτα συμβατού συγγενούς δότη. Σήμερα οι Έλληνες ασθενείς με ριζική θεραπεία της νόσου ανέρχονται περίπου σε 150. Σε αυτούς υπολογίζονται και οι πρώτοι ασθενείς οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στο

εξωτερικό, κυρίως στην Ιταλία. Αξίζει να σημειωθεί, ότι τα αποτελέσματα της Ελληνικής ομάδας είναι συγκρίσιμα με των ειδικευμένων στη μεταμόσχευση μυελού στην MA κέντρων του εξωτερικού (Καττάμης, 2011).

Η εφαρμογή της σύγχρονης θεραπείας είχε ιδιαίτερα ευμενείς επιπτώσεις στις βασικές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Στη νέα γενιά των αρρώστων (κάτω των 25 ετών) παρατηρούνται σε σχέση με την ομάδα των μεγαλύτερων αρρώστων:

- Ελαχιστοποίηση μέχρι και μηδενισμού των εμφανών οστικών αλλοιώσεων.
- Σημαντική μείωση της συχνότητας και του μεγέθους της μεγαλοσπληνίας και της συχνότητας της σπληνεκτομής, η ένδειξη της οποίας μετατίθεται σε μεγαλύτερες ηλικίες.
- Μείωση στη συχνότητα και βαρύτητας της αρνητικής επίδρασης στη σωματική αύξηση (Καττάμης, 2011).

Σημαντική πρόοδος παρατηρήθηκε στην πρόληψη και θεραπεία των επιπλοκών τόσο της θεραπείας όσο και της νόσου. Σημειώνονται ενδεικτικά:

- Η πρόληψη της ηπατίτιδας Β με τον έγκαιρο εμβολιασμό και τον λεπτομερή έλεγχο των δοτών. Προ της εφαρμογής του εμβολιασμού η συχνότητα μόλυνσης με ιό ηπατίτιδας Β στους ασθενείς μας ξεπερνούσε το 80%. Κλινικές δοκιμές του εμβολίου σε ασθενείς, έδειξαν ιδιαίτερα ικανοποιητική αντισωματική απάντηση σε 98% των ασθενών ανάλογη με των μαρτύρων. Στη μονάδα μας δεν παρατηρήθηκε σε ασθενή με MA περίπτωση χρόνιας ηπατίτιδας Β στην τελευταία τριακονταετία.
- Η προοδευτική μείωση της συχνότητας μόλυνσης με τον ιό ηπατίτιδας C, με το συνεχώς βελτιούμενο έλεγχο των αιμοδοτών και τα ικανοποιητικά αποτελέσματα της μονοθεραπείας με απλή ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη και του συνδυασμού της με ριμπαβιρίνη. Ενδιαφέρουσα ήταν και η παρατήρηση της ηπιότερης κλινικής διαδρομής της ηπατίτιδας σε σχέση με υγιή άτομα.
- Την ελαχιστοποίηση μέχρι μηδενισμού των λοιμώξεων HIV.
- Την ελαχιστοποίηση των πυρετικών αντιδράσεων, με την αφαίρεση των λευκών αιμοσφαιρίων και της ισοανοσοποίησης με το συστηματικό και διευρυμένο έλεγχο συμβατότητας ομάδων αίματος. Χαρακτηριστικά είναι τα συγκριτικά δεδομένα της συχνότητας των πυρετικών αντιδράσεων της πρώτης προς την τελευταία δεκαετία της θεραπείας με μεταγγίσεις. Στην πρώτη περίοδο η συχνότητα ξεπερνούσε το 50% σε

σύγκριση με 1-2% της τελευταίας. Σημαντικά μειωμένη είναι και η συχνότητα ισοανοσοποίησης σε σπάνιες ομάδες αίματος.

- Την έγκαιρη διάγνωση και αντιμετώπιση των διαταραχών της γλυκόζης, του υπογοναδισμού και άλλων ενδοκρινοπαθειών (Καττάμης, 2011).

Ενδιαφέροντα και συγκρίσιμα με τα διεθνή, είναι τα αποτελέσματα που αφορούν στην επιβίωση των ασθενών με Μεσογειακή αναιμία. Σε σύνολο 674 ασθενών της μονάδας μας, η πιθανότητα επιβίωσης στην ηλικία των 40 ετών ανέρχεται στο 68%. Η σύγκριση της επιβίωσης των ασθενών με βάση το έτος γέννησης, δείχνει για την ομάδα που γεννήθηκε προ του 1975 και άρχισε αργά την αποσιδήρωση, πιθανότητα επιβίωσης στα 30 χρόνια 74%, ενώ στη νεώτερη δεύτερη ομάδα που γεννήθηκε μετά το 1975, η πιθανότητα επιβίωσης πλησιάζει το 90% (Καττάμης, 2011).

Ιδιαίτερα σημαντική είναι η βελτίωση της επιβίωσης μετά από την αποτελεσματική αποσιδήρωση. Η πιθανότητα επιβίωσης στα 40 χρόνια είναι 86% σε αρρώστους με εντατική αποσιδήρωση και ήπια αιμοσιδήρωση, σε 68% σε αρρώστους με μέτρια και μόνο σε 29% σε αρρώστους με βαριά αιμοσιδήρωση. Οι δείκτες αυτοί, υποδηλούν την συνεχώς βελτιούμενη αποτελεσματικότητα της θεραπείας και κυρίως της αποσιδήρωσης. Ανάλογα αποτελέσματα αναμένονται για όλους τους Έλληνες ασθενείς, δεδομένου ότι ακολουθούν το ίδιο πρωτόκολλο θεραπείας (Καττάμης, 2011).

Η αποτελεσματικότητα της θεραπείας στη σημαντική αύξηση της προσδόκιμου επιβίωσης, σε συνδυασμό με την επιτυχία του εθνικού προγράμματος πρόληψης, τροποποιεί συνεχώς την ηλικιακή κατανομή των αρρώστων με Μεσογειακή αναιμία και διαφοροποιεί τις θεραπευτικές, νοσηλευτικές και κοινωνικές ανάγκες τους. Χαρακτηριστική είναι η διαχρονική τροποποίηση της ηλικιακής κατανομής των αρρώστων στη μονάδα μας στη τεσσαρακονταετία 1965-2005. Την πρώτη δεκαετία, 100% των αρρώστων είχαν ηλικία <10 ετών και το 1975 >90%, σε σύγκριση με 50% το 1985, 11% το 1995 και μόλις 4.4% το 2005. Η μέση ηλικία των αρρώστων από 2.4 έτη το 1965 αυξήθηκε στο 27.1% το 2005 και σήμερα είναι πάνω από 30. Ο μέσος ετήσιος αριθμός νέων αρρώστων από 27.1 στη δεκαετία 1975-85, πριν από την ολοκλήρωση του προγράμματος πρόληψης μειώθηκε προοδευτικά σε 2.1 στην περίοδο 1995-2005 χάρις στην πρόληψη (Καττάμης, 2011).

Με αυτά τα δεδομένα είναι φανερό ότι η Μ.Α. την τελευταία εικοσαετία αποτελεί πλέον ένα σπάνιο γενετικό νόσημα για την Ελληνική Παιδιατρική, ενώ αυξάνεται σημαντικά η συχνότητά της στο πληθυσμό των ενηλίκων. Έτσι το 2005 από το σύνολο 480

μεταγγιζομένων ασθενών στη μονάδα μας, μόνο 21 ήταν ηλικίας κάτω των 10 ετών (Καττάμης, 2011).

4.10 Πρόληψη της νόσου

Η πρόληψη είναι η πιο θετική και σίγουρη ενέργεια για να περιοριστεί η γέννηση ατόμων με Μεσογειακή Αναιμία, με απώτερο σκοπό την εξάλειψή της. Προς μια τέτοια κατεύθυνση είναι αναγκαία η συνεργασία κάθε ανθρώπου. Κι αυτό είναι φυσικό, καθώς το να γνωρίζει κάθε ζευγάρι σήμερα τί πιθανότητες έχει να αποκτήσει παιδί με Μεσογειακή Αναιμία, άπτεται πρωταρχικά στη δική του ευαισθητοποίηση και πρωτοβουλία (Μοσχονά, 2009).

Τονίστηκε ότι οι ετερόζυγοι, οι φορείς δηλαδή της Μεσογειακής αναιμίας, 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 θα πρέπει να ζητούν τον ειδικό έλεγχο, ώστε να γνωρίζουν αν είναι φορείς ή όχι μιας από αυτές τις ανωμαλίες και τί κίνδυνος υπάρχει για τα παιδιά τους (Κωστάρα, 2007).

Η πρόληψη πρέπει κυρίως να στηρίζεται:

1. Ενημέρωση του κοινού

Το πρώτο και πολύ βασικό βήμα για την πρόληψη της Μεσογειακής αναιμίας είναι η σωστή ενημέρωση του πληθυσμού και ιδιαίτερα των νέων ατόμων, ώστε να ελεγχθούν πριν αποφασίσουν να αποκτήσουν παιδιά. Το πρόγραμμα για το σκοπό αυτό περιλαμβάνει την έκδοση ενημερωτικών φυλλαδίων, αφισών, σειρά ενημερωτικών εκπομπών από ραδιόφωνο και τηλεόραση, άρθρα στον τύπο και οργάνωση ομιλιών με τη συνεργασία διάφορων φορέων. Τα μέσα αυτά πρέπει να έχουν επαναληψιμότητα, σταθερή προβολή και επιμονή ώστε να είναι αποτελεσματικά (Μάντη & Πατηράκη, 2003).

Στο παρελθόν έχουν γίνει τέτοιου είδους προσπάθειες από το κράτος. Το Υπουργείο Παιδείας συμπεριέλαβε μάθημα για τη Μεσογειακή αναιμία στο Γυμνάσιο και Λύκειο και διέθετε ειδικό φυλλάδιο στους μαθητές. Η Γενική Γραμματεία Νέας Γενιάς οργάνωνε διαλέξεις για την ενημέρωση των νέων στα σχολεία. Επίσης, έχει γίνει προσπάθεια ενημέρωσης των απόδημων Ελλήνων μέσω της γραμματείας Απόδημου Ελληνισμού (5 εκατομμύρια απόδημοι Έλληνες). Στην ενημέρωση αυτή του κοινού, σημαντικό ρόλο μπορούν να διαδραματίσουν και οι κοινοτικοί νοσηλευτές (Μάντη & Πατηράκη, 2003).

2. Ανεύρεση και ταυτοποίηση των φορέων

Δεύτερο σημαντικό βήμα της πρόληψης αποτελεί η διάγνωση των φορέων της νόσου και η γενετική συμβουλευτική αυτών. Η διάγνωση των ετεροζυγωτών γίνεται είτε προγαμιαία είτε κατά τη διάρκεια της κύησης, είναι δωρεάν και επιτυγχάνεται με ειδικές αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις, με τις οποίες βεβαιώνεται ή όχι η παρουσία του γόνου της Μεσογειακής αναιμίας (Γερανωτάκη και συν., 2001· Κωστάρα, 2007).

3. Γενετική καθοδήγηση-Συμβουλευτική γενετική

Οι βασικοί άξονες για την γενετική καθοδήγηση είναι οι εξής:

- Η βοήθεια της μοριακής βιολογίας και των γενετικών νόμων από τον γενετικό σύμβουλο.
- 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) (Κωστάρα, 2007).

Τα προβλήματα που μπορούν να προκύψουν είναι τα εξής:

- Η μη αποδοχή των γενετικών συμβούλων από τους φορείς.
- Ψυχολογικά προβλήματα των φορέων (αισθήματα ενοχής).
- Ηθικά και θρησκευτικά διλήμματα γύρω από την άμβλωση (Κωστάρα, 2007).

4. Προγεννητική διάγνωση

Η προγεννητική εξέταση που θα πρέπει να κάνει η έγκυος γυναίκα σε κάθε ετερόζυγο ζευγάρι αποτελεί το έσχατο μέτρο πρόληψης για αποφυγή γέννησης παιδιού με Μεσογειακή αναιμία. Η εξέταση αυτή γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα και εφαρμόζεται στις αρχές του 3^{ου} εμβρυϊκού μήνα. Το αποτέλεσμά της ανακοινώνεται στους ενδιαφερόμενους-γονείς μετά από δύο εβδομάδες περίπου και η απόφαση για εξέλιξη ή διακοπή της κύησης (εάν το έμβρυο βρεθεί ομοζυγώτης) ανήκει αποκλειστικά στους ίδιους τους γονείς (Μοσχονά, 2009).

4.10.1 Εθνικό πρόγραμμα πρόληψης

Η πρόληψη παραμένει η αποτελεσματικότερη μέθοδος αντιμετώπισης του προβλήματος της Μεσογειακής αναιμίας σε διεθνές επίπεδο. Το σύστημα υγείας της χώρας μας έδωσε την ανάλογη προσοχή και πήρε κατάλληλα μέτρα, όταν οι επιστήμονες προειδοποίησαν για τον

κίνδυνο αύξησης των περιστατικών αν δεν λαμβάνονταν μέτρα πρόληψης, θέτοντας σε εφαρμογή την προγεννητική διάγνωση. Χρειάστηκε όμως πολλά χρόνια και πολλή προσπάθεια ώστε να υπάρξουν αποτελέσματα. Κύριοι παράγοντες για την αποτελεσματική λειτουργία του προγράμματος πρόληψης ήταν η ευαισθητοποίηση του κοινού από την εικόνα των Θαλασσαιμικών ασθενών με βαριές δυσμορφίες και τα μεγάλα προβλήματα υγείας. Επίσης σημαντικό ρόλο έπαιξε η ενημέρωση του κοινού από διάφορα προγράμματα και τα μέσα μαζικής ενημέρωσης, ότι η Μεσογειακή αναιμία είναι κληρονομικό νόσημα και μπορεί να προληφθεί (Μάντη & Πατηράκη, 2003).

Το 1975 άρχισε στη χώρα μας το Εθνικό Πρόγραμμα για την Πρόληψη της Μεσογειακής αναιμίας από το Υ.Υ.Π.Κ.Α. Το πρόγραμμα έχει στόχο τη μείωση στο ελάχιστο των γεννήσεων παιδιών που πάσχουν από Μεσογειακή αναιμία και κινείται στους 3 ακόλουθους άξονες:

- Ενημέρωση του κοινού για το πρόβλημα της Μεσογειακής αναιμίας και τον τρόπο αντιμετώπισής του.
- Δημιουργία μονάδων πρόληψης της Μεσογειακής αναιμίας (Μ.Π.Μ.Α.) για την ασφαλή διάγνωση των φορέων.
- Δημιουργία Μονάδας Προγεννητικής Διάγνωσης (Μ.Π.Δ.Μ.Α.) για τον έλεγχο του εμβρύου όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς και κινδυνεύουν να αποκτήσουν πάσχον παιδί (Μάντη & Πατηράκη, 2003).

Το πρόγραμμα Έναρξης Προγεννητικού Ελέγχου στη χώρα μας ξεκίνησε το 1977 με την οργάνωση του Εθνικού Κέντρου Πρόληψης και των περιφερειακών μονάδων ανίχνευσης ζευγαριών φορέων, που έχουν κίνδυνο να γεννήσουν άρρωστο παιδί. Το πρόγραμμα στοχεύει:

- Στο μαζικό έλεγχο όλων των ζευγαριών, για ανίχνευση των ζευγαριών-φορέων.
- Στη διασφάλιση προγεννητικού ελέγχου στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε όλα τα ζευγάρια φορείς.
- Στη διακοπή της κύησης σε διαπίστωση άρρωστου εμβρύου (Καττάμης, 2009).

4.10.2 Μονάδες προγεννητικής διάγνωσης Μεσογειακής αναιμίας

Η μόνη δυνατότητα να μην γεννηθεί πάσχον παιδί από Μεσογειακή αναιμία, αφού και οι δύο γονείς φέρουν το στίγμα της, είναι ο προγεννητικός έλεγχος του κυήματος.

Η προγεννητική διάγνωση για όλη τη χώρα γίνεται κυρίως στην Κεντρική Μονάδα Προγεννητικής Διάγνωσης Μεσογειακής Αναιμίας (Κ.Μ.Π.Δ.Μ.Α.) στο Κέντρο Μεσογειακής Αναιμίας του Λαϊκού Νοσοκομείου Αθηνών, η οποία δημιουργήθηκε το 1977, αλλά και σε άλλες μονάδες πρόληψης Μεσογειακής αναιμίας σε όλη την Ελλάδα, οι οποίες εδράζονται κυρίως σε περιοχές που το ποσοστό των φορέων είναι υψηλό. Η μονάδα αυτή αποτελεί κέντρο του Π.Ο.Υ., παρακολουθεί και καταγράφει με τη βοήθεια του Υ.Υ.Π.Κ.Α. την πορεία της συχνότητας των φορέων και των πασχόντων από Μεσογειακή αναιμία και άλλων αιμοσφαιρινοπαθειών, συλλέγοντας και αξιολογώντας τα επιδημιολογικά δεδομένα. Επίσης ένας μικρός αριθμός εξετάσεων εμβρυικού δείγματος γίνεται και στη μονάδα του Νοσοκομείου Παιδών «Αγία Σοφία» (Μάντη & Πατηράκη, 2003· Κωστάρα, 2007).

Σκοπός της μονάδας αυτής είναι αφενός ο έλεγχος των φορέων και αφετέρου να συμβουλευσει τα ζευγάρια που είναι και οι δύο φορείς, στο πώς να αποφύγουν τη γέννηση πάσχοντος παιδιού και πώς να αποκτήσουν υγιή παιδιά (Μάντη & Πατηράκη, 2003).

Η διαδικασία για την προγεννητική διάγνωση αρχίζει με τη γενετική συμβουλευτική, όπου σε ιδιαίτερη συνάντηση το ζευγάρι ενημερώνεται από κοινωνική λειτουργό για την πάθηση και τον προγεννητικό έλεγχο. Όποια απόφαση παρθεί υποστηρίζεται και εφόσον δεχτεί, η διαδικασία προχωρά στον προγραμματισμό. Υπολογίζεται η ηλικία κύησης από την πρώτη μέρα της τελευταίας περιόδου και προγραμματίζεται η ημερομηνία προετοιμασίας την 7^η περίπου εβδομάδα της κύησης, όπου η έγκυος εξετάζεται με υπέρηχους για να επιβεβαιωθεί η ηλικία του κυήματος (Μάντη & Πατηράκη, 2003).

Το Εθνικό Πρόγραμμα Πρόληψης σε συνδυασμό με την προγεννητική διάγνωση, ελάττωσε το ποσοστό των γεννήσεων με Μεσογειακή αναιμία σε συντριπτικό ποσοστό. Ως κυριότερες αιτίες γεννήσεων παιδιών με Μεσογειακή αναιμία ή άλλη αιμοσφαιρινοπάθεια θεωρούνται η έλλειψη κατάλληλης ενημέρωσης, η καθυστερημένη ενημέρωση και προσέλευση, η μη ορθή αξιολόγηση των αποτελεσμάτων και η λάθος διάγνωση. Όλες οι παροχές του προγράμματος πρόληψης είναι δωρεάν και υπολογίζεται ότι το κόστος των παροχών ενός χρόνου ισοδυναμεί με το κόστος κάλυψης των εξόδων νοσηλείας των 150 πασχόντων που θα γεννιόνταν χωρίς μέτρα πρόληψης και προγεννητικού ελέγχου για 1 χρόνο (Κασίμος, 1985· Μάντη & Πατηράκη, 2003).

Σύντομο χρονικό ιστορικό MMA

1974: Έναρξη Πρόληψης Μεσογειακής Αναιμίας στην Ελλάδα με τους καθηγητές κ.κ. Φ. Φέσσα, Γ. Σταματογιαννόπουλο, Χ. Καττάμη και Δ. Λουκόπουλο.

1977: Έναρξη Προγεννητικού ελέγχου με τη μέθοδο της βιοσύνθεσης με το καθ. Κ. Δ. Λουκόπουλο.

1986: Έναρξη εφαρμογής μεθοδολογιών DNA στη Προγεννητική διάγνωση.

1990: Συνένωση των τριών Μονάδων Πρόληψης, Προγεννητικού ελέγχου και Νοσηλείας σε μία, ονομαζόμενη ως Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας. Συστέγαση των τριών Μονάδων στο Παράρτημα του Λαϊκού, μέχρι σήμερα (Βοσκαρίδου, χ.η.).

4.10.3 Προγεννητικός έλεγχος

Με τον προγεννητικό έλεγχο επιτυγχάνεται με ασφάλεια και αποτελεσματικές μεθόδους η έγκαιρη ενδομήτρια διάγνωση ορισμένων γενετικών παθήσεων του εμβρύου. Η έγκαιρη αυτή διάγνωση προσφέρει τη δυνατότητα στους γονείς να αποκτήσουν ένα υγιές παιδί, ενώ παράλληλα τους προφυλάσσει από τη γέννηση ενός γενετικά υπολειπόμενου εμβρύου, με την έγκαιρη πρόκληση διακοπής της κύησης. Κύριος σκοπός λοιπόν της προγεννητικής διαγνωστικής είναι να περιορίσει τις διάφορες γενετικές παθήσεις και σύνδρομα (Καρπάθιος, 1984).

Ενδείξεις εφαρμογής προγεννητικού ελέγχου

1. Κύριες

- Ηλικία της μητέρας > 35 ετών.
- Όταν οι γονείς είναι φορείς χρωμοσωμικών ανωμαλιών.
- Όταν υπάρχει προηγούμενο παιδί στην οικογένεια με κληρονομική χρωμοσωμική ανωμαλία.
- Όταν υπάρχει προηγούμενο παιδί με διαγνωσμένη X-φιλοσύνδετη διαταραχή υπολειπόμενου χαρακτήρα.
- Όταν υπάρχει προηγούμενο παιδί με συγγενή διαταραχή του μεταβολισμού.
- Όταν οι γονείς είναι γνωστοί φορείς διαταραχών, που είναι ανιχνεύσιμες ενδομήτρια.
- Όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό με ανοικτές βλάβες του Κ.Ν.Σ (Καρπάθιος, 1984).

2. Δυνητικές

- Ηλικία του πατέρα > 55 ετών.
- Πρώιμη έκθεση του εμβρύου σε ακτινοβολία υψηλής δόσης (κατά τις πρώτες 3 εβδομάδες της κύησης).
- Σε μητέρες με παθήσεις του θυρεοειδούς.
- Όταν υπάρχει ιστορικό με προβλήματα αναπαραγωγής (μακροχρόνια στειρώση, επανειλημμένες αυτόματες εκτρώσεις, κύηση ύστερα από πρόκληση ωοθυλοακιορρηξίας).
- Σε ζευγάρια που ζητούν ελαχιστοποίηση των γνωστών μικρών κινδύνων. (Καρπάθιος, 1984).

Με τον ολοκληρωμένο έλεγχο είναι δυνατή η ενδομήτρια διάγνωση διαφόρων γενετικών νοσημάτων του εμβρύου, που είναι συνοπτικά τα εξής:

Αναγνωρίσιμες προγεννητικά διαταραχές του εμβρύου

1. Χρωμοσωμικές ανωμαλίες.
2. Ορισμένες φιλοσύνδετες νόσοι υπολειπόμενου χαρακτήρα.

3. Ανωμαλίες του Κ.Ν.Σ.
4. Ορισμένες συγγενείς διαταραχές του μεταβολισμού
 - των λιπιδίων,
 - των υδατανθράκων,
 - των βλεννοπολυσακχαριτών,
 - των αμινοξέων και οργανικών οξέων.
5. Αιμοσφαιρινοπάθειες.
6. Φλεγμονές (Καρπάθιος, 1984).

Για την προγεννητική διάγνωση των παραπάνω ομάδων των γενετικών παθήσεων του εμβρύου, εφαρμόζονται διάφορες διαγνωστικές μέθοδοι που στηρίζονται σε άμεσο ή έμμεσο έλεγχο της εμβρυοπλακουντιακής μονάδας. Οι μέθοδοι αυτές είναι:

Μέθοδοι εφαρμογής του προγεννητικού έλεγχου

1. Άμεσες (στο έμβρυο)

- Αμνιοπαρακέντηση.
- Εμβρυοκέντηση.
- Αιμοληψία από το έμβρυο.
- Βιοψία του δέρματος του εμβρύου.
- Υπερηχογραφία.
- Ακτινολογική εξέταση: αμνιογραφία και εμβρυογραφία.

2. Έμμεσες (στη μητέρα)

- Στο αίμα: εμβρυικά κύτταρα, ανίχνευση και ποσοτικός προσδιορισμός αντισωμάτων, προσδιορισμός ορμονών, προσδιορισμός διαφόρων ουσιών.
- Στα ούρα: προσδιορισμός διαφόρων ορμονών.
- Στην τροφοβλάστη (Καρπάθιος, 1984).

Η προγεννητική διάγνωση στη Μεσογειακή αναιμία γίνεται κυρίως με ανάλυση εμβρυικού DNA από ινοβλάστες χοριακών λαχνών και αμνιακού υγρού.

4.10.3.1 Αμνιοπαρακέντηση

Η αμνιοπαρακέντηση συνίσταται στην παρακέντηση της αμνιακής κοιλότητας και την αναρρόφηση υγρού, στο οποίο γίνονται διάφορες κυτταρογενετικές και βιοχημικές αναλύσεις. Η προσπέλαση της αμνιακής κοιλότητας γίνεται υπερηβικά, από το κοιλιακό τοίχωμα. Η αμνιοπαρακέντηση γίνεται συνηθέστερα μεταξύ 16^{ης} και 18^{ης} εβδομάδας της κύησης, από την πρώτη μέρα της T.E.P. (Καρπάθιος, 1984).

Οι προϋποθέσεις για την εκτέλεση της αμνιοπαρακέντησης είναι:

- Ο γενετικός κίνδυνος (που αποτελεί και την ένδειξη εκτέλεσής της) να υπερβαίνει το 1% , λαμβάνοντας υπ' όψιν τους κινδύνους από την αμνιοπαρακέντηση.
- Ο προγεννητικός έλεγχος να μπορεί να δώσει σαφή απάντηση για το συγκεκριμένο νόσημα του εμβρύου για το οποίο γίνεται ο έλεγχος.
- Να προηγηθεί η εντόπιση του πλακούντα με υπερήχους, καθώς επίσης η θέση του εμβρύου και η εντόπιση της περιοχής άθροισης του αμνιακού υγρού. Η εκτέλεση της αμνιοπαρακέντησης γίνεται κάτω από άμεσο υπερηχογραφικό έλεγχο (Καρπάθιος, 1984).

Με την αμνιοπαρακέντηση γίνεται λήψη αμνιακού υγρού από την αμνιακή κοιλότητα, αφού προηγηθεί ακρόαση των καρδιακών παλμών του εμβρύου, προσδιορισμός με υπερήχους της θέσης όπου αθροίζεται το αμνιακό υγρό, εφαρμογή τοπικής αντισηψίας και απομόνωση της περιοχής με αποστειρωμένο ρουχισμό. Έπειτα, εισάγεται βελόνα παρακέντησης μεγέθους 20 ή 21 (υπό συνεχή υπερηχογραφικό έλεγχο) στην αμνιακή κοιλότητα, αφαιρείται ο στυλεός και προσαρμόζεται σύριγγα 20cc. Στη συνέχεια αναρροφάται η απαιτούμενη ποσότητα αμνιακού υγρού και αφαιρείται η βελόνα. Αν η αναρρόφηση δεν αποδώσει, συνιστάται επανατοποθέτηση του στυλεού και μετακίνηση της βελόνας προς το βάθος ή πιο επιφανειακά, μέχρις ότου αναρροφηθεί αμνιακό υγρό. Στη θέση της παρακέντησης εφαρμόζεται αντισηψία, απομονώνεται έπειτα με τοποθέτηση γάζας και ασκείται τοπική πίεση για μερικά λεπτά. Ακολουθεί και πάλι ακρόαση των καρδιακών παλμών του εμβρύου (Καρπάθιος, 1984).

Υπάρχουν περιπτώσεις όπου η λήψη αμνιακού υγρού με την πρώτη εκτέλεση δεν είναι επιτυχής και χρειάζεται δεύτερη αμνιοπαρακέντηση. Σε λιγότερο συχνές περιπτώσεις χρειάζονται τρίτη ή και περισσότερες προσπάθειες. Μετά από κάθε παρακέντηση η ασθενής παρακολουθείται για δύο ώρες και ύστερα αφήνεται να ασκήσει κανονικά τη συνηθισμένη της δραστηριότητα (Καρπάθιος, 1984).

Η αμνιοπαρακέντηση παρά το γεγονός ότι στο δεύτερο τρίμηνο της κύησης είναι αναμφισβήτητα μια ακίνδυνη διαγνωστική επέμβαση, εν τούτοις δεν στερείται από ορισμένες επιπλοκές. Αυτές μπορεί να είναι:

- Συνολική εμβρυική απώλεια (αυτόματες εκτρώσεις, ενδομήτριος θάνατος του εμβρύου).
- Αυτόματη έκτρωση στις πρώτες 72 ώρες από την επέμβαση και μέσα στην πρώτη εβδομάδα.
- Αμνιονίτιδα πιθανότατα λόγω περάσματος της βελόνας μέσα από κεντρική έλικα, πολύ σπάνια έως ανύπαρκτη.
- Αιματώματα κοιλιακών τοιχωμάτων του μυομητρίου και του οπισθοπεριτοναϊκού χώρου, πολύ σπάνια έως ανύπαρκτα.
- Εκροή αμνιακού υγρού από τον κόλπο.
- Αιμόρροια από τον κόλπο.
- Ευαισθησία στα κοιλιακά τοιχώματα και οι συστολές του μυομητρίου.
- Τρώση του δέρματος του εμβρύου (Καρπάθιος, 1984).

Αξίζει να σημειωθεί πως οι επιπλοκές αυτές είναι αρκετά σπάνιες, κάτω του 3%, εκτός από την εκροή αμνιακού υγρού από τον κόλπο που μπορεί να φτάσει σε ποσοστό 13%. Η συχνότητά τους αυξάνεται όταν η αμνιοπαρακέντηση εφαρμόζεται πριν από τη 15^η εβδομάδα της κύησης (Καρπάθιος, 1984).



Εικόνα 17. Αμνιοπαρακέντηση.

4.10.3.2 Λήψη τροφοβλαστικού ιστού

Η λήψη τροφοβλαστικού ιστού ή βιοψία τροφοβλάστης (CVS), είναι μία εξέταση προγεννητικού ελέγχου με την οποία είναι δυνατό να προσδιοριστούν τυχόν γενετικές και χρωμοσωμικές ανωμαλίες του αναπτυσσόμενου εμβρύου. Η λήψη τροφοβλάστης εφαρμόζεται από τις αρχές της δεκαετίας του 1980. Η τεχνική αφορά στη λήψη δείγματος από τη χοριονική πλάκα για εργαστηριακή ανάλυση. Η χοριονική μεμβράνη περιβάλλει το αναπτυσσόμενο έμβρυο και οι χοριονικές λάχνες είναι μικροσκοπικές προβολές της, που πολλαπλασιάζονται και διακλαδίζονται σχηματίζοντας τον πλακούντα. Ο πλακούντας είναι το όργανο που οξυγονώνει και τρέφει το έμβρυο και έχει ίδια γενετική προέλευση με αυτό, δηλαδή τα κύτταρα του πλακούντα έπειτα από εργαστηριακή ανάλυση δίνουν πληροφορίες για γενετικές, χρωμοσωμιακές και βιοχημικές νόσους από τις οποίες μπορεί να πάσχει το έμβρυο (Χειρίδης, 2011).

Η λήψη τροφοβλάστης εφαρμόζεται σε έγκυες γυναίκες οι οποίες έχουν υψηλό κίνδυνο να κυοφορούν έμβρυο με γενετική ή χρωμοσωμική ανωμαλία. Η μέθοδος αυτή είναι μία επεμβατική διαγνωστική μέθοδος και δεν συστήνεται στις κυήσεις χαμηλού κινδύνου, διότι δεν αποτελεί μέθοδο ελέγχου (screening test). Συνεπώς, η λήψη τροφοβλάστης εφαρμόζεται σε γυναίκες με έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:

- Μεσογειακή αναιμία. Στις περισσότερες Ελληνίδες έγκυες γυναίκες η ένδειξη είναι ο έλεγχος της Μεσογειακής αναιμίας στο έμβρυο όταν και οι δύο γονείς έχουν διαπιστωθεί ότι είναι φορείς του στίγματος για τη Μεσογειακή αναιμία.
- Ηλικία της επιτόκου 35 ετών και άνω. Η πιθανότητα μία μητέρα να γεννήσει ένα μωρό με το σύνδρομο Down (διανοητική καθυστέρηση) αυξάνεται με την ηλικία.
- Ιστορικό καθ' ἑξίν αποβολών ή γέννηση παιδιού με συγγενή ανωμαλία.
- Οικογενειακό ιστορικό γενετικής ανωμαλίας. Ο προγεννητικός έλεγχος συστήνεται όταν η μητέρα ή ο πατέρας του αγέννητου εμβρύου είναι φορέας κληρονομούμενου νοσήματος, είτε έχει οικογενειακό ιστορικό γενετικού νοσήματος (Χειρίδης, 2011).

Ο ιδανικός χρόνος για την CVS είναι μεταξύ 10^{ης} και 12^{ης} εβδομάδας και δεν πρέπει να γίνεται πριν την 10^η εβδομάδα για την αποφυγή ανατομικών ανωμαλιών στα έμβρυα. Η επέμβαση είναι δυνατό να εκτελεστεί τόσο διακολπικά όσο και διακοιλιακά, εντούτοις στα περισσότερα κέντρα σήμερα προτιμάται η διακοιλιακή μέθοδος λόγω της ομοιότητας με την αμνιοπαρακέντηση (Χειρίδης, 2011).

Η διαδικασία είναι ασφαλής και αποτελεσματική και διαρκεί μόλις λίγα λεπτά. Η περιοχή στη κατώτερη κοιλιά της γυναίκας καθαρίζεται με αντισηπτικό. Τις περισσότερες φορές δεν απαιτείται τοπική αναισθησία. Η παρακέντηση γίνεται με τη καθοδήγηση υπερήχων, προκειμένου να μην τραυματιστεί το έμβρυο και να εντοπιστεί η σωστή κατεύθυνση και θέση της βελόνας. Το δείγμα τοποθετείται σε ειδικό φιαλίδιο και στέλνεται στο εργαστήριο. Σε περιπτώσεις με δύσκολη θέση του πλακούντα, είτε σε μη ικανοποιητική λήψη δείγματος, μπορεί να είναι αναγκαία μια δεύτερη παρακέντηση αλλά αυτό δεν συμβαίνει συχνά (Χειρίδης, 2011).

Έπειτα από τη λήψη τροφοβλάστης συστήνεται ανάπαυση στην επίτοκο για μία εβδομάδα. Εάν αυτή εργάζεται της συστήνεται μία αναρρωτική άδεια από την εργασία της για λίγες μέρες. Συχνά της χορηγείται αντιβιοτική κάλυψη αλλά αυτή δεν κρίνεται αναγκαία. Εντούτοις, πολύ σημαντικό είναι στις γυναίκες με παράγοντα ρέζους αρνητικό (Rh-) να τους χορηγείται με ενδομυϊκή ένεση η αντισφαιρίνη D μέσα σε 48 ώρες από την επέμβαση για την αποφυγή της ευαισθητοποίησης της επιτόκου στον παράγοντα ρέζους. Τέλος, η επίτοκος πρέπει να ενημερώσει τον θεράποντα ιατρό της εφόσον αντιμετωπίζει έντονο πόνο, αιμορραγία ή πυρετό μετά την επέμβαση (Χειρίδης, 2011).

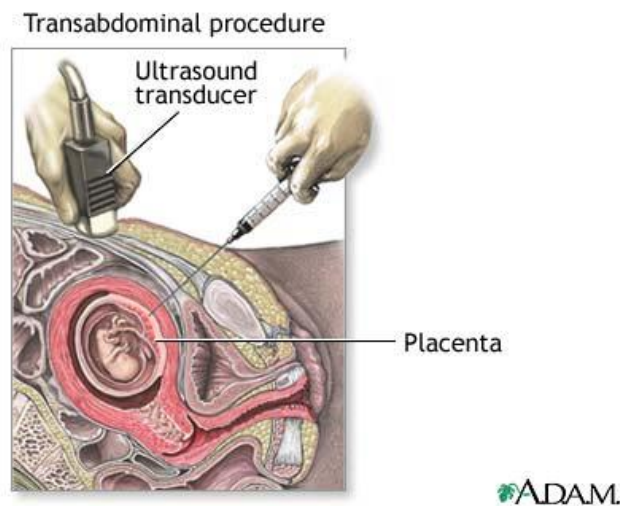
Η λήψη τροφοβλάστης πλεονεκτεί της αμνιοπαρακέντησης επειδή εκτελείται στο 1^ο τρίμηνο της κύησης και τα αποτελέσματά της εξάγονται μέσα σε λίγες μέρες, παρέχοντας χρόνο στο ζευγάρι να αποφασίσει για την έκβαση της εγκυμοσύνης σε περίπτωση δυσμενούς αποτελέσματος. Εντούτοις, ο κίνδυνος αποβολής από την επέμβαση είναι ο διπλάσιος της αμνιοπαρακέντησης (Χειρίδης, 2011).

Επιπλοκές της επέμβασης

- Το 1/3 των γυναικών μπορεί να παρουσιάσει ήπια κοιλιακή αιμόρροια, ενώ ένα ποσοστό μέχρι 10% μπορεί να έχει εντονότερη κοιλιακή αιμορραγία.
- Έως και μία στις πέντε γυναίκες αναφέρουν κοιλιακό άλγος μετά την επέμβαση, το οποίο συνήθως οφείλεται σε μυϊκό σπασμό των κοιλιακών μυών μέσω των οποίων διέρχεται η βελόνα παρακέντησης και ελέγχεται με ήπια παυσίπονα.
- Το ποσοστό αποβολής έπειτα από τη λήψη τροφοβλάστης φτάνει το 1%.
- Η πιθανότητα λοίμωξης είναι πολύ μικρή.
- Η ρήξη των υμένων είναι σπανιότατη.

- Οι γυναίκες με παράγοντα ρέζους αρνητικό (Rh-) διατρέχουν κάποιο κίνδυνο να αναπτύξουν ευαισθητοποίηση κατά του εμβρύου εφόσον δεν τους χορηγηθεί η αντι-D ανοσοσφαιρίνη (Χειρίδης, 2011).

Η λήψη τροφοβλάστης πρέπει να αποφεύγεται σε επίτοκες με κολπική αιμορραγία ή σταγονοειδή αιμορραγία κατά το 1^ο τρίμηνο της κύησης (Χειρίδης, 2011).



Εικόνα 18. Εξέταση τροφοβλαστικού ιστού (διακοιλιακή μέθοδος) (Χειρίδης, 2011).

4.10.3.3 Προεμφυτευτική Γενετική Μέθοδος

Η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (ΠΓΔ) είναι μια διαδικασία με την οποία αποτρέπεται το ενδεχόμενο του τερματισμού μιας εγκυμοσύνης μετά από προγεννητική διάγνωση με τον έλεγχο, τη γενετική διάγνωση και την επιλεκτική μεταφορά μόνο των υγιών από τα έμβρυα που έχουν γονιμοποιηθεί «in vitro», δηλαδή που προέκυψαν από εξωσωματική γονιμοποίηση. Σήμερα εφαρμόζεται από ένα μεγάλο αριθμό εξειδικευμένων κέντρων παγκοσμίως και αποτελεί μια γενικά αποδεκτή εναλλακτική λύση για τα ζευγάρια που κινδυνεύουν να μεταβιβάσουν σοβαρό γενετικό νόσημα στους απογόνους τους. Είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για εκείνα τα ζευγάρια που παράλληλα αντιμετωπίζουν δυσκολίες κατά την αναπαραγωγική διαδικασία (υπογονιμότητα, διακοπές κυήσεων μετά από προγεννητική διάγνωση κ.α.) (Βρεττού και συν., 2011).

Η όλη διαδικασία είναι σήμερα εφικτή λόγω της εξέλιξης τριών διαφορετικών τομέων της βιοτεχνολογίας: την εξωσωματική γονιμοποίηση, την εμβρυολογία και τη γενετική διάγνωση. Η πρώτη εφαρμογή της στην κλινική πράξη έγινε το 1990 από την ομάδα του

Handyside, στο νοσοκομείο του Hammersmith στο Λονδίνο, για την επιλογή φύλου σε δύο ζευγάρια που αντιμετώπιζαν τον κίνδυνο να μεταβιβάσουν στους απογόνους τους φυλοσύνδετο νόσημα. Δύο χρόνια αργότερα, η ίδια ομάδα για πρώτη φορά εφάρμοσε Προεμφυτευτική Γενετική Μέθοδο για υπολειπόμενη αυτοσωματική νόσο και συγκεκριμένα για Κυστική Ίνωση (Καναβάκης, χ.η.).

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι το νόσημα στο οποίο εφαρμόζεται συχνότερα η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση, σύμφωνα με τα δημοσιευμένα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης για την Ανθρώπινη Αναπαραγωγή και Εμβρυολογία (European society of Human Reproduction and Embryology). Για τη β- Μεσογειακή αναιμία εφαρμόστηκε για πρώτη φορά το 1998. Στην περίπτωση της α- Μεσογειακής αναιμίας με την Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση αποτρέπεται η γέννηση παιδιών με σοβαρή εκδήλωση της νόσου καθώς και εμβρυικό ύδρωπα και κυρίως εφαρμόζεται στη Νοτιοανατολική Ασία και στην Κίνα, όπου απαντώνται πολύ συχνά ελλείμματα και των δύο λειτουργικών γονιδίων (Βρεττού και συν., 2011).

Ιδιαίτερη εφαρμογή της Προεμφυτευτικής Γενετικής Διάγνωσης στις αιμοσφαιρινοπάθειες, αποτελεί ο εντοπισμός υγιών εμβρύων, ιστοσυμβατών με προϋπάρχον άρρωστο παιδί στη οικογένεια, με σκοπό τη χρησιμοποίηση των βλαστοκυττάρων του ομφαλίου λώρου για μεταμόσχευση μυελού στον πάσχοντα (Βρεττού και συν., 2011).

Τέλος, ερευνητικό ενδιαφέρον έχει προκαλέσει το δεδομένο της ύπαρξης εμβρυικών κυττάρων και ελεύθερων εμβρυικών εξωκυττάρων νουκλεϊνικών οξέων στη μητρική κυκλοφορία. Οι επιστήμονες προσπαθούν να τα απομονώσουν και να τα χρησιμοποιήσουν σε μη επεμβατική προγεννητική διάγνωση για μονογονιδιακά και χρωμοσωμικά νοσήματα. Αναμένεται ότι στα επόμενα πέντε χρόνια θα υπάρξουν ραγδαίες τεχνολογικές εξελίξεις οι οποίες δε θα βελτιώσουν απλά την προγεννητική διάγνωση, αλλά θα τροποποιήσουν όλη τη στρατηγική αντιμετώπισης της προγεννητικής διάγνωσης για τα κληρονομικά νοσήματα και όχι μόνο (Βρεττού και συν., 2011)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ ΑΙΜΑΤΟΣ

5.1 Ιστορικά στοιχεία

Από τους αρχαίους χρόνους πολλοί λαοί απέδωσαν στο αίμα μαγικές και θεραπευτικές ιδιότητες. Στον Όμηρο, σε Αιγυπτιακούς παπύρους, σε Εβραϊκά και Συριακά χειρόγραφα γίνεται λόγος για χορήγηση αίματος. Στους Ρωμαϊκούς χρόνους και στο Μεσαίωνα επικρατούσε η αντίληψη ότι το αίμα διατηρεί την υγεία, τονώνει και παρατείνει τη νεότητα (Αθανάτου, 2007).

Σταθμός για τη μετάγγιση αίματος υπήρξε η ανακάλυψη της κυκλοφορίας του αίματος από τον Harvey το 1628. Από τότε δοκιμάστηκαν μεταγγίσεις από ζώο σε άνθρωπο και από άνθρωπο σε άνθρωπο. Λόγω όμως των θανατηφόρων περιστατικών από ασυμβατότητα και άγνοια κανόνων ασηψίας εγκαταλείφθηκαν για δύο περίπου αιώνες (Αθανάτου, 2007).

Η σύγχρονη ιστορία της μετάγγισης αίματος έχει την αρχή της στο 1901 που έγινε η ανακάλυψη των ομάδων αίματος από τον Landsteiner. Οι μελέτες που ακολούθησαν έκαναν περισσότερο ασφαλή τη χορήγηση αίματος και η παρασκευή μη τοξικών αντιπηκτικών επέτρεψαν τη μετάγγιση συντηρημένου αίματος (Αθανάτου, 2007).

Δύο μέθοδοι μετάγγισης χρησιμοποιήθηκαν αρχικά: η άμεση στην οποία γινόταν αποκάλυψη φλέβας του αιμοδότη και χορηγείτο το αίμα αμέσως στον άρρωστο που βρισκόταν δίπλα του με κατάλληλη συσκευή και η έμμεση μέθοδος, στην οποία το αίμα του αιμοδότη που βρισκόταν κοντά στον άρρωστο συγκεντρωνόταν σε κύλινδρο με αντιπηκτικό και με σύριγγα μεταγγιζόταν στον άρρωστο (Αθανάτου, 2007).

Στην Ελλάδα η πρώτη μετάγγιση έγινε το 1916 από τον καθηγητή Σπ. Οικονόμου. Το 1935 ο Μαθιός Μακκάς ίδρυσε την Οργανωμένη Αιμοδοσία Ελληνικού Ερυθρού Σταυρού και το 1939 ο Μικές Παϊδούσης πραγματοποίησε πρώτος μετάγγιση συντηρημένου αίματος (Αθανάτου, 2007).

5.2 Βασικές γνώσεις για τη μετάγγιση

Το αίμα είναι ένα αρκετά πολύπλοκο όργανο/ιστός που χωρίς αυτό το σώμα δεν μπορεί να λειτουργήσει. Κάθε διαταραχή οποιασδήποτε αιτιολογίας μπορεί να προκαλέσει οξείες ή χρόνιες παθολογικές καταστάσεις, πολλές από αυτές αντιμετωπίζονται με μετάγγιση αίματος ή τα παράγωγά του (Αθανάτου, 2007).

Μετάγγιση αίματος ονομάζεται η βραχύβια μεταμόσχευση ενός ή περισσότερων στοιχείων του αίματος σε 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 (Αθανάτου, 2007).

Η μετάγγιση πρέπει να γίνεται με προσοχή και μόνο όταν έχει απόλυτη ένδειξη ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος επιπλοκών όπως υπερφόρτωση κυκλοφορίας, μετάδοση ιών (HIV, ηπατίτιδα), αντιδράσεις κατά τη μετάγγιση και άλλα προβλήματα. Ενδείξεις μετάγγισης είναι η μεγάλη απώλεια αίματος, η ανεπάρκεια κάποιου συστατικού του αίματος ή η αφαιμαξομετάγγιση στα νεογνά. Σήμερα η μετάγγιση αίματος περιορίζεται αυστηρά στη χορήγηση αίματος πάντοτε της ίδιας ομάδας και Rhesus με αυτή του αρρώστου, εκτός εξαιρέσεων, για την πρόληψη αντιδράσεων (Αθανάτου, 2007· Dewit, 2009).

Όταν είναι δυνατή η συλλογή και η επαναχορήγηση αίματος από τον ίδιο τον ασθενή, γίνεται αυτόλογη μετάγγιση. Η συλλογή αίματος γίνεται κατά τη διάρκεια ή μετά από τη χειρουργική επέμβαση, όπως από την παροχέτευση θώρακος ή κάποιες εβδομάδες πριν από την προγραμματισμένη επέμβαση με σκοπό να επαναχορηγηθεί στον ασθενή (Dewit, 2009).

5.2.1 Ομάδες αίματος και σύστημα ABO

Οι ομάδες αίματος είναι σταθεροί κληρονομικοί παράγοντες οι οποίοι μεταβιβάζονται με τους νόμους του Mendel και δε 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 (Αθανάτου, 2007).

Στο πλάσμα υπάρχουν δύο τύποι συγκολλητινών, η συγκολλητίνη α (αντι- A) και η συγκολλητίνη β (αντι-B). Από αυτές στο πλάσμα μπορεί να υπάρχει ξεχωριστά η μια ή η άλλη, οι δυο μαζί ή καμία. Έτσι, υπάρχουν τέσσερα είδη πλάσματος ανάλογα με τις συγκολλητίνες που περιέχουν: το πλάσμα α, το πλάσμα β, το πλάσμα αβ και το πλάσμα Ο

(απουσία συγκολλητινών). Στα ερυθρά αιμοσφαίρια υπάρχουν επίσης δύο τύποι συγκολλητινογόνων, το συγκολλητινογόνο Α και το συγκολλητινογόνο Β. Από τα συγκολλητινογόνα αυτά στο αίμα μπορεί να υπάρχει ξεχωριστά το Α ή το Β, και τα δύο μαζί ή κανένα (απουσία συγκολλητινογόνου). Για να γίνει συγκόλληση πρέπει το ή τα συγκολλητινογόνα των ερυθρών αιμοσφαιρίων να βρουν μέσα στο πλάσμα την ή τις αντίστοιχες συγκολλητίνες τους (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Τα αντιγόνα των ερυθροκυττάρων είναι πάρα πολλά. Σπουδαιότερα από κλινικής πλευράς είναι αυτά που ανήκουν στα δύο αντιγονικά συστήματα: το σύστημα ΑΒΟ των ομάδων από όπου πήραν και το όνομά τους και το σύστημα Rhesus (Αθανάτου, 2007).

Το σύστημα ΑΒΟ είναι και το πρώτο που ανακαλύφθηκε το 1900 από τον Landsteiner και υποδηλώνει την ύπαρξη ή όχι των ουσιών Α και Β στα ερυθρά αιμοσφαίρια (Δημαράς, 2014).

Καθορισμός ομάδων αίματος κατά ΑΒΟ

- Όταν υπάρχουν και τα δύο αντιγόνα, η ομάδα λέγεται ΑΒ.
- Όταν υπάρχει μόνο το Α αντιγόνο, η ομάδα λέγεται Α.
- Όταν υπάρχει μόνο το Β αντιγόνο, η ομάδα λέγεται Β.
- Όταν δεν υπάρχει ούτε το Α ούτε το Β αντιγόνο, η ομάδα λέγεται Ο (Δημαράς, 2014).

Πίνακας 7. Ομάδες αίματος (Πηγή: Αθανάτου, 2007).

Ταξινόμηση Landsteiner	Συγκολλητινογόνα στα ερυθροκύτταρα	Συγκολλητίνες στο πλάσμα	Συχνότητα πληθυσμού
Ομάδα ΑΒ	ΑΒ	-	3 - 4%
Ομάδα Α	Α	Αντι- Β (β)	40 - 42%
Ομάδα Β	Β	Αντι- Α (α)	8,5 - 12%
Ομάδα Ο	-	Αντι- Α και αντι- Β (αβ)	40,5 - 47%

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 7, άτομα με ομάδα αίματος ΑΒ έχουν Α και Β αντιγόνα στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων τους και στο πλάσμα του αίματος δεν περιέχονται αντισώματα έναντι είτε του Α ή Β αντιγόνου. Επομένως, ένα άτομο με ομάδα αίματος ΑΒ μπορεί να λάβει αίμα από κάθε ομάδα αλλά δεν μπορεί να δώσει αίμα σε Α ή Β ομάδα. Η ομάδα ΑΒ έχει χαρακτηριστεί παγκόσμιος δέκτης (Αθανάτου, 2007).

Άτομα με ομάδα αίματος Α έχουν το Α αντιγόνο στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων τους και ο ορός του αίματος περιέχει αντισώματα κατά του αντιγόνου Β. Συνεπώς, ένα άτομο με ομάδα αίματος Α μπορεί να λάβει αίμα μόνο από άτομα των ομάδων Α ή Ο και μπορεί να δώσει αίμα σε άτομα των ομάδων Α ή ΑΒ (Αθανάτου, 2007).

Άτομα με ομάδα αίματος Β έχουν το αντιγόνο Β επί της επιφανείας των ερυθροκυττάρων τους και ο ορός του αίματος περιέχει αντισώματα κατά του αντιγόνου Α. Συνεπώς, ένα άτομο με αίμα ομάδας Β μπορεί να λάβει αίμα μόνο από άτομα των ομάδων Β ή Ο και μπορεί να δώσει αίμα σε άτομα με τύπου Β ή ΑΒ (Αθανάτου, 2007).

Τα άτομα με ομάδα αίματος Ο δεν έχουν Α ή Β αντιγόνα στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων τους αλλά ο ορός του αίματός τους περιέχει αντι-Α και αντι-Β αντισώματα έναντι των Α και Β αντιγόνων. Συνεπώς, ένα άτομο ομάδας Ο μπορεί να λάβει αίμα μόνο ίδιας ομάδας (ομάδα Ο), αλλά μπορεί να δώσει αίμα σε άτομα κάθε ομάδας αίματος ΑΒΟ (δηλ. Α, Β, Ο ή ΑΒ). Η ομάδα Ο έχει χαρακτηριστεί ως παγκόσμιος δότης (Αθανάτου, 2007).

Τα αντιερυθροκυτταρικά αντισώματα ανήκουν κυρίως στην τάξη των ανοσοσφαιρινών Μ (IgM). Αν κατά τύχη, το αντιγόνο Α έλθει σε επαφή με το αντίσωμα αντι-Α ή το Β με το αντι-Β, τα ερυθροκύτταρα αθροίζονται σε σωρούς (συγκόλληση) και διαλύονται (αιμόλυση). Γι αυτό το λόγο για να εκτελεστεί μετάγγιση πρέπει να είναι γνωστές οι ομάδες αίματος του δότη και του δέκτη και να επιβεβαιώνονται με τη δοκιμασία της διασταύρωσης (Desporoulos & Silbernagl, 1989).

Σύστημα Rhesus

Εκτός από τις ομάδες αίματος ιδιαίτερη κλινική σημασία έχει και ο παράγοντας Rhesus. Ονομάστηκε έτσι από το γένος των πιθήκων *Macacus Rhesus* στους οποίους έγιναν τα πειράματα για τον προσδιορισμό του. Ανακαλύφθηκε το 1939 από τους Levine & Stetson και τους Landsteiner & Wiener το 1940 και περιλαμβάνει περίπου 40 αντιγόνα. Από αυτά διακρίνονται τουλάχιστον πέντε διαφορετικά αντιγόνα, τα D, C, c, E, e, που βρίσκονται στην επιφάνεια των ερυθρών. Το αντιγόνο D έχει την μεγαλύτερη σημασία για τις μεταγγίσεις (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Έτσι, οι κύριες ομάδες αίματος κατά το σύστημα ΑΒΟ και Rhesus έχουν την παρακάτω κατάταξη:

ΑΒ, Α, Β, Ο/Rhesus θετικό (+) και ΑΒ, Α, Β, Ο/Rhesus αρνητικό (-) (Δημαράς, 2014).

Ο Rhesus είναι συγκολλητινογόνο που βρίσκεται στην επιφάνεια των ερυθροκυττάρων των περισσότερων ανθρώπων, περίπου στο 85%. Τα άτομα αυτά χαρακτηρίζονται Rhesus θετικά (+). Το υπόλοιπο 15% των ατόμων που δεν έχουν τον παράγοντα αυτό, χαρακτηρίζονται Rhesus αρνητικά (-) (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Τα άτομα με Rh (+) πρέπει να παίρνουν αντίστοιχο αίμα. Αν πάρουν Rh (-) δε διατρέχουν κανένα κίνδυνο. Τα άτομα όμως που είναι Rh (-) πρέπει να πάρουν μόνο Rh (-) αίμα για την πρόληψη ευαισθητοποίησης. Αν σε άτομα Rh (-) χορηγηθεί αίμα Rh (+) το άτομο ευαισθητοποιείται. Ο οργανισμός παράγει αντισώματα (αντι- Rhesus ουσίες) οι οποίες καταστρέφουν τα εισαγόμενα ερυθροκύτταρα. Στη πρώτη μετάγγιση συνήθως δεν προκύπτουν προβλήματα γιατί δεν προλαμβάνουν να αναπτυχθούν αντισώματα. Όταν όμως ακολουθήσει δεύτερη ή και περισσότερες μεταγγίσεις, τότε προκαλούνται αιμολυτικές αντιδράσεις με σοβαρές επιπτώσεις στον άρρωστο (Αθανάτου, 2007).

Ο παράγοντας Rhesus έχει πολύ μεγάλη σημασία σε περιπτώσεις εγκυμοσύνης. Ανάλογη κατάσταση ευαισθητοποίησης μπορεί να συμβεί σε εγκυμονούσα μητέρα με Rh (-) που το έμβryo κληρονόμησε το αντιγόνο του πατέρα Rh (+). Στις περιπτώσεις αυτές στον πρώτο τοκετό μπορεί να μην παρουσιαστούν προβλήματα. Στους επόμενους τα αντισώματα Rhesus που θα αναπτυχθούν στο αίμα της μητέρας, θα περάσουν από τον πλακούντα στην κυκλοφορία του αίματος του εμβρύου που είναι Rhesus (+) και μπορεί να προκαλέσουν από ελαφρύ ίκτερο στο νεογνό μέχρι σοβαρές ή θανατηφόρες αντιδράσεις (αιμολυτικός ίκτερος νεογνών). Οι περιπτώσεις αυτές απαιτούν ειδική θεραπευτική αντιμετώπιση. Σε βαριές καταστάσεις γίνεται αφαιμαξομετάγγιση, δηλαδή πλήρης αντικατάσταση του αίματος του νεογνού με νέο συμβατό αίμα. (Αθανάτου, 2007). Σήμερα η ευαισθητοποίηση της μητέρας προλαμβάνεται με την ειδική ένεση Rhesusman.

Άλλα συστήματα ομάδων αίματος των ερυθρών αιμοσφαιρίων

- Το σύστημα Lewis: αντιγόνα Lewis απαντούνται εκτός από το ερυθροκύτταρο στις εκκρίσεις και τα πλάσμα.
- Το σύστημα Kell: το αντιγόνο Kell είναι πολύ ανοσογόνο.
- Το σύστημα Tj'a ή «P».
- Το σύστημα I-i.
- Τα συστήματα: Kidd και Duffy, MNS, Xg, Diego, Dombrock, Lutheran και Auberger (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

Ομάδες λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων

Στην επιφάνεια των κυττάρων αυτών υπάρχουν ειδικά αντιγόνα που ευθύνονται για προβλήματα μεταγίσεων. Αντιγόνα έχουν ανευρεθεί και σε όλα τα άλλα κύτταρα των ιστών που περιλαμβάνονται στο σύστημα HLA (ανθρώπινα λευκοκυτταρικά αντιγόνα). Τα κυτταρικά αυτά αντιγόνα, που ονομάζονται αντιγόνα ιστοσυμβατότητας, διεγείρουν μια ανοσολογική απάντηση, όποτε ένα άτομο δέχεται εμπύρηννα κύτταρα με αντιγόνα διαφορετικά από αυτά των δικών τους κυττάρων. Η ανοσολογική αυτή απάντηση συνίσταται τόσο στην παραγωγή αντισωμάτων από τα λεμφοκύτταρα Β, όσο και στην ευαισθητοποίηση των λεμφοκυττάρων Τ. Η απάντηση αυτή οδηγεί στην αποβολή του μοσχευθέντος ιστού μέσα σε 7 με 10 ημέρες. Η αποβολή αυτή αποφεύγεται, εκτός από την περίπτωση διδύμων, με όσο το δυνατόν καλύτερο συνδυασμό των κυττάρων του δότη και του λήπτη και κατόπιν ιστικής τυποποίησης. Το σύστημα HLA είναι ένα σύνολο αντιγόνων που βρίσκονται στο χρωμόσωμα G (Πλέσσας & Κανέλλος, 1997).

5.2.2 Παράγωγα αίματος που χρησιμοποιούνται στη μετάγγιση

Σήμερα στην κλινική πράξη σε ειδικές περιπτώσεις γίνεται μετάγγιση των παραγώγων του αίματος. Με την κλασματοποίηση του αίματος και την παρασκευή παραγώγων του εξασφαλίζεται η σωστή αξιοποίηση του αίματος και η κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση των αρρώστων (Αθανάτου, 2007).

Από το ολικό (αυτούσιο αίμα) παρέχεται ποικιλία προϊόντων και κλασμάτων αυτού. Αυτά είναι:

- Συμπυκνωμένα ερυθρά αιμοσφαίρια. Παρασκευάζονται από το ολικό αίμα αφού αφαιρεθεί το μεγαλύτερο ποσό του πλάσματος. Υπερέχουν του ολικού αίματος διότι προκαλούν άμεση άνοδο του αιματοκρίτη και δεν επιβαρύνουν τόσο την κυκλοφορία λόγω μικρότερου όγκου. Συνήθως χρησιμοποιούνται σε μικρή συνεχή αιμορραγία, στη Μεσογειακή αναιμία, σε βαριά μεγαλοβλαστική ή σιδηροπενική αναιμία, σε αναιμία με καρδιακή ανεπάρκεια, κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων κ.λπ.
- Τα αιμοπετάλια. Διατίθενται είτε σαν πλάσμα πλούσιο σε αιμοπετάλια είτε σαν συμπυκνωμένα αιμοπετάλια μετά από φυγοκέντρηση του πλάσματος.
- Αιμοπετάλια μοναδικού δότη. Λαμβάνονται από έναν αιμοδότη με τη διαδικασία της αιμοπεταλιαφαίρεσης. Χορηγούνται σε θρομβοπενία, απλασία του μυελού των οστών,

σε διήθηση του μυελού από ξένα κύτταρα, κατά τη διάρκεια θεραπείας λευχαιμικών αρρώστων κ.λπ.

- Τα λευκά αιμοσφαίρια. Παρασκευάζονται με λευκαφαίρεση και χορηγούνται σε ασθενείς με βαριά λευκοπενία. Η ωφέλειά τους είναι περιορισμένη δεδομένου ότι διαρκεί λίγες ώρες.
- Πλάσμα. Παρασκευάζεται με απλή φυγοκέντρηση μιας μονάδας ολικού αίματος και διατίθεται με δύο μορφές:
 - Κοινό πλάσμα
 - Πρόσφατο κατεψυγμένο πλάσμα (Fresh Frozen Plasma- FFP).
- Ενδείξεις χορήγησης αποτελούν τα εγκαύματα, υποπρωτεϊναιμία ως επί κίρρωσεως ήπατος, νεφρωσικού συνδρόμου κ.λπ. Το FFP επειδή περιέχει όλους τους παράγοντες πήξης χορηγείται σε ασθενείς με αιμορραγική διάθεση (Τσέλιου & Σπηλιωτακάρα-Ρηγοπούλου, χ.η.).
- Το κατεψυγμένο κρυοκαθίζημα. Είναι το αδιάλυτο κλάσμα του πλάσματος που δημιουργείται όταν το FFP αποψυχθεί. Περιέχει συμπυκνωμένο παράγοντα VIII και ινωδογόνο (Τσέλιου & Σπηλιωτακάρα-Ρηγοπούλου, χ.η.).

Τα σταθερά ή ξηρά παράγωγα του αίματος που συνήθως παρασκευάζονται σε ξηρή λειόφιλη μορφή είναι:

- Η αλβουμίνη
- Οι ανοσοσφαιρίνες-ειδικές γ σφαιρίνες
- Το κρυοκαθίζημα σε ξηρή λειόφιλη μορφή
- Το ινωδογόνο
- Οι συμπυκνωμένοι αντιαμοροφιλικί παράγοντες, δηλαδή ο παράγων VII και το προθρομβικό σύμπλεγμα που περιέχει τον παράγοντα IX και τους παράγοντες πήξης VIII, II, X (Αθανάτου, 2007).

Το ολικό (αυτούσιο) αίμα για μετάγγιση ή κλασματοποίηση 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 μετάγγιση αίματος (Αθανάτου, 2007).

5.3 Μετάγγιση αίματος στη β- Μεσογειακή αναιμία

Η μετάγγιση αίματος είναι η παροχή πλήρους αίματος ή των παραγώγων του, με σκοπό την αναπλήρωσή τους στον ανθρώπινο οργανισμό. Βοηθά στην διόρθωση πολλών κλινικών προβλημάτων του αρρώστου. Η μετάγγιση αίματος αποτελεί τη βασική αρχή για την θεραπεία των πασχόντων από σοβαρή ομόζυγο β- Μεσογειακή αναιμία. Σήμερα υπάρχει η τάση να αντικαθίσταται η μετάγγιση πλήρους αίματος με μετάγγιση των παραγώγων του, έτσι ώστε να γίνεται σωστή αξιοποίηση του αίματος και κατάλληλη θεραπευτική αντιμετώπιση του αρρώστου (Κωνσταντινοπούλου, 2007).

5.3.1 Στόχοι των μεταγγίσεων

Οι μεταγγίσεις αίματος αποσκοπούν στα ακόλουθα:

- Να επιτρέψουν την κανονική ανάπτυξη των πασχόντων παιδιών. Η καχεκτική εμφάνιση και το μικρό ύψος των αρρώστων παιδιών πριν από την εισαγωγή των τακτικών μεταγγίσεων σε αντιπαράθεση με την κανονική ανάπτυξη των νεότερων πασχόντων που μεταγγίζονται κανονικά, δεν αφήνει αμφιβολία για την ανάγκη εξασφάλισης ενός σχετικά υψηλού αιματοκρίτη με μεταγγίσεις αίματος. Οι ανάγκες σε αίμα αυξάνονται ανάλογα με το συνολικό βάρος του ασθενούς.
- Να επιτρέψουν την κανονική δραστηριότητα των πασχόντων στην εκπαίδευση και την εργασία τους και την συμμετοχή τους στην κοινωνική ζωή.
- Να αποτρέψουν τις οστικές παραμορφώσεις και την ανάπτυξη εξωμυελικών εστιών αιμοποίησης. Με τις τακτικές μεταγγίσεις η εμφάνιση των παιδιών με MA δεν διαφέρει σημαντικά από το φυσιολογικό, ενώ παλαιότερα, όταν ο φόβος των μεταγγίσεων (ή και η αδυναμία χορήγησης σωστών μεταγγίσεων) ανέστελλε τους θεράποντες από την απόφαση να μεταγγίσουν τους ασθενείς τους, οι τελευταίοι εμφάνιζαν φοβερές δυσμορφίες και μεγάλες εξωμυελικές μάζες ερυθροποιητικού ιστού με νευρολογικά σύνδρομα και έντονους πόνους (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

Η απόφαση για την έναρξη των μεταγγίσεων συνήθως τίθεται νωρίς, αφού στις περισσότερες περιπτώσεις η νόσος εκδηλώνεται ήδη στον πρώτο χρόνο της ζωής, όταν η επαρκής εμβρυική αιμοσφαιρινοποίηση δίνει την θέση της στην αιμοσφαιρινοποίηση του ενηλίκου (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

5.3.2 Κριτήρια για την απόφαση έναρξης των μεταγγίσεων

Κριτήρια για την απόφαση είναι:

- Η αδυναμία του πάσχοντος παιδιού να κρατήσει επίπεδα αιμοσφαιρίνης πάνω από 7 g/dl.
- Η αναστολή της αύξησης του παιδιού με βάση τα πρότυπα διαγράμματα των παιδιάτρων.
- Η προοδευτική ανάπτυξη οστικών παραμορφώσεων, ιδίως στο πρόσωπο. Η σύγκριση διαδοχικών πλαγίων φωτογραφιών (ή και ακτινογραφιών) του παιδιού μπορεί να αποτελέσει πολύτιμο βοήθημα (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

5.3.3 Θεραπευτικά σχήματα μεταγγίσεων

Αρχικά, πριν από τη δεκαετία του 60, οι μεταγγίσεις γινόντουσαν με επίπεδα αιμοσφαιρίνης 5-6 g/dl και αποσκοπούσαν στη διατήρηση των πασχόντων στη ζωή. Ουσιαστικά οι ασθενείς παρέμεναν μακριά από κάθε έννοια φυσιολογικής δραστηριότητας, με έντονες παραμορφώσεις και κατέληγαν τη δεύτερη δεκαετία της ζωής τους από λοιμώξεις ή καρδιακή ανεπάρκεια. Από τις αρχές τις δεκαετίας του 60 έχουν προταθεί διάφορα θεραπευτικά σχήματα μεταγγίσεων που αποσκοπούν σε πλήρη δραστηριότητα και κοινωνική ένταξη. Με επίπεδα αιμοσφαιρίνης 9-10 g/dl πριν από κάθε μετάγγιση, επιτυγχάνεται σημαντική καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, περιορισμός μέχρι εξάλειψη της γνωστής συμπτωματολογίας με κύριο χαρακτηριστικό τη βελτίωση της ανάπτυξης και την εντυπωσιακή αύξηση του προσδόκιμου της επιβίωσης (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Η μεγαλύτερη εναπόθεση σιδήρου με τις συχνές μεταγγίσεις, εξισορροπείται εν μέρει με τη μείωση της απορρόφησης του σιδήρου από το έντερο λόγω εξάλειψης της υποξίας, αλλά κυρίως με την εφαρμογή της κατάλληλης θεραπείας αποσιδήρωσης. Επειδή με επίπεδα αιμοσφαιρίνης 9-10 g/dl δεν επιτυγχάνεται πλήρης καταστολή της ενδογενούς ερυθροποίησης, όπως το διαπιστώνουμε από τον αυξημένο αριθμό ερυθροβλαστών, από ορισμένα κέντρα στη δεκαετία του 80 προτάθηκαν μεταγγίσεις με ακόμα υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (14-15 g/dl), τις αποκαλούμενες «υπερμεταγγίσεις». Η πρακτική αυτή δεν υιοθετήθηκε γενικά, παρά μόνο για ειδικές περιπτώσεις, όπως σε πάσχοντες με σοβαρά καρδιολογικά προβλήματα (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Στην ομόζυγη β- Μεσογειακή αναιμία στα περισσότερα κέντρα οι μεταγγίσεις αρχίζουν σε πολύ μικρή ηλικία, κάτω των 6 μηνών, ακόμα και με υψηλή αιμοσφαιρίνη ~ 9 g/dl, εφόσον συνυπάρχουν κλινικές εκδηλώσεις συμβατές με μείζονα β- Μεσογειακή αναιμία ή μεταγγισιοεξαρτώμενη μορφή όπως ορίζεται σήμερα. Το πλέον αποδοτικό σχήμα είναι εκείνο των συχνών μεταγγίσεων κάθε 2 με 3 εβδομάδες, με μικρό όγκο αίματος. Τα ιδανικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης δεν είναι εύκολο να καθοριστούν με ακρίβεια, ωστόσο η θεραπεία θεωρείται ικανοποιητική, αν η αιμοσφαιρίνη διατηρείται σε επίπεδα μεταξύ 9-14g/dl (Ht 27-42%) για τους ενήλικες και μεταξύ 10-13g/dl (Ht 30-39%) για τα παιδιά. Τονίζεται, ότι για την αποτελεσματικότερη καταστολή της μη αποδοτικής ερυθροποίησης, μεγαλύτερη σημασία έχουν τα αρχικά επίπεδα της αιμοσφαιρίνης πριν από τη μετάγγιση, παρά η μέση τιμή (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

5.3.4 Όγκος και διάρκεια μετάγγισης

Κατά τη διάρκεια της μετάγγισης επιβάλλεται η προσεκτική παρακολούθηση του ασθενούς, ιδιαίτερα για τα πρώτα 15 λεπτά, που είναι πιθανότερο να εκδηλωθούν σημαντικές αντιδράσεις. Ο ολικός όγκος αίματος που θα μεταγγιστεί υπολογίζεται με τον τύπο: *Επιθυμητά επίπεδα Hb (g/dl) – πραγματικά επίπεδα Hb x βάρος σώματος (kg) x 3*. Συνήθως ο όγκος κυμαίνεται μεταξύ 10-15 ml/kg βάρους σώματος συμπυκνωμένων ερυθρών με Ht περίπου 75%. Υπολογίζεται ότι 3 ml συμπυκνωμένων ερυθρών ανά kg βάρους σώματος αυξάνει την αιμοσφαιρίνη κατά 1 g/dl. Η διάρκεια μετάγγισης αυτής της ποσότητας συνήθως δεν ξεπερνάει τις 4 ώρες, με ρυθμό 4-5 ml/kg/h (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Ιδιαίτερη προσοχή χρειάζεται σε ασθενείς που διατηρούν χαμηλή αιμοσφαιρίνη για μεγάλο χρονικό διάστημα ή έχουν καρδιολογικό πρόβλημα. Ανάλογα με τη βαρύτητα της κατάστασης μπορεί να χορηγηθούν διουρητικά πριν από τη μετάγγιση. Οι ασθενείς αυτοί μεταγγίζονται σε συντομότερα χρονικά διαστήματα με μικρές ποσότητες και βραδύτερο ρυθμό (2 ml/kg/h). Σε πολύ βαριές περιπτώσεις συνιστάται η αφαιμαξομετάγγιση (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Σε μεταγγίσεις με μεγάλη χρονική διάρκεια συνιστάται να μη χρησιμοποιούνται οι συσκευές μετάγγισης περισσότερο από 6 ώρες και δεν επιτρέπεται η προσθήκη φαρμάκων στη μονάδα μετάγγισης. Η μετάγγιση πρέπει να ολοκληρώνεται μέσα στο συνιστώμενο χρόνο για να μη μειωθεί η κλινική αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

5.3.5 Είδος αίματος

Για τη θεραπευτική αντιμετώπιση της αναιμίας προτιμάται πρόσφατο αίμα ηλικίας μικρότερης των 7 ημερών γιατί έχει μεγαλύτερο χρόνο επιβίωσης, αν και ο μέγιστος χρόνος αποθήκευσης κάθε μονάδας μπορεί να διαρκέσει ανάλογα με τη σύνθεση του αντιπηκτικού και των πρόσθετων συντηρητικών που χρησιμοποιούνται. Πρέπει να τονιστεί ότι η εποχιακή έλλειψη πρόσφατου αίματος δεν πρέπει να καθυστερεί τη μετάγγιση (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

Για την προφύλαξη σοβαρών πυρετικών και αλλεργικών αντιδράσεων στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς, χρησιμοποιούνται μονάδες ερυθρών μετά από ειδική επεξεργασία, όπως:

- Συμπυκνωμένα ερυθρά

Μια μονάδα ερυθροκυττάρων περιέχει όλα τα ερυθρά της αρχικής μονάδας ολικού αίματος που λαμβάνονται μετά από φυγοκέντρηση, ενώ διατηρείται το μεγαλύτερο μέρος των λευκοκυττάρων (περίπου $2,5-4,0 \times 10^9$ κύτταρα) (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

- Ερυθρά λευκαφαιρεμένα

Προϊόν που παρασκευάζεται με απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους των λευκών και αιμοπεταλίων από παρασκεύασμα ερυθρών. Ο αριθμός των λευκών που περιέχει η μονάδα πρέπει να είναι μικρότερος από 1×10^6 κύτταρα. Η λευκαφαίρεση επιτυγχάνεται με διάφορες τεχνικές, που περιλαμβάνουν το συνδυασμό της αφαίρεσης της στιβάδας των λευκών και τη διήθηση με εργαστηριακό φίλτρο. Η χορήγηση έχει ένδειξη σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς και σε ασθενείς που έχουν αναπτύξει αντισώματα έναντι των λευκοκυττάρων και εμφανίζουν έντονες πυρετικές αντιδράσεις. Επίσης, μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εναλλακτική επιλογή αντί του αρνητικού για μεγαλοκυτταροϊό αίματος. Η λευκαφαίρεση αποτελεί πολύ καλό μέτρο αποφυγής μόλυνσης και από άλλους ενδοκυτταρικούς ιούς για τους οποίους δε γίνεται προληπτικός εργαστηριακός έλεγχος (π.χ. *Epstein Barr*) και από *Yersinia enterocolitica* (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

- Ερυθρά μετά από αφαίρεση της στιβάδας των λευκών (buffy coat removed)

Η μονάδα περιέχει μειωμένο αριθμό ερυθρών από αυτόν της αρχικής μονάδας ολικού αίματος. Η περιεκτικότητα σε λευκά είναι μικρότερη από $1,2 \times 10^9$ κύτταρα (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

- Ερυθρά σε θεραπευτικό διάλυμα με πρόσθετες ουσίες (additive solution)

Η μονάδα περιέχει όλα τα ερυθρά της αρχικής μονάδας ολικού αίματος και διατηρείται το μεγαλύτερο μέρος των λευκοκυττάρων (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

- Ερυθρά μετά από αφαίρεση της στιβάδας των λευκών, σε θεραπευτικό διάλυμα (additive solution, buffy coat removed)

Η μονάδα περιέχει μειωμένο αριθμό ερυθρών από αυτόν της αρχικής μονάδας ολικού αίματος. Η περιεκτικότητα σε λευκά είναι μικρότερη από $1,2 \times 10^9$ κύτταρα (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

- Πλυμένα ερυθρά

Προϊόν που κατασκευάζεται από ολικό αίμα με φυγοκέντρηση και απομάκρυνση του μεγαλύτερου μέρους του πλάσματος, των λευκών και των αιμοπεταλίων. Ακολουθεί πλύση των ερυθρών με φυσιολογικό ορό σε κλειστό κύκλωμα, όπου επιπλέον επιτυγχάνεται αφαίρεση της μεγαλύτερης δυνατής ποσότητας πρωτεϊνών του πλάσματος. Χρησιμοποιούνται σε ασθενείς που έχουν εμφανίσει σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις και σε πάσχοντες με έλλειψη IgA ανοσοσφαιρίνης (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

- Νεοκύτταρα

Η μετάγγιση νεαρών ερυθροκυττάρων έχει αποδειχτεί ότι περιορίζει την ετήσια μείωση της κατανάλωσης αίματος από 10 έως 35%. Το όφελος αυτό όμως, δεν αντισταθμίζεται από την αύξηση του κόστους κατά 100% και κυρίως από τον κίνδυνο της έκθεσης των ασθενών σε μεγαλύτερο αριθμό δοτών, με συνέπεια την αύξηση του κινδύνου από μεταδιδόμενες νόσους και ανάπτυξης αλλοαντισωμάτων (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

- Κατεψυγμένα ερυθρά σπάνιων ομάδων

Χρησιμοποιούνται για ασθενείς με σπάνιο ερυθροκυτταρικό φαινότυπο (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

- Ακτινοβολημένα ερυθρά

Με την ακτινοβόληση αδρανοποιούνται τα λεμφοκύτταρα του δότη, προκειμένου να αποφευχθεί ο κίνδυνος αντίδρασης μοσχεύματος κατά ξενιστή σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς, ή για μονάδες που προέρχονται από συγγενείς πρώτου βαθμού (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

- CMV αρνητικές μονάδες

Χρησιμοποιήθηκαν σε ασθενείς που θα υποβάλλονταν σε μεταμόσχευση μυελού των οστών. Σήμερα η δυνατότητα της πολύ υψηλού βαθμού λευκαφαίρεσης καθιστά τον κίνδυνο CMV λοίμωξης μηδαμινό (Λαδής & Γραφάκος, 2011).

5.3.6 Ασφάλεια μεταγγιζόμενου αίματος

Το βασικό μέλημα του νοσηλευτικού προσωπικού είναι η χορήγηση συμβατού, ελεγμένου και σωστά διατηρημένου αίματος στους ασθενείς. Με την σοβαρή και υπεύθυνη εργασία αποφεύγονται ανεπιθύμητα αποτελέσματα που μπορούν να προκύψουν από μη συμβατή μετάγγιση αίματος, καθώς και από μετάγγιση αίματος μολυσμένου, μη ελεγμένου ή κακώς συντηρημένου. Οι βασικές διαδικασίες οι οποίες εκτελούνται είναι ο καθορισμός της ομάδας αίματος του δότη και δέκτη για τα αντιγονικά συστήματα ABO και Rhesus καθώς και η διασταύρωση αίματος μεταξύ δότη και δέκτη (Γερασιωτάκη και συν., 2001).

Το αίμα (και τα παράγωγά του) που προέρχεται από την αιμοδοσία, φυλάσσεται στην τράπεζα αίματος σε ειδικούς ασκούς που περιέχουν ειδικά αντιπηκτικά-συντηρητικά διαλύματα και διατηρούνται σε ψύξη με καθορισμένες ειδικές θερμοκρασίες συντήρησης. Οι παραπάνω συνθήκες είναι απαραίτητες για να διατηρείται το αίμα σε καλή κατάσταση και να είναι δυνατή η χορήγησή του για μεγάλο διάστημα μετά από τη λήψη του από τον δότη. Σε κάθε μονάδα αίματος που φυλάσσεται στην αιμοδοσία, είναι απαραίτητο σύμφωνα με την Ελληνική νομοθεσία, να αναγράφεται σε ειδική σήμανση (ετικέτα), η ομάδα αίματος (ABO) και το Rhesus, καθώς και η ημερομηνία λήξης του αίματος. Κάθε αίμα που βρίσκεται στην τράπεζα αίματος έχει ελεγχθεί για HIV, σύφιλη (VDRL), ηπατίτιδα Β (HbsAg) και ηπατίτιδα C (αντι- HCV) (Γερασιωτάκη και συν., 2001).

Το νοσηλευτικό προσωπικό οφείλει να χειρίζεται τις φιάλες αίματος χρησιμοποιώντας κάθε κανόνα αντισηψίας, να μεριμνά για τη σωστή συντήρηση, ψύξη και απόψυξη του αίματος, να ελέγχει τις ειδικές σημάνσεις στους ασκούς αίματος προς αποφυγή λαθών και να ακολουθεί ακριβώς τη διαδικασία για τη μετάγγιση (Γερασιωτάκη και συν., 2001).

Πολύ σημαντικό ρόλο για την ασφάλεια του μεταγγιζόμενου αίματος αποτελεί η σωστή επιλογή των αιμοδοτών βάσει ιατρικών κριτηρίων. Οι αιμοδότες πρέπει να είναι υγιείς και ηλικίας 18-65 ετών. Κατά τη λήψη ιστορικού ο αιμοδότης συμπληρώνει το δελτίο και καλείται να απαντήσει σε ερωτήσεις για τυχόν ασθένειες, χειρουργικές επεμβάσεις, μεταδοτικά νοσήματα (ηπατίτιδα, κ.ά.) για ταξίδια του σε περιοχές όπου ενδημούν

μεταδοτικά νοσήματα. Υπάρχει ειδικό ερωτηματολόγιο που αφορά τον αυτοαποκλεισμό του αιμοδότη. Γίνεται ενημέρωση των αιμοδοτών για τον τρόπο μετάδοσης των λοιμωδών νοσημάτων, ανάγνωση και υπογραφή του ειδικού ερωτηματολογίου της Αιμοδοσίας. Η καλή επικοινωνία μεταξύ του αιμοδότη και του προσωπικού της Αιμοδοσίας διατηρεί τη σχέση εμπιστοσύνης και διασφαλίζει την καλή ποιότητα του αίματος που παρέχεται στους ασθενείς (Σταυριανόπουλος, 2012).

Υποχρέωση όλων των νοσηλευτών αποτελεί η σωστή διαδικασία φλεβοκέντησης προς αποφυγή μικροβιαμίας και αιμόλυσης του ασκού αίματος. Η εισαγωγή στην αιμοληψία ασκών αίματος με συνοδό (για την συλλογή των πρώτων 30 ml που θα χρησιμοποιηθούν για τον εργαστηριακό έλεγχο του δότη) βελτίωσε ακόμα περισσότερο την ασφάλεια μετάδοσης μικροβίων (π.χ. *staphylococcus epidermidis* κ.α.) με την μετάγγιση (Σταυριανόπουλος, 2012).

Πριν από την διάθεση του αίματος από την αιμοδοσία στην κλινική, πρέπει να γίνεται σχολαστικός έλεγχος των στοιχείων του παραπεμπτικού παραλαβής της κλινικής με τα στοιχεία που αναγράφονται στον ασκό αίματος και παραγώγων (ονοματεπώνυμο ασθενούς, ομάδα-Rh, ημερομηνία λήξης, ορολογικός έλεγχος, υπογραφή εκτελέσαντος) (Σταυριανόπουλος, 2012).

5.3.7 Διαδικασία πριν τη μετάγγιση

Η ακριβής αναγνώριση του αίματος του δότη και του λήπτη είναι από τα πιο σημαντικά σημεία που διασφαλίζουν την ασφάλεια των μεταγγίσεων. Οι περισσότερες θανατηφόρες αιμολυτικές αντιδράσεις συμβαίνουν, διότι ABO-ασύμβατο αίμα έχει χορηγηθεί. Αυτή η φάση της διαδικασίας υπόκειται σε λάθη και αυτά θα πρέπει να αποφευχθούν. Αυτό επιτυγχάνεται με την αυστηρή τήρηση μιας προκαθορισμένης σειράς ενεργειών. Το προσωπικό της Αιμοδοσίας αλλά και ο παραλαμβάνων την μονάδα αίματος που είναι υπεύθυνος για την Αιμοδοσία, θα πρέπει να ακολουθήσει τις εξής διαδικασίες πριν τη χορήγηση του αίματος:

1. Έντυπο δελτίο αίτησης αίματος
2. Δείγμα αίματος ασθενούς (δέκτη)
3. Ομάδα αίματος ασθενούς
4. Επιλογή αίματος για μετάγγιση
5. Διασταύρωση (Γερανωτάκη και συν., 2001).

Το έντυπο δελτίο αίτησης αίματος είναι το έντυπο που αποστέλλεται από τον θεράποντα γιατρό, το οποίο αιτείται από την τράπεζα αίματος τη χορήγηση αίματος ή παραγώγων του. Η σύνταξη του εντύπου αυτού και η αποστολή του στο τμήμα είναι απαραίτητη προκειμένου να ακολουθήσει ο έλεγχος συμβατότητας αίματος για κάθε ασθενή. Στο δελτίο αναγράφονται:

- Το όνομα, το επώνυμο, το πατρώνυμο και η ηλικία του ασθενούς.
- Η κλινική και το τμήμα που νοσηλεύεται ο ασθενής.
- Η διάγνωση-ασθένεια από την οποία πάσχει ο ασθενής.
- Η ημερομηνία και ώρα σύνταξης του δελτίου.
- Το ιστορικό του ασθενή εάν έχει μεταγγιστεί στο παρελθόν και τυχόν αντιδράσεις.
- Ο αριθμός των μονάδων αίματος και των παραγώγων που ζητούνται.
- Ο επιθυμητός χρόνος μετάγγισης και ο βαθμός του επείγοντος.
- Το ονοματεπώνυμο του αιτούντος θεράποντος ιατρού και η υπογραφή του (Γερανωτάκη και συν., 2001).

Μαζί με το έντυπο δελτίο αίτησης αίματος αποστέλλεται στην αιμοδοσία ποσότητα 5 cm^3 αίματος του ασθενή σε σωληνάριο χωρίς συντηρητικά. Σε ετικέτα πάνω στο σωληνάριο αναγράφονται το ονοματεπώνυμο, το πατρώνυμο και η κλινική που νοσηλεύεται ο ασθενής, καθώς και η ημερομηνία αιμοληψίας του δείγματος. Στο δείγμα αίματος του ασθενούς που αποστέλλεται, γίνεται προσδιορισμός της ομάδας αίματος για τα συστήματα ABO και Rhesus. Σε ειδικές περιπτώσεις, όπως πολυμεταγγιζόμενα άτομα, άτομα στα οποία έχουν προηγηθεί αντιδράσεις από μετάγγιση, έγκυες γυναίκες, γίνεται προσδιορισμός αντιγόνων και άλλων συστημάτων και ιδίως των Rhesus E, e, C, c και Kell (Γερανωτάκη και συν., 2001).

Γίνεται προσπάθεια να επιλεγεί από την τράπεζα, αίμα που να είναι της ίδιας ομάδας ABO και Rhesus με το αίμα του ασθενούς που πρόκειται να μεταγγιστεί. Εάν στην τράπεζα δεν υπάρχει τέτοιο αίμα και η μετάγγιση δεν είναι επείγουσα, γίνεται προσπάθεια να ανευρεθεί από άλλη τράπεζα αίματος. Εάν η προσπάθεια είναι ανεπιτυχής, τότε μπορεί να χορηγηθεί αίμα διαφορετικής ομάδας, βάση πάντα του συστήματος ABO. Για παράδειγμα, ασθενής με ομάδα A πρέπει να μεταγγιστεί με αντίστοιχο αίμα ομάδας A ή σαν δεύτερη επιλογή με αίμα ομάδας αίματος O. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι με τη χορήγηση στον μεταγγιζόμενο αίματος ομάδας ίδιας με τη δική του, μειώνεται η πιθανότητα ανεπιθύμητων

αντιδράσεων και αυξάνεται ο χρόνος επιβίωσης των ερυθροκυττάρων του μεταγγιζόμενου αίματος στον οργανισμό του ασθενή (Γερανιωτάκη και συν., 2001).

Αφού έχει επιλεγεί το αίμα ακολουθεί η διασταύρωση του αίματος του δέκτη με εκείνον του δότη. Η διασταύρωση έχει σκοπό την ανίχνευση πριν τη μετάγγιση αντισωμάτων στον ασθενή που πιθανόν θα κατέστρεφαν τα ερυθρά του δότη μετά τη μετάγγιση. Εάν από τον έλεγχο με διασταύρωση αποκαλυφθούν αντισώματα τα οποία θα κατέστρεφαν τα ερυθρά του δότη, τότε το αίμα απορρίπτεται για τη συγκεκριμένη μετάγγιση και ακολουθεί διασταύρωση για άλλη μονάδα αίματος. Πρέπει να σημειωθεί, ότι με τη διαδικασία της διασταύρωσης δεν μπορεί πάντα να εξασφαλιστεί η φυσιολογική επιβίωση των ερυθροκυττάρων που θα μεταγγιστούν στον δέκτη και ούτε να προληφθεί η ανοσοποίησή του, διότι δεν είναι δυνατή η διασταύρωση για όλα τα αντισώματα που μπορεί να υπάρχουν στον ορό του δέκτη, ούτε να προβλεφθεί η απάντησή του απέναντι στα αντιγόνα των ερυθρών του δότη που είναι ξένα προς αυτόν (Γερανιωτάκη και συν., 2001).

5.3.8 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 (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

5.4 Αντιδράσεις κατά τη μετάγγιση αίματος

Ως αντίδραση μετά τη μετάγγιση ορίζεται η ανεπιθύμητη αντίδραση που παρατηρείται μετά από τη μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του. Η συχνότητά τους υπολογίζεται στο 2-5% όλων των μεταγγίσεων και η πλειοψηφία τους εκδηλώνεται με ήπια μορφή (Γκιρτοβίτης, 2012).

Οι αντιδράσεις από μετάγγιση διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

1. Άμεσες, οι οποίες μπορούν να παρουσιαστούν κατά τη διάρκεια της μετάγγισης, σε λίγα λεπτά ή και σε ώρες μετά το τέλος της. Ανάλογα με τα αίτια και το μηχανισμό που τις προκαλούν διαιρούνται σε άνοσες και μη άνοσες αντιδράσεις (Αθανάτου, 2007).

Στις άνοσες αντιδράσεις ανήκουν οι αιμολυτικές, οι πυρετικές, οι αλλεργικές ή αναφυλακτικές και το σύνδρομο TRALI. Στις μη άνοσες ανήκουν το μολυσμένο αίμα, η εμβολή αέρα, η κυκλοφορική υπερφόρτωση. Οι άνοσες οφείλονται σε αντίδραση των αντισωμάτων που υπάρχουν στον λήπτη έναντι των αντιγόνων του δότη. Τα αντισώματα αυτά, ο οργανισμός του λήπτη τα αναγνωρίζει ως ξένα σώματα και προσπαθεί να τα καταστρέψει (Αθανάτου, 2007· Γκιρτοβίτης, 2012).

2. Έμμεσες, οι οποίες μπορούν να εμφανιστούν μετά από 24 ώρες, έως και μήνες, μετά το πέρας της μετάγγισης (Γκιρτοβίτης, 2012).

Διακρίνονται και αυτές σε άνοσες, που οφείλονται σε αντίδραση αντισωμάτων-αντιγόνων και εκδηλώνονται καθυστερημένα και σε μη άνοσες. Στις άνοσες αντιδράσεις ανήκουν οι αιμολυτικές, η πορφύρα, η αντίδραση ξενιστού-μοσχεύματος, η αλλοανοσοποίηση. Στις μη άνοσες ανήκουν η μετάδοση νοσημάτων (ιογενή, βακτηριακά, παρασιτικά), η υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο και η υπερκαλιαιμία-υπασβεστιαίμια (Αθανάτου, 2007· Γκιρτοβίτης, 2012).

Άμεσες αντιδράσεις

α) Άνοσες:

- Αιμολυτική αντίδραση

Αποτελεί μια βαριά, δυνητικώς θανατηφόρα αντίδραση, η οποία προκαλείται κατά κανόνα από μετάγγιση ασύμβατων στο σύστημα ABO ερυθρών αιμοσφαιρίων. Προκαλείται από την αντίδραση αντι- A ή αντι- B αντισωμάτων του δέκτη με τα αντίστοιχα αντιγόνα των μεταγγισμένων ερυθρών. Τα αντισώματα (IgM) ενεργοποιούν το πλήρες σύστημα του συμπληρώματος στη μεμβράνη των ερυθρών αιμοσφαιρίων, γεγονός που οδηγεί σε ταχεία ενδαγγειακή αιμόλυση. Προκαλείται επίσης από αίμα αιμολυμένο από κακή διατήρηση, θέρμανση, κατάψυξη, περασμένη ημερομηνία λήξης (Αθανάτου, 2007· Γκιρτοβίτης, 2012).

Η οξεία αιμολυτική αντίδραση αποτελεί επείγουσα κατάσταση και ορισμένες φορές αρκούν μόλις 10-15 ml ερυθρών αιμοσφαιρίων για να προκληθεί. Εμφανίζονται πυρετός με ή χωρίς ρίγη λόγω κυτταροκινών που παράγονται από τα μονοπύρηννα κύτταρα κατά τη φύλαξη του αίματος (45%), οπισθοστερνικός πόνος (15%), πόνος στην οσφύ ή κοιλιακό άλγος, θωρακικό άλγος, ταχυκαρδία, ταχύπνοια, υπόταση (15%), δύσπνοια, ναυτία, έμετοι, διάρροια, αδυναμία-καταβολή, πτώση αρτηριακής πίεσης, καύσος στο σημείο παρακέντησης. Σε περιπτώσεις που η αιμολυτική αναιμία οφείλεται σε IgM αντίσωμα, συχνά παρατηρείται διαταραχή της πήξης. Επίσης εμφανίζονται σκουρόχρωμα ούρα, λευκωματουρία, αιματουρία,

αιμοσφαιρινουρία (2-5%), σημεία οξείας νεφρικής ανεπάρκειας όπως ολιγουρία, ανουρία. Τέλος, εμφανίζονται αιμορραγικές εκδηλώσεις, ΔΕΠ, καταπληξία, καρδιακή ανακοπή και θάνατος (Αθανάτου, 2007· Γκιρτοβίτης, 2012).

Εργαστηριακά ευρήματα: αιμοσφαιριναιμία, αιμοσφαιρινουρία, ελάττωση αιποσφαιρινών, υπερχολερυθριναιμία, αύξηση της LDH, πτώση της αιμοσφαιρίνης (Γκιρτοβίτης, 2012).

Η βαρύτητα της κλινικής συμπτωματολογίας στην αιμολυτική αντίδραση εξαρτάται από την ποσότητα του μεταγγισθέντος αίματος, την ειδικότητα του αντιγόνου, τον τύπο του αντισώματος (IgG, IgM), το θερμοκικό εύρος αντίδρασης του αντισώματος, την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και τη γενική κλινική κατάσταση του ασθενούς. Σε ασθενή που είναι υπό αναισθησία, η αναγνώριση αιμολυτικής αντίδρασης είναι δύσκολη και στηρίζεται στην αιμορραγία σε θέσεις φλεβοκέντησης, την πτώση της πίεσης παρά τη χορήγηση επαρκούς ποσότητας υγρών, την αύξηση θερμοκρασίας και την αιμοσφαιρινουρία (Μοσχίδης, 2009).

Οι αιμολυτικές αντιδράσεις που οφείλονται σε αντισώματα του συστήματος Rhesus δεν είναι τόσο σοβαρές γιατί η αιμόλυση είναι κυρίως εξωαγγειακή. Τα αντισώματα του συστήματος Kidd παρ' όλο που ενεργοποιούν το συμπλήρωμα και προκαλούν ενδαγγειακή αιμόλυση, σπάνια προκαλούν θανατηφόρες αντιδράσεις (Μοσχίδης, 2009).

Η εξωαγγειακή αιμόλυση προκαλείται συχνότερα από αντισώματα του συστήματος Rhesus, αλλά και μερικά άλλα αντισώματα και ιδιαίτερα των Kell, Duffy, Kidd συστημάτων, είναι μεταξύ των παραγόντων που ενοχοποιούνται. Οι κλινικές εκδηλώσεις είναι συνήθως ηπιότερες, συνιστάμενες σε κακοδιαθεσία και πυρετό. Καταπληξία και νεφρικές επιπλοκές σπάνια παρατηρούνται. Μερικοί ασθενείς εμφανίζουν όψιμες αντιδράσεις στις οποίες τα μεταγγιζόμενα ερυθροκύτταρα αρχικά έχουν φυσιολογική επιβίωση, αλλά περίπου μια εβδομάδα αργότερα αυτά καταστρέφονται ταχέως στο δικτυοενδοθηλιακό σύστημα. Τέτοιες όψιμες αντιδράσεις οφείλονται συχνά σε αναμνηστική αύξηση αντισωμάτων, που προηγουμένως διεγέρθηκαν με μετάγγιση ή κύηση. Σπάνια ασθενείς βρίσκονται να έχουν κατεστραμμένα όλα τα μεταγγισθέντα ερυθροκύτταρα χωρίς να υπάρχουν ανιχνεύσιμα αντισώματα (Μοσχίδης, 2009).

Η πρόληψη επιτυγχάνεται με: α) έλεγχο της ημερομηνίας λήξης, β) έλεγχο συμβατότητας, γ) σωστή διατήρηση του αίματος, δ) αργό ρυθμό αρχικά και στενή παρακολούθηση του ασθενή, ε) άσηπτη τεχνική στην αιμοληψία και τη χορήγηση του αίματος (Αθανάτου, 2007).

- Αντίδραση από πυρετογόνες ουσίες

Πυρετική αντίδραση χαρακτηρίζεται η αύξηση της θερμοκρασίας κατά 1°C τουλάχιστον, στη διάρκεια της μετάγγισης ή αμέσως μετά (κατά άλλους και εντός 8 ωρών), η οποία δεν μπορεί να αποδοθεί σε άλλη αιτία. Αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή των μεταγγίσεων (1:200). Είναι ελαφρύτερη από την αιμολυτική αντίδραση και προκαλείται από την παρουσία πυρετογόνων ουσιών που είναι προϊόντα μικροοργανισμών του αντιπηκτικού ή της συσκευής και από παρουσία μικροβίων από κακή ή πλημμελή αποστείρωση. Επίσης, οφείλεται στην παρουσία αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων στο πλάσμα του ασθενούς, που αντιδρούν με αντιγόνα των μονοκυττάρων, λεμφοκυττάρων, των κοκκιοκυττάρων του δότη και των αιμοπεταλίων. Η αντίδραση αντιγόνου-αντισώματος ενεργοποιεί το συμπλήρωμα και οδηγεί σε έκλυση κυτταροκινών, που προκαλούν τη συμπτωματολογία (Αθανάτου, 2007· Μοσχίδης, 2009).

Η αντίδραση από πυρετογόνες ουσίες είναι συχνότερη σε πολυμεταγγιζόμενους και σε πολύτοκες επειδή έχουν αναπτύξει αντιλευκοκυτταρικά αντισώματα. Ωστόσο, οι αντιδράσεις αυτές δε σχετίζονται πάντα με τη παρουσία αντιλευκοκυτταρικών αντισωμάτων και πρόσφατα έχουν αποδοθεί στην παρουσία κυτταροκινών στο πλάσμα του μεταγγιζόμενου παραγωγού. Οι κυτταροκίνες αυτές απελευθερώνονται από τα λευκοκύτταρα που περιέχει το παράγωγο κατά την αποθήκευσή του. Αυτό παρατηρείται κυρίως στα συμπυκνωμένα αιμοπετάλια τα οποία μετά την 3^η μέρα αποθήκευσης εμφανίζουν υψηλά επίπεδα IL-1 και TEN-a. Τα ευρήματα αυτά, οδήγησαν στη χρήση φίλτρων για μείωση του περιεχομένου του παραγωγού σε λευκοκύτταρα (Μοσχίδης, 2009).

Η αντίδραση από πυρετογόνες ουσίες σπάνια είναι επικίνδυνη αλλά μπορεί να προκαλέσει προβλήματα σε ηλικιωμένους ή σε ασθενείς με καρδιοαναπνευστικά προβλήματα. Η βαρύτητά της εξαρτάται από την ταχύτητα της μετάγγισης, την ποσότητα των λευκών και τον χρόνο αποθήκευσης της μονάδας (Γκιρτοβίτης, 2012).

Η αντίδραση εκτός του πυρετού (αιφνίδιος $\geq 38^{\circ}\text{C}$) μπορεί να συνοδεύεται από ρίγη, ναυτία, έμετο ή κεφαλαλγία, ερυθρότητα προσώπου και ταχυκαρδία. Επειδή τα συμπτώματα αυτά μπορεί να αποτελούν προοίμιο αιμολυτικής αντίδρασης ή ένδειξη μικροβιακής μόλυνσης της μονάδας αίματος, επιβάλλεται η διακοπή της μετάγγισης και ο άμεσος εργαστηριακός έλεγχος από τη αιμοδοσία. Επίσης πρέπει να γίνει αποκλεισμός άλλων αιτιών πυρετού (Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

Πρόληψη: α) άσηπτη τεχνική κατά την αιμοληψία και τη μετάγγιση, β) σωστή διατήρηση του αίματος, γ) αργή χορήγηση του αίματος, δ) προφυλακτική χορήγηση αντιπυρετικών-κορτικοστεροειδών, ε) χορήγηση λευκαφαιρεμένων ερυθρών και αιμοπεταλίων αφαίρεσης, στ) στενή παρακολούθηση του ασθενούς κατά την μετάγγιση και έγκαιρη αναγνώριση των συμπτωμάτων και την αντιμετώπισή τους (Αθανάτου, 2007· Γκιρτοβίτης, 2012).

- Αλλεργική αντίδραση ή αναφυλακτική αντίδραση

Η μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του αίματος μπορεί να προκαλέσει στον λήπτη αλλεργική αντίδραση που μπορεί να φτάσει μέχρι την αναφυλακτική. Οι ελαφρές αλλεργικές αντιδράσεις αποδίδονται σε αντισώματα στο πλάσμα του ασθενή, έναντι αντιγόνων των πρωτεϊνών του πλάσματος ή και άλλων ουσιών στην κυκλοφορία του δότη (τροφές, φάρμακα). Παρατηρούνται σε 1-3% των ασθενών μέσα σε 15-20 λεπτά από την έναρξη της μετάγγισης παραγώγου που περιέχει πλάσμα. Κνησμός, εξάνθημα, ερυθρότητα προσώπου και πυρετός χαρακτηρίζουν τις αλλεργικές αντιδράσεις. Σπανιότερα παίρνουν τη μορφή αναφυλακτικής αντίδρασης (Μοσχίδης, 2009).

Επίσης, μπορεί να μεταβιβαστούν από τον αιμοδότη στον άρρωστο παροδικές αλλεργίες. Για παράδειγμα, αν ένας αιμοδότης είναι αλλεργικός στα ψάρια και η αλλεργία του δρα με την παρουσία ενός αντι-ψαρικού αντισώματος μέσα στο πλάσμα του, τότε μπορεί να συμβεί ο αιμολήπτης να υποστεί μια παροδική αλλεργία σχετικά με ψάρι, που θα διαρκέσει όσον καιρό το μεταγγιζόμενο αντίσωμα επιζεί μέσα του (Μοσχίδης, 2009).

Η αναφυλακτική αντίδραση αντίθετα, αποτελεί μια σπάνια αλλά επικίνδυνη για τη ζωή αντίδραση. Αναφυλακτικές αντιδράσεις παρατηρούνται σε ασθενείς που στερούνται ανοσοσφαιρίνης IgA και έχουν ευαισθητοποιηθεί από προηγούμενη μετάγγιση ή εγκυμοσύνη. Επίσης, ασθενείς με συγγενή IgA ανεπάρκεια, αναπτύσσουν αντι-IgA και σε επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις ο κίνδυνος να παρουσιάσουν αναφυλακτική αντίδραση είναι υψηλός. Οι αντιδράσεις αυτές είναι δραματικές με αιφνίδια έναρξη και χαρακτηρίζονται από αγγειοίδημα, οίδημα λάρυγγα, κοιλιακό άλγος, ναυτία, εμέτους, διάρροια, βρογχόσπασμο, δύσπνοια, πτώση αρτηριακής πίεσης, καταπληξία και θάνατο και εμφανίζονται αμέσως μετά τη χορήγηση ακόμη και λίγων ml πλάσματος (Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

Σχετικά με την πρόληψη, ο νοσηλευτής πρέπει να βεβαιωθεί πριν τη μετάγγιση ότι ο ασθενής δεν είναι αλλεργικός. Αν είναι, σημειώνεται στο δελτίο νοσηλείας και ενημερώνει τον γιατρό για το αν προγραμματιστεί μετάγγιση με πλυμένα ερυθρά. Προληπτικά χορηγούνται αντιϊσταμινικά. Εάν ο ασθενής έχει ιστορικό αναφυλακτικής αντίδρασης, εκτός

από τα προηγούμενα μέτρα προφύλαξης χορηγείται αίμα από δότη με έλλειψη IgA και εάν είναι εφικτό, χορηγούνται αυτόλογα προϊόντα αίματος (Dewit, 2009).

- Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα-σύνδρομο TRALI (Transfusion Related Acute Lunge Injury).

Οι αντιδράσεις αυτές περιγράφονται με τους όρους «non-cardio-genic pulmonary edema (NCPE)» ή «Transfusion Related Acute Lunge Injury (TRALI)» και παρουσιάζουν κλινική εικόνα παρόμοια με το σύνδρομο οξείας αναπνευστικής ανεπάρκειας (ARDS). Χαρακτηρίζεται και ως σύνδρομο οξείας βλάβης των πνευμόνων από μετάγγιση. Η συχνότητα του συνδρόμου είναι για συμπυκνωμένα ερυθρά 1:5000, για FFP 1:2000 και για PLT 1:400. Η αντίδραση αρχίζει μέσα σε 4 ώρες από τη μετάγγιση και κλινικά χαρακτηρίζεται από αιφνίδια έναρξη δύσπνοιας και ταχύπνοιας, κυάνωση, ταχυκαρδία, υποξαιμία, μη παραγωγικό βήχα, πυρετό, πτώση αρτηριακής πίεσης, διάχυτες διηθήσεις στους πνεύμονες χωρίς διάταση πνευμονικών αγγείων ή καρδιομεγαλία (Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

Εργαστηριακά εμφανίζεται ουδετεροπενία, η οποία είναι πρόσκαιρη και οφείλεται σε μαζικό εγκλωβισμό αυτών στην πνευμονική κυκλοφορία. Επίσης, χαρακτηριστικό εύρημα είναι η ακτινολογική εικόνα με αμφοτερόπλευρες πνευμονικές διηθήσεις (Γκιρτοβίτης, 2012).

Οφείλεται σε αντισώματα του δότη (κυρίως πρόκειται για πολύτοκες γυναίκες ή πολυμεταγγιζόμενους), τα οποία μεταφέρονται με τη μετάγγιση και αντιδρούν με ειδικά ουδετεροφιλικά αντιγόνα (Human neutrophil antigens-HNAs) ή με λευκοκυτταρικά αντιγόνα (Human leukocyte antigens-HLAs) του δέκτη, με αποτέλεσμα την ενεργοποίηση του συμπληρώματος και το σχηματισμό συσσωρευμάτων που προκαλούν βλάβες στο ενδοθήλιο των τριχοειδών του πνεύμονα και αυξημένη διαπερατότητα. Το αποτέλεσμα είναι να δημιουργηθεί κυνελιδικό οίδημα. Ακόμη, η απελευθέρωση αναφυλαξοτοξινών όπως C3_a και C5_a, μπορεί να προκαλέσει την απελευθέρωση αγγειοκινητικών ουσιών (σεροτονίνη, ισταμίνη), οδηγώντας σε συσσώρευση λευκών στα τριχοειδή του πνεύμονα. Συγχρόνως, μπορούν να απελευθερωθούν πρωτεάσες και ρίζες οξυγόνου, που οδηγούν σε βλάβες του ενδοθηλίου. Η επιβεβαίωση της αντίδρασης TRALI γίνεται με την ανίχνευση αντι- HLA ή αντικοκκιοκυτταρικών αντισωμάτων στον δότη ή τον ασθενή (Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

Η θνητότητα από το σύνδρομο αυτό αγγίζει το 6-9%, αποτελώντας την τρίτη αιτία θανάτου των επιπλοκών μετάγγισης ακολουθούμενη από την ασύμβατη μετάγγιση (50%) και τη βακτηριδιακή σήψη (20%) (Γκιρτοβίτης, 2012).

Πρόληψη: α) αποκλεισμός δοτών που έχουν προκαλέσει το σύνδρομο, β) μη παραγωγή παραγώγων από πολύτοκες γυναίκες, γ) αποκλεισμός πολύτοκων γυναικών από δότες PLT, δ) έλεγχος όλων των αιμοδοτών για αντιγόνα, ε) μετάγγιση μόνο σε απόλυτη ένδειξη (Γκιρτοβίτης, 2012).



Εικόνα 19. Ακτινογραφία θώρακος ασθενούς κατά την εκδήλωση του ARDS. Αναγνωρίζονται αμφοτερόπλευρα κυψελιδικά διηθήματα (Πηγή: Γεωργόπουλος και συν., 2004).

β) Μη άνοσες

- Υπερφόρτωση της κυκλοφορίας

Η μετάγγιση ερυθρών ή πλάσματος προκαλεί σε όλους τους ασθενείς (εκτός αν πρόκειται για ασθενείς με ενεργό αιμορραγία ή αφυδατωμένους) παροδική αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος και της αρτηριακής πίεσης. Αυτό μπορεί να προκαλέσει κυκλοφορική επιβάρυνση και οξύ πνευμονικό οίδημα, κυρίως σε ασθενείς με καρδιακή ή νεφρική ανεπάρκεια ή όταν μεγάλη ποσότητα αίματος χορηγηθεί σε μικρό διάστημα (Γκιρτοβίτης, 2012).

Παρατηρείται εντός ωρών μετά τη μετάγγιση και εκδηλώνεται με αύξηση αρτηριακής πίεσης, διάταση φλεβών τραχήλου, δύσπνοια, ορθόπνοια, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, κυάνωση, βήχα (παραγωγικός), ανησυχία, δυσφορία, πνευμονική συμφόρηση. Ο παθογενετικός μηχανισμός συνίσταται σε αύξηση της κεντρικής φλεβικής πίεσης, αύξηση του όγκου αίματος στην πνευμονική κυκλοφορία και μείωση της ενδοτικότητας των πνευμόνων με

αποτέλεσμα πνευμονικό οίδημα. Ασθενείς με σοβαρή αναιμία είναι πιο επιρρεπείς λόγω της ήδη εγκατεστημένης ταχυκαρδίας (Dewit, 2009· Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

Για την πρόληψη της υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας, καλό είναι να χορηγούνται διουρητικά με την έναρξη της μετάγγισης. Η μετάγγιση να χορηγείται σε αργό ρυθμό, όχι πάνω από 2 μονάδες συμπυκνωμένων ερυθρών το 24ωρο. Οι ασθενείς να παρακολουθούνται στενά και να μη μεταγγίζονται οι ασθενείς αυτοί κατά τη διάρκεια της νύχτας. Να έχει γίνει η σωστή ενημέρωση όσον αφορά την κατάσταση του ασθενούς π.χ. πρόβλημα με κυκλοφορικό σύστημα (Γκιρτοβίτης, 2012).

- Βακτηριακή επιμόλυνση-σήψη από μολυσμένο αίμα

Η επιμόλυνση του αποθηκευμένου αίματος στις μέρες μας είναι αρκετά σπάνια, διότι η χρήση πλαστικών ασκών μιας χρήσεως και κλειστών συστημάτων έχει μειώσει σημαντικά την πιθανότητα της σηψαιμίας μετά τη μετάγγιση. Όμως η θνητότητά της είναι αρκετά υψηλή. Η θανατηφόρα λοίμωξη με ερυθρά αιμοσφαίρια έχει συχνότητα 1:500.000 και με αιμοπετάλια 1:50.000 (Γκιρτοβίτης, 2012).

Τα μικρόβια που ευθύνονται για τη βακτηριακή επιμόλυνση είναι κυρίως τα gram θετικά μικρόβια της φυσιολογικής χλωρίδας του δέρματος, όπως *staphylococcus aureus*, *staphylococcus epidermidis*, *streptococcus pneumoniae*, *streptococcus viridians* κ.α. αλλά και τα gram αρνητικά από παροδική βακτηριαιμία, όπως *Yersinia enterocolitica* στο 60% των περιπτώσεων (στο 70% των περιπτώσεων έχει θανατηφόρα κατάληξη), *E. Coli*, *pseudomonas*, *enterobacter* κ.α. Η *Yersinia* προκαλεί συνήθως ήπιες αυτοϊώμενες γαστρεντερίτιδες με συμπτώματα όπως ναυτία, έμετο, υδαρείς και αιματηρές διάρροιες, πυρετό. Αναπτύσσεται στους 24°C αλλά πολλαπλασιάζεται και στους 4°C. Είναι σιδηρόφιλο μικρόβιο και χρησιμοποιεί ως πηγή ενέργειας τα κιτρικά. Το μικρόβιο μετά την επιμόλυνση του ασκού, αναπτύσσεται και πολλαπλασιάζεται μετά από μια «φάση ηρεμίας» 10-20 ημερών (Γκιρτοβίτης, 2012).

Η μόλυνση των ασκών συλλογής μπορεί να συμβεί:

- 1- Από το χέρι του αιμοδότη. Σε αυτήν οφείλεται το 80% των επιμολύνσεων λόγω ανεπαρκούς αποστείρωσης.
- 2- Από βακτηριαιμία του δότη. Στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων βακτηριαιμίας υπάρχουν συμπτώματα και ως εκ τούτου αποκλείονται. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις όπου οι δότες μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί, όπως σε ήπια

υποκλινική λοίμωξη, κατά την ανάρρωση από μια μικροβιακή λοίμωξη ή από παροδική βακτηριαιμία (οδοντιατρικές πράξεις).

- 3- Από μη κατάλληλες συνθήκες αποθήκευσης ή μεταφοράς.
- 4- Κατά τη διαδικασία επεξεργασίας του αίματος και των παραγώγων του (βλάβη ασκών, διαδικασία άσηπτης συγκόλλησης ασκών) (Γκιρτοβίτης, 2012).

Η κλινική εικόνα μπορεί να είναι δραματική. Εμφανίζονται: υψηλός πυρετός $>39^{\circ}\text{C}$ ή αύξηση κατά 2°C κατά τη μετάγγιση με ρίγος, ταχυκαρδία, κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετοι, διάρροια, νεφρική ανεπάρκεια λόγω ενδοτοξινών, διάχυτη ενδαγγειακή πήξη (ΔΕΠ), σοβαρή υπόταση, σηπτική καταπληξία, θάνατος. Είναι γεγονός, ότι η κλινική εικόνα που θα αναπτυχτεί εξαρτάται από τη γενική κατάσταση του ασθενούς, το μικροβιακό φορτίο, τη λήψη αντιβίωσης, το υποκείμενο νόσημα, την τοξικότητα του μικροβίου κ.λπ. (Γκιρτοβίτης, 2012).

Πρόληψη:

- ✓ Σωστή επιλογή αιμοδοτών.
- ✓ Τήρηση αυστηρών κανόνων αντισηψίας του δέρματος και χρήση δορυφορικού ασκού ($< 77\%$).
- ✓ Χρησιμοποίηση εντός 24 ωρών οποιοδήποτε σύστημα έχει ανοιχτεί.
- ✓ Αυστηρή παρακολούθηση και καταγραφή της θερμοκρασίας των ψυγείων.
- ✓ Περιορισμό στον χρόνο αποθήκευσης.
- ✓ Προτίμηση αιμοπεταλίων αφαίρεσης έναντι μεμονωμένων.
- ✓ Η επιμόλυνση μπορεί να φέρει μακροσκοπικές αλλαγές όπως αιμόλυση ή πήγματα στο αίμα και ως εκ τούτου η επισκόπηση αυτών πριν τη χορήγηση είναι σκόπιμη (Γκιρτοβίτης, 2012).

- Εμβολή αέρα

Εμβολή αέρα είναι η απόφραξη ενός αιμοφόρου αγγείου από φυσαλίδα αέρα. Αέρας εισέρχεται κατευθείαν στην κυκλοφορία όταν το αίμα χορηγείται με πίεση και έχει κενωθεί η φιάλη. Επίσης, υπάρχει περίπτωση ο ελαστικός σωλήνας κατά την αλλαγή των φιαλών να μην έχει κενωθεί τελείως από τον αέρα, προκαλώντας εμβολή ή προκαλείται από χαλαρές συνδέσεις. Τέλος, η έγχυση του αίματος όταν γίνεται με τον ασθενή σε θέση Trendelenburg,

λόγω της δημιουργούμενης αρνητικής πίεσης μέσα στη φλέβα, σχηματίζει εμβολή. Τα συμπτώματα είναι πόνος στο θώρακα, βήχας και αιμόπτυση, δύσπνοια, κυάνωση, ανησυχία, υπόταση, αδύναμος και συχνός σφυγμός (Μοσχίδης, 2009).

Το βασικό μέτρο πρόληψης για τον κίνδυνο εμβολής αέρα είναι να απομακρύνεται ο αέρας πριν τη διαδικασία της φλεβοκέντησης καθώς και από τη συσκευή και τη φιάλη αίματος πριν τη μετάγγιση. Απαραίτητο είναι να αλλάζεται η φιάλη πριν αδειάσει τελείως για να προληφθεί η είσοδος αέρα. Επίσης, η νοσηλεύτρια πρέπει να βεβαιώνεται ότι οι συνδέσεις του συστήματος της συσκευής εφαρμόζουν σταθερά.

Έμμεσες αντιδράσεις

α) άνοσες

- Αιμολυτική αντίδραση (επιβραδυνόμενη)

Στην επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση συμβαίνει καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμόλυση) 1-28 ημέρες μετά τη μετάγγιση (συνήθως την 7^η μέρα). Η συχνότητά της υπολογίζεται σε 1:1500 μεταγγίσεις (Γκιρτοβίτης, 2012).

Η αντίδραση συμβαίνει, όταν ασθενή (δηλαδή μη ανιχνεύσιμα στον προ της μετάγγισης έλεγχο λόγω χαμηλού τίτλου) αλλοαντισώματα, ενισχύονται λόγω δευτεροπαθούς (αναμνηστικής) απάντησης στα μεταγγισμένα ερυθρά του δότη που φέρουν το αντίστοιχο αντιγόνο. Τα μεταγγισμένα ερυθρά διεγείρουν αναμνηστικά B- κύτταρα και τα διαφοροποιούν σε πλασματοκύτταρα. Αυτά παράγουν νέα IgG αντισώματα τα οποία αντιδρούν με τα ερυθρά του δότη που φέρουν το αντίστοιχο αντιγόνο. Τα IgG επενδυμένα ερυθρά καταστρέφονται ταχέως με εξωαγγειακή αιμόλυση στο ΔΕΣ. Αντισώματα που προκαλούν εξωαγγειακή αιμόλυση είναι αυτά των συστημάτων Rhesus, Kell, Duffy, Kidd (Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

Συμπτώματα δεν παρατηρούνται πάντα, αλλά συνίσταται σε πτώση αιμοσφαιρίνης ή μη ικανοποιητική αύξησή της κατά 1 g/dl ανά μονάδα και σπανιότερα σε αύξηση της χολερυθρίνης ή πυρετό. Η εξωαγγειακή αιμόλυση μπορεί όμως να ανιχνευθεί, εφόσον δεν παρουσιάζει συμπτώματα από έλεγχο για μεταγενέστερη μετάγγιση, στον οποίο βρίσκεται θετική άμεση αντίδραση Coombs, που οφείλεται σε αλλοαντίσωμα κατά των ερυθρών του ασθενή. Επιπλέον θα υπάρχουν αύξηση LDH, ΔΕΚ, αιμοσφαιρινουρία, σφαιροκυττάρωση (Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

Συνήθως δεν απαιτείται θεραπεία εκτός και αν η αναιμία είναι βαριά και χρειάζεται αντιμετώπιση. Στις περιπτώσεις αυτές οι ασθενείς μεταγγίζονται με ερυθρά αρνητικά προς τα υπεύθυνα για την αντίδραση αντιγόνα. Πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν μεγάλο κίνδυνο να αναπτύξουν αλλοαντισώματα (π.χ. ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο) καλό είναι να μεταγγίζονται με φαινοτυπικά όμοια ερυθρά. Η λευκαφαίρεση των παραγόντων μειώνει τη συχνότητα αλλοανοσοποίησης σε αντιγόνα των λευκών αλλά δε δρα στην ανάπτυξη RBC αλλοανοσοποίησης (Γκιρτοβίτης, 2012).

- Πορφύρα μετά τη μετάγγιση

Η πορφύρα αποτελεί σπάνια επιπλοκή μετάγγισης αίματος ή παραγώγων του που περιέχουν αιμοπετάλια. Η συχνότητά της ανέρχεται σε 0,3/100.000 μεταγγίσεις. Πρόκειται για ανοσολογικού τύπου θρομβοπενία η οποία προκαλείται από αντιαιμοπεταλιακά αντισώματα τα οποία σχηματίζονται μετά από αλλοανοσοποίηση του δέκτη. Η αλλοανοσοποίηση κατά των αιμοπεταλιακών αντιγόνων συμβαίνει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή μετά από μετάγγιση ως αποτέλεσμα της παρουσίας ξένων αιμοπεταλίων στην κυκλοφορία. Σε νέα μετάγγιση προάγεται η αναμνηστική απάντηση και τα αλλοαντισώματα καταστρέφουν τόσο τα ξένα όσο και τα αιμοπετάλια του ίδιου οργανισμού (Γκιρτοβίτης, 2012).

Στο 60% των περιπτώσεων το αντιγόνο που προκαλεί την ανοσολογική απάντηση είναι το Human platelet Antigen-HPA-ia. Παρατηρείται συχνότερα σε πολύτοκες γυναίκες και εκδηλώνεται με αιφνίδια θρομβοπενία (<10.000/μl), με αιμορραγία από το πεπτικό ή μητρορραγία, αλλά συνήθως υποχωρεί σε 3-4 ημέρες. Εμφανίζεται 2-14 ημέρες μετά την μετάγγιση (Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

Κλινική εικόνα: αιμορραγικές εκδηλώσεις σε δέρμα και βλεννογόνους. Το 30% των ασθενών εμφανίζει μείζονες αιμορραγίες, ενώ 5-10% εμφανίζει εγκεφαλική αιμορραγία (Γκιρτοβίτης, 2012).

Συνήθως αυτή η έμμεση αντίδραση είναι αυτοϊώμενη (μετά από 20 μέρες). Ανοσοσφαιρίνες σε υψηλές δόσεις και πλασμαφαίρεση επιφέρουν αύξηση των αιμοπεταλίων στο 90% των περιπτώσεων μέσα σε 3-4 μέρες. Η κορτιζόνη είναι αναποτελεσματική. Δυστυχώς δεν υπάρχει τρόπος πρόληψης, γι αυτό είναι σημαντική η εγρήγορση σε υπόλοιπες περιπτώσεις ώστε να τεκμηριωθεί η αντίδραση με τις κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις (Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

- Αντίδραση μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (μετά μετάγγιση)-(Transfusion Associated Graft vs. Host disease-TAG vs.HD).

Είναι σπάνια επιπλοκή με άγνωστη συχνότητα και προκαλείται όταν τα μεταγγιζόμενα με το αίμα ή τα παράγωγά του T- λεμφοκύτταρα εμφυτεύονται, πολλαπλασιάζονται και δρουν εναντίον των ιστών του δέκτη. Εμφανίζεται κατεξοχήν σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς λόγω χημειοθεραπείας ή μεταμόσχευσης μυελού, οι οποίοι δεν μπορούν να εξουδετερώσουν τα μεταγγισθέντα λεμφοκύτταρα, έμβρυα σε περιπτώσεις ενδομητρίου μετάγγισης, νεογνά που υποβάλλονται σε αφαιμαξομετάγγιση, λήπτες συμπαγών οργάνων και άτομα με συγγενείς ανοσοανεπάρκειες. Η θνητότητα ξεπερνάει το 90% (Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

Κοινό χαρακτηριστικό όλων είναι η ανοσολογική ανεπάρκεια. Η πιθανότητα να εκδηλώσουν την αντίδραση αυτή, εξαρτάται από το βαθμό στον οποίο διαφέρουν τα HLA αντιγόνα μεταξύ δότη και ασθενή. Τα T- λεμφοκύτταρα του δότη (τα οποία λόγω ανοσοανεπάρκειας δεν απορρίπτει ο δέκτης), αντιδρούν στα αντιγόνα του δέκτη και προσβάλλουν διάφορους ιστούς, όπως το δέρμα, το ήπαρ, το έντερο και το μυελό των οστών (Γκιρτοβίτης, 2012).

Τα συμπτώματα εμφανίζονται περίπου 8-12 μέρες μετά τη μετάγγιση και περιλαμβάνουν υψηλό πυρετό, ερύθημα δέρματος, ίκτερο, διάρροια, ηπατική δυσλειτουργία, απλασία μυελού που οδηγεί σε παγκυτταροπενία και είναι η κύρια αιτία θανάτου. Η οριστική διάγνωση της αντίδρασης στηρίζεται στη μελέτη αντιγόνων HLA δότη και ασθενή, για τεκμηρίωση της διαφοράς μεταξύ λεμφοκυττάρων δότη και ινοβλαστών ασθενή (Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012)

Σε ορισμένες περιπτώσεις έχει παρατηρηθεί GVHD σε ασθενείς χωρίς ανοσοανεπάρκεια, οι οποίοι μεταγγίστηκαν με παράγωγα συγγενών δοτών. Ο δότης στις περιπτώσεις αυτές ήταν HLA ομόζυγος και απλοσυμβατός με τον ασθενή. Τα κύτταρα του δότη δεν αναγνωρίζονται από τον ασθενή ως ξένα και εμφυτεύονται, πολλαπλασιάζονται και προκαλούν TA-GVHD. Οι περιπτώσεις αυτές εντοπίζονται κυρίως στην Ιαπωνία, όπου η συχνότητα HLA ομοζυγίας στον πληθυσμό είναι μεγάλη. Έχει επίσης περιγραφεί, σε περιπτώσεις μετάγγισης φρέσκων αιμοπεταλίων σε ασθενείς από συγγενή πρώτου βαθμού. Η πιθανότητα ομοζυγωτίας μεταξύ συγγενών είναι πολύ μεγαλύτερη από ότι στο γενικό πληθυσμό γι' αυτό πρέπει τα παράγωγα αυτά πάντοτε να ακτινοβολούνται (Μοσχίδης, 2009).

Δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία, παρά μόνο συμπτωματική, με χορήγηση κορτικοστεροειδών, ανοσοσοσφαιρινών, κυκλοσπορίνης και χορήγηση αυξητικών παραγόντων. Η διάγνωση βασίζεται στην κλινική και παθολογοανατομική εξέταση. Απαιτείται βιοψία δέρματος ή εντέρου (Γκιρτοβίτης, 2012).

Μέχρι στιγμής η μόνη μέθοδος πρόληψης της TA-GvHD είναι η ακτινοβόληση των κυτταρικών παραγώγων που πρόκειται να μεταγγιστούν σε ευρισκόμενους σε κίνδυνο ασθενείς. Η ακτινοβολία ασκεί ανασταλτική δράση στη μίτωση των λευκοκυττάρων με αποτέλεσμα την πρόληψη του πολλαπλασιασμού των μεταγγιζόμενων στο λήπτη T-λεμφοκυττάρων. Η λευκαφαίρεση δεν είναι ικανή να προλάβει το TA-GvHD (Γκιρτοβίτης, 2012).

- Αλλοανοσοποίηση

Ως αλλοανοσοποίηση χαρακτηρίζεται η ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι αντιγόνων της επιφάνειας των ερυθρών, των αιμοπεταλίων ή των λευκών αιμοσφαιρίων, όταν αυτά εισέρθουν στην κυκλοφορία του λήπτη με τη μετάγγιση. Ο κίνδυνος εμφάνισης αντιερυθροκυτταρικών αλλοαντισωμάτων σχετίζεται με πολλούς παράγοντες, όπως είναι το υποκείμενο νόσημα, η γενετική προδιάθεση, η ανοσολογική κατάσταση του λήπτη, η διάρκεια της αντιγονικής έκθεσης (συνολικός αριθμός μεταγγίσεων) και ο βαθμός της αντιγονικής διαφοράς μεταξύ δότη και λήπτη (Γκιρτοβίτης, 2012).

Αλλοανοσοποίηση εμφανίζει περίπου το 1% των νοσηλευόμενων ασθενών. Το ποσοστό αυτό στα πολυμεταγγιζόμενα άτομα υπερβαίνει το 55%, ενώ σε ορισμένες ομάδες αρρώστων όπως είναι οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο ανέρχεται στο 36%. Εκτός από την ευαισθητοποίηση από ασύμβατη μετάγγιση πολλές περιπτώσεις οφείλονται σε ευαισθητοποίηση μητέρων κατά την εγκυμοσύνη. Κλινικά εκδηλώνεται ως ήπια επιβραδυνόμενη αιμολυτική αντίδραση μετά τη μετάγγιση (Γκιρτοβίτης, 2012).

Αλλοανοσοποίηση μπορεί να προκληθεί και μετά από ευαισθητοποίηση του λήπτη σε αντιγόνα των αιμοπεταλίων ή των λευκοκυττάρων του δότη (αντισώματα κατά των λευκοκυτταρικών αντιγόνων HLA-Human leukocyte Antigens και του αντιγόνου HPA ia-platelet-specific antigen ia). Η ύπαρξη αλλοαντισωμάτων εναντίον των αιμοπεταλίων μπορεί να προκαλέσει μη αποδοτική μετάγγιση ή πορφύρα μετά τη μετάγγιση, ενώ η ύπαρξη αλλοαντισωμάτων εναντίον των πολυμορφοπύρηνων μπορεί να προκαλέσει πυρετική αιμολυτική αντίδραση ή TRALI (Γκιρτοβίτης, 2012).

β) μη άνοσες

- Αιμοσιδήρωση

Οι επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις σε ασθενείς με χρόνιας αναμιές οδηγούν σε υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο, καθότι ο οργανισμός δε διαθέτει μηχανισμό απομάκρυνσης του πλεονάζοντος σιδήρου. Υπολογίζεται ότι η υπερφόρτωση επέρχεται μετά τη μετάγγιση 50 και επιπλέον μονάδων συμπυκνωμένων ερυθρών. Έτσι, επέρχεται βλάβη σε όργανα ζωτικής σημασίας όπως η καρδιά, το ήπαρ, οι ενδοκρινείς αδένες κ.λπ. (Γκιρτοβίτης, 2012).

Βασικό μέτρο πρόληψης και αντιμετώπισης είναι η συστηματική χρήση χηλικών παραγόντων. Η έγκαιρη έναρξη της θεραπείας αποσιδήρωσης και η συστηματική εφαρμογή της, έχει αυξήσει θεαματικά την επιβίωση των ασθενών και έχει βελτιώσει την ποιότητα ζωής τους, ενώ έχουν παρατηρηθεί και αναστρέψιμες βλάβες οργάνων μετά από επιτυχή αποσιδήρωση (Γκιρτοβίτης, 2012).

- Υπερκαλιαιμία-υπασβεστιαμία

Η υπερκαλιαιμία προκαλείται εξαιτίας της χορήγησης συντηρημένου αίματος σε μεγάλες ποσότητες καθώς και σε πολύ γρήγορες μεταγγίσεις. Ιδιαίτερο κίνδυνο διατρέχουν τα βρέφη, τα άτομα με νεφρική και καρδιακή ανεπάρκεια και εκείνα που λαμβάνουν ενδοφλέβια κάλιο. Τα συμπτώματα είναι ναυτία, κωλικός εντέρου, διάρροια, μυϊκή αδυναμία, παραίσθηση χεριών και ποδιών, γλώσσας και προσώπου. Επίσης παρουσιάζεται απάθεια, ελάττωση ρυθμού σφύξεων, καρδιακή ανακοπή (Μοσχίδης, 2009).

Η υπασβεστιαμία οφείλεται στη δέσμευση ιόντων ασβεστίου από τα κιτρικά ανιόντα και παρατηρείται κατά τη χορήγηση μεγάλων ποσοτήτων σε βραχύ χρονικό διάστημα συντηρημένου αίματος με κιτρικό νάτριο. Επιπλέον, πολλά από τα συμπτώματα εντοπίζονται σε μυϊκούς σπασμούς και κράμπες, μορφασμούς, περιστατικές και δακτυλικές παραισθήσεις, καρδιακές αρρυθμίες, λαρυγγόσπασμο και καρδιακή ανακοπή (Μοσχίδης, 2009).

- Μετάδοση νοσημάτων-Ιογενείς λοιμώξεις

Στην κατηγορία των έμμεσων αντιδράσεων υπάγονται τα διάφορα νοσήματα τα οποία εμφανίζονται μετά από πάροδο χρόνου, όπως λοιμώδης ηπατίτιδα, AIDS, σύφιλη, ελονοσία κ.λπ. Θα πρέπει να τονιστεί ιδιαίτερα, ότι βασικής σημασίας είναι η αυστηρή επιλογή των αιμοδοτών και η παροχή επαρκούς και κατανοητής ενημέρωσης του δότη, για την αναγκαιότητα να είναι ευαίσθητοποιημένος και απόλυτα ειλικρινής σε σχέση με το ιστορικό

για μεταδοτικά νοσήματα, αλλά και του τρόπου ζωής που τον εκθέτουν σε αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Ο ενδεδειγμένος έλεγχος αφενός του δότη και αφετέρου του ληφθέντος αίματος, έχει περιορίσει σημαντικά αυτούς τους κινδύνους χωρίς όμως να τους εξαφανίσει. Είναι γνωστό ότι το αίμα ελέγχεται σήμερα υποχρεωτικά για τις ηπατίτιδες Β και C, για HIV και για σύφιλη. Με το αίμα και τα παράγωγά του μεταδίδονται και άλλα πολλά νοσήματα τα οποία δεν ελέγχονται, αλλά στηριζόμαστε στο ιστορικό του αιμοδότη, γιατί η συχνότητα μετάδοσης αυτών των νοσημάτων είναι αρκετά σπάνια. Τα νοσήματα αυτά μπορεί να προέρχονται από βακτηρίδια, παράσιτα ή ιούς (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Η εφαρμογή μεθόδων μοριακής βιολογίας στην διάγνωση των HIV, HBV, HCV και άλλων παθογόνων παραγόντων συμβάλλει στην ασφάλεια του αίματος, μειώνοντας το διαγνωστικό «σιωπηλό ορολογικό παράθυρο» με την ανίχνευση των λοιμώξεων αυτών πριν από τον χρόνο διάγνωσής τους με τις κλασικές ανοσοενζυμικές μεθόδους διαλογής. 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 εξ αιτίας της χορήγησης αίματος από ψευδώς οροαρνητικούς αιμοδότες, μειώνεται δραστικά (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

1. Ηπατίτιδες

Οι ιοί που έχουν ενοχοποιηθεί για μετάδοση με μεταγίσεις είναι ο HAV (ηπατίτιδα Α), HBV (ηπατίτιδα Β), HCV (ηπατίτιδα C) και HDV (ηπατίτιδα D). Η ηπατίτιδα Ε δε μεταδίδεται με τη μετάγχιση, ενώ ο ιός της ηπατίτιδας G (HGV) καθώς και η παραλλαγή GBV-C βρίσκονται σε αιμοδότες και μεταδίδονται με τη μετάγχιση, αλλά δεν έχει αποδειχτεί ότι προκαλούν ηπατίτιδα (Μοσχίδης, 2009).

Αίτια ιογενών ηπατίτιδων, εκτός από τους ιούς της ηπατίτιδας που αναφέρθηκαν, αποτελούν και υπατότροποι ιοί που προσβάλλουν το ήπαρ και άλλα όργανα όπως εντεροϊοί, ερπητοϊοί (π.χ. ιός *Epstein-Barr*, *CMV* κ.α.). Έχει εκτιμηθεί, ότι λιγότερο από το 1/3 των ασθενών στους οποίους μεταδίδεται ηπατίτιδα με μετάγχιση εκδηλώνουν κλινικά συμπτώματα, γι' αυτό η συχνότητά της είναι δύσκολο να εκτιμηθεί, εκτός αν οι ασθενείς παρακολουθούνται με βιοχημικές εξετάσεις (Μοσχίδης, 2009).

Στις περιπτώσεις που εκδηλώνεται κλινικά ηπατίτιδα Β, η βαρύτητα ποικίλλει και η θνησιμότητα ανέρχεται στο 1-2%. Η ηπατίτιδα C οδηγεί συχνά σε χρονιότητα, γι' αυτό οι

αιμοδότες που βρίσκονται θετικοί παραπέμπονται για στενή παρακολούθηση ή θεραπεία με ιντερφερόνη και αντιρετροϊκά σκευάσματα (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2002).

Η ιογενής ηπατίτιδα ή ο ιογενής ίκτερος προξένησε πραγματικές στεναχώριες στις τράπεζες αίματος. Σημαντικός αριθμός φαινομενικά υγιών ανθρώπων είναι φορείς του ιού που όταν μεταδοθεί με μετάγγιση αίματος μπορεί να έχει σοβαρά αποτελέσματα. Τα αποτελέσματα αυτά συχνά δεν αποδίδονται στη μετάγγιση, γιατί ο ίκτερος (που τον προκαλούν ιογενείς βλάβες των κυττάρων του συκωτιού) εμφανίζεται ύστερα από μακριά περίοδο επώασης, από 2 μέχρι 5 μήνες (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2002).

α) Ηπατίτιδα Α

Ο ενδημικός της χαρακτήρας βρίσκεται στις αναπτυσσόμενες χώρες με προσβολή των παιδιών κυρίως μέχρι την ηλικία των 10. Στην Ελλάδα εκτίθενται κυρίως οι ενήλικες κατά τη διάρκεια ταξιδιών σε χώρες τρίτου κόσμου. Η εξάπλωση ευνοείται από τις κακές υγειονομικές συνθήκες και τον συγχρωτισμό. Η μείωση των κρουσμάτων θα απέλθει με τη βελτίωση των κοινωνικοοικονομικών συνθηκών (Μοσχίδης, 2009).

Η μετάδοση της ηπατίτιδας Α γίνεται μέσω της κοπρανοστοματικής οδού, της λήψης μολυσμένης τροφής όπως θαλασσινά, οστρακοειδή ή νερού και σπάνια μεταδίδεται μέσω αίματος, παραγώγων του και πλάσματος. Εξελίσσεται σε καλοήγη νόσο, σπάνια αναπτύσσεται σε κεραυνοβόλο ηπατίτιδα, δεν οδηγεί σε χρόνια ηπατίτιδα και αυτοπεριορίζεται σε μερικές εβδομάδες (Μοσχίδης, 2009).

Η προφύλαξη γίνεται μέσω ενεργητικής ανοσοποίησης με αδρανοποιημένο εμβόλιο χωρίς παρενέργειες, σε 2 δόσεις ενδομυϊκά στο δελτοειδή μυ σε μεσοδιάστημα 2 μηνών. Ομάδες κινδύνου αποτελούν άτομα περιοχών με ενδημική την ηπατίτιδα Α, άτομα περιοχών που υπάρχουν επιδημίες, παιδιά προσχολικής ηλικίας σε κέντρα ημερήσιας φροντίδας, υπάλληλοι σε κέντρα ημερήσιας φροντίδας και μονάδες καθαριότητας, τρόφιμοι και προσωπικό κλειστών κοινοτήτων, πρόσφυγες, άστεγοι, χρήστες ενδοφλέβιων ναρκωτικών και πολυμεταγγιζόμενα άτομα (Μοσχίδης, 2009).

β) Ηπατίτιδα Β

Ο ιός της ηπατίτιδας Β αποτελείται από διπλή έλικα DNA και λιποπρωτεϊνικό περίβλημα. Κατά τη διάρκεια της λοίμωξης παράγεται περίσσεια περιβλήματος γνωστού ως «αντιγόνο επιφάνειας» (HbsAg). Προκαλεί οξεία και χρόνια λοίμωξη (Μοσχίδης, 2009).

Ο ιός της ηπατίτιδας Β προκαλεί συχνή χρόνια λοίμωξη με 2 δις ανθρώπους (το 1/3 του πληθυσμού της γης) με ένδειξη παρελθούσας ή παρούσας λοίμωξης. Η Ελλάδα αποτελεί χώρα ενδιάμεσης ενδημικότητας με ποσοστό μόλυνσης 2-3%. Επίσης οικονομικοί μετανάστες κυρίως από Αλβανία, είναι με υψηλά ποσοστά δεικτών λοίμωξης (Μοσχίδης, 2009).

Ο ιός της ηπατίτιδας Β μεταδίδεται με το αίμα ή τα υγρά του σώματος ακόμα και με πολύ μικρές ποσότητες αίματος. Ο ιός μπορεί να εισχωρήσει από τους βλεννογόνους ή από μικρές αμυχές του δέρματος. Μεταδίδεται από τη μητέρα στο παιδί, καθώς και με τη σεξουαλική οδό, από παρεντερική έκθεση σε μολυσμένο αίμα, ενώ η μετάδοση του ιού μέσω μετάγγισης αίματος και των παραγώγων του είναι σπάνια (Μοσχίδης, 2009).

Η διάγνωση της ηπατίτιδας Β γίνεται:

- Με ειδικό έλεγχο των ορολογικών δεικτών, δηλαδή με το αυστραλιανό αντιγόνο (HbsAg), με αντι- Hbc (ολικό, IgG, IgM), αντι- HBs, έλεγχος anti-HBc-IgM (δείκτης οξείας ηπατίτιδας).
- Με μοριακές τεχνικές ανίχνευσης DNA (μείωση της περιόδου παραθύρου στις 34 μέρες) (Μοσχίδης, 2009).

Ομάδες υψηλού κινδύνου αποτελούν άτομα που έρχονται σε σεξουαλική επαφή με μολυσμένο άτομο, χρήστες ενέσιμων ναρκωτικών, άτομα με πολλαπλούς ερωτικούς συντρόφους, παιδιά που γεννήθηκαν από μολυσμένη μητέρα από HBV, εργαζόμενοι νοσοκομείου, λήπτες μη ελεγμένου αίματος ή αδρανοποιημένων παραγώγων και ασθενείς υποβαλλόμενοι σε αιμοκάθαρση (Μοσχίδης, 2009).

Η προφύλαξη γίνεται με εμβολιασμό, παρέχοντας έτσι ενεργητική προστασία μακροχρόνια και γίνεται σε 3 δόσεις ενδομυϊκά στο δελτοειδή μυ. Επίσης, προστασία παρέχεται προσωρινά και παθητικά με χρήση υπεράνοσου ανοσοσφαιρίνης της Ηπατίτιδας Β και διαρκεί 5-6 μήνες (Μοσχίδης, 2009).

γ) Ηπατίτιδα C

Ο ιός της ηπατίτιδας C είναι μικρός RNA ελυτροφόρος ιός. Η οξεία λοίμωξη είναι συχνά ήπια ή και τελείως ασυμπτωματική, ωστόσο 50% των ατόμων εκδηλώνουν χρόνια ηπατίτιδα που παίρνει τη μορφή χρόνιας επιμένουσας ή χρόνιας ενεργού ηπατίτιδας και κίρρωσης (Μοσχίδης, 2009).

Σήμερα με τον έλεγχο για αντι- HCV η μετάδοση έχει μειωθεί πολύ. Παραμένει όμως ένα διάστημα 70 ημερών μεταξύ μόλυνσης και ανίχνευσης αντισωμάτων, το λεγόμενο «παράθυρο». Σε αυτό το διάστημα το αίμα μπορεί να μεταδώσει Ηπατίτιδα C (Μοσχίδης, 2009).

Ο ιός της Ηπατίτιδας C μεταδίδεται κυρίως με τη χρήση ενδοφλέβιων ναρκωτικών, μετάγγιση αίματος ή παραγώγων του, αιμοκάθαρση, τρυπήματα με βελόνες, ιατρικές ή παραϊατρικές πράξεις, σεξουαλική και κάθετη μετάδοση. Δεν υπάρχει εμβόλιο για τον ιό αυτού του τύπου και πρέπει να τηρούνται προσεκτικά γενικά μέτρα πρόληψης και να αποφεύγεται η παρεντερική έκθεση σε δυνητικά μολυσμένα αντικείμενα (Μοσχίδης, 2009).

2. Σύνδρομο επίκτητης ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (AIDS)

Το Σύνδρομο επίκτητης ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας αναγνωρίστηκε στις αρχές του 1980. Το 1982, η διάγνωση της λοίμωξης σε δυο αιμορροφιλικά άτομα οδήγησε στη συνειδητοποίηση ότι ο ιός μεταδίδεται με το αίμα. Έως τότε, ο ιός είχε εντοπιστεί μόνο σε ομοφυλόφιλους και ναρκομανείς (Μοσχίδης, 2009).

Το Σύνδρομο επίκτητης ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας προκαλείται από ρετροϊό ο οποίος απομονώθηκε το 1984 και το 1985 κυκλοφόρησε η δοκιμασία ανίχνευσης αντισωμάτων, με την οποία η μετάδοση του ιού με μετάγγιση μειώθηκε δραστικά. Η μείωση της μετάδοσης ήδη είχε ξεκινήσει από το 1983, αφού οι ομάδες υψηλού κινδύνου (ναρκομανείς, ομοφυλόφιλοι, μετανάστες από την Αϊτή) είχαν εντοπιστεί και απορρίπτονταν από την αιμοδοσία. Είναι γεγονός, ότι η μετάγγιση ευθύνεται για πολύ μικρό ποσοστό των ατόμων με AIDS, περίπου ποσοστό 2% (Μοσχίδης, 2009).

Ο HIV-1 είναι ρετροϊός και αποτελείται από RNA και λιπίδιο περίβλημα με γλυκοπρωτεΐνες στην επιφάνεια. Το προϊκό DNA ενσωματώνεται στο DNA του ξενιστή προκαλώντας διαρκή λοίμωξη. Τα αντισώματα που αναπτύσσονται δεν εκριζώνουν τον ιό, αλλά σηματοδοτούν λοίμωξη και μολυσματικότητα. Έτσι, η ανίχνευση των αντισωμάτων χρησιμεύει στην αιμοδοσία για αποκλεισμό τυχόν μολυσματικών μονάδων και αντίστοιχων αιμοδοτών (Καλλινίκου-Μανιάτη, 2001).

Η δοκιμασία για την ανίχνευση αντι- HIV-1 αντισωμάτων έγινε το 1985 και για αντι-HIV-1/HIV-2 το 1992. Ο έλεγχος γίνεται με ELISA και η επιβεβαίωση για τη δοκιμασία ανοσοτυπώματος RIBA ή Western Blot. Το αίμα που είναι θετικό με ELISA απορρίπτεται ενώ ο αιμοδότης ενημερώνεται σχετικά, μόνο όταν η επιβεβαιωτική δοκιμασία αποβεί θετική (Καλλινίκου-Μανιάτη, 2001).

Όπως στην Ηπατίτιδα C, έτσι και στο AIDS, μεσολαβεί ένα διάστημα περίπου 20 ημέρες μεταξύ της μόλυνσης και της ανάπτυξης των αντισωμάτων, με τα οποία γίνεται έλεγχος στην αιμοδοσία και στο οποίο ο δότης είναι μεταδοτικός, αν και αρνητικός στη εξέταση. Με την εισαγωγή ανίχνευσης του αντιγόνου p24 του ιού μειώθηκε λίγο το διάστημα αυτό, αλλά η εξάλειψή του μπορεί να επιτευχθεί μόνο με τον έλεγχο με PCR (Καλλινίκου-Μανιάτη, 2001).

3. Κυτταρομεγαλοϊός (CMV)

Ο κυτταρομεγαλοϊός (CMV) είναι έρπητας ευρέως διαδεδομένος στο γενικό πληθυσμό. Στους υγιείς η λοίμωξη είναι συνήθως ασυμπτωματική. Η πρώτη ένδειξη ότι ο ιός μεταδίδεται με μετάγγιση ήταν η παρατήρηση ενός συνδρόμου που έμοιαζε με λοιμώδη μονοπυρήνωση, σε ασθενείς μετά από καρδιοχειρουργική επέμβαση με εξωσωματική κυκλοφορία. Αποδείχτηκε ότι οι περιπτώσεις αυτές οφείλονται σε μεγαλοκυτταροϊό. Η μόλυνση με CMV έχει σοβαρές κλινικές επιπτώσεις σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς στους οποίους η γενικευμένη λοίμωξη μπορεί να αποβεί μοιραία (Μοσχίδης, 2009).

Η μετάδοση του ιού γίνεται με επαφή με το αίμα, υγρά του σώματος καθώς και με τη μετάγγιση και τη μεταμόσχευση οργάνων. Τα αντισώματα που αναπτύσσονται μετά από τη μόλυνση, είναι αρχικά IgM και αργότερα IgG. Συχνά σε υγιή άτομα που έχουν μολυνθεί, ο ιός παραμένει σε λανθάνουσα φάση, κυρίως στα μονοκύτταρα. Το 2-12% των αιμοδοτών που έχουν αντισώματα, μεταδίδουν τον ιό αλλά δεν υπάρχει δοκιμασία που να τους διακρίνει, με αποτέλεσμα κάθε αιμοδότης αντι- CMV+ να θεωρείται δυνητικά μολυσματικός (Harrison, 1995).

Άτομα CMV+ είναι δυνατόν να παρουσιάσουν ενεργοποίηση της λοίμωξης με αύξηση του τίτλου των IgG αντισωμάτων. Δευτεροπαθής λοίμωξη σε οροθετικά άτομα μπορεί να οφείλεται στο ίδιο ή διαφορετικό στέλεχος του ιού. Δευτεροπαθής λοίμωξη παρατηρείται συνήθως σε ανοσοκατεσταλμένα άτομα, μετά από μεταμόσχευση μυελού ή συμπαγών οργάνων (Harrison, 1995).

Η συχνότητα της CMV λοίμωξης στους αιμοδότες στην Ελλάδα κυμαίνεται από 80 έως 93%. Η λοίμωξη μεταδίδεται με τα λευκοκύτταρα που περιέχονται στα μεταγγιζόμενα παράγωγα και στα οποία ο ιός βρίσκεται σε λανθάνουσα μορφή, ενώ ενεργοποιείται μετά την μετάγγισή τους στο λήπτη (κυτταροκίνες). Τα ευρήματα αυτά, ώθησαν στην απομάκρυνση των λευκοκυττάρων από τα παράγωγα με φίλτρο για την πρόληψη της μετάδοσης CMV, μεταξύ άλλων (Καλλινίκου-Μανιάτη, 2001).

Η περιεκτικότητα σε λευκά των συμπυκνωμένων ερυθρών και αιμοπεταλίων είναι της τάξης του 10^9 . Σε μια σειρά μελετών, η μείωση των λευκών σε $<10^6$ μηδένισε τη μετάδοση CMV σε ασθενείς με λευχαιμία, λέμφωμα, μετά Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών (MMO) και σε νεογνά, εκτός από μια μελέτη στην οποία 2 από 250 ασθενείς παρουσίασαν CMV λοίμωξη. Έτσι, η χορήγηση CMV οροαρνητικών παραγώγων σε ευαίσθητους στη λοίμωξη οροαρνητικούς ασθενείς δεν είναι απαραίτητη, εφόσον αυτά έχουν φιλτραριστεί ώστε να έχουν μειωμένα λευκά. Μάλιστα, η χορήγηση παραγώγων από οροθετικούς δότες έχει ίσως πλεονέκτημα, δεδομένου ότι προσφέρει αντισώματα (παθητικά) κατά του ιού (Μοσχίδης, 2009).

Η απομάκρυνση των λευκών από τα παράγωγα πρέπει να γίνει πριν από τη αποθήκευση για να έχει το επιδιωκόμενο αποτέλεσμα. Παρόλα αυτά, για την οριστική απόδειξη της αποτελεσματικότητας αυτής της τεχνικής, είναι σκόπιμο να παρακολουθούνται στενά οι ευαίσθητοι ασθενείς και να καταγράφεται η τυχόν λοίμωξη. Μπορεί να ενδείκνυται μετάγγιση CMV αρνητικού αίματος σε νεογνά, σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και μετά μεταμόσχευση μυελού των οστών ή συμπαγών οργάνων (Μοσχίδης, 2009).

4. Σύφιλη

Η μετάδοση της σύφιλης αποτελούσε σοβαρό κίνδυνο παλαιότερα, όταν το αίμα μεταγγιζόταν χωρίς έλεγχο. Σήμερα η μετάδοση είναι σπάνια, γιατί η σπειροχαίτη δεν επιζεί σε θερμοκρασία 1-6°C περισσότερο από 72 ώρες. Ο έλεγχος γίνεται με δοκιμασίες RPR ή VDRL που ανιχνεύουν αντισώματα. Επειδή τα θετικά αποτελέσματα είναι συχνά ψευδή, απαιτείται επιβεβαίωση με ανίχνευση ειδικού αντι-τρεπονημικού αντισώματος ή με δοκιμασία ακινητοποίησης του φθορίζοντος τρεπονήματος (Μοσχίδης, 2009).

Η σύφιλη είναι σοβαρός κίνδυνος, γι' αυτό και κάθε αιμοδότης επιβάλλεται σε δοκιμασία για αντισώματα κατά της ώχρας σπειροχαίτης που προκαλεί τη σύφιλη. Όμως, τα αντισώματα σχηματίζονται μόνο αφού περάσουν μερικές εβδομάδες μετά την αρχική μόλυνση και σε αυτό το πρώιμο στάδιο μπορεί οι ωχρές σπειροχαίτες να σκορπίσουν μέσα στο αίμα. Πλέον, ο κίνδυνος έχει σχεδόν εξαλειφθεί εφόσον το αίμα διατηρείται για καιρό μέσα σε ψυγεία (Μοσχίδης, 2009).

5. Ελονοσία

Στις χώρες όπου η ελονοσία ενδημεί, η μετάδοση με τη μετάγγιση είναι συχνή, όπως και σε άλλες χώρες λόγω της μετανάστευσης ατόμων από ενδημικές χώρες. Στην Ελλάδα τα περιστατικά μετάδοσης είναι αρκετά, κυρίως λόγω μεταναστών. Μέχρι σήμερα ο μόνος

τρόπος για αποκλεισμό της μετάδοσης είναι η λήψη ιστορικού. Άτομα που πέρασαν ελονοσία αποκλείονται για τρία χρόνια από την αποθεραπεία, όπως και οι μετανάστες από ενδημικές χώρες. Πρόσφατα αναφέρθηκαν αποτελέσματα δοκιμασία ανίχνευσης ανθελονοσιακών αντισωμάτων, η οποία όμως δεν έχει καθιερωθεί στη ρουτίνα της αιμοδοσίας (Harrison, 1995· Καλλινίκου-Μανιάτη, 2001).

6. Άλλες λοιμώξεις

Η νόσος Chagas που οφείλεται στο τρυπανόσωμα *Cruzi* είναι συχνή στις χώρες της Νότιας και Κεντρικής Αμερικής, αλλά τείνει να μεταφερθεί και στις Η.Π.Α. με τους μετανάστες. Μέχρι σήμερα μπορεί να αποκλειστεί μόνο με το ιστορικό. Άλλες λοιμώξεις που έχουν αναφερθεί ως μεταδιδόμενες με τη μετάγγιση είναι η τοξοπλάσμωση, ο παρβοϊός B-19 όπου το 50% των αιμοδοτών είναι θετικοί, ο οποίος προκαλεί κρίσεις σε άτομα που πάσχουν από χρόνιες αιμολυτικές νόσους και χρόνια αναιμία σε ανοσοκατεσταλμένους. Επιπλέον, ο ιός Epstein-Barr (EBB), ο οποίος μεταδίδεται κυρίως σε ανοσοκατεσταλμένους ασθενείς και δεν ενδείκνυται έλεγχος, διότι το 90% των αιμοδοτών είναι οροθετικοί και συνιστάται η μετάγγιση λευκαφαιρεμένων, συμπυκνωμένων ερυθρών και τέλος η *Babesia* (Μοσχίδης, 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Οι ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία έχουν απολύτως φυσιολογική διανοητική ικανότητα, αντιμετωπίζουν όμως συνεχώς προβλήματα γιατί η νόσος τους υποχρεώνει σε ένα ειδικό τρόπο ζωής με πολλές και συχνές ιατρικές. Ο ψυχολογικός αντίκτυπος είναι βαρύς καθώς οι ασθενείς κλείνονται στον εαυτό τους, δεν κάνουν εύκολα φίλους, με λίγα λόγια αποφεύγουν τις κοινωνικές συναναστροφές. Γι αυτό το λόγο η νοσηλεύτρια θα πρέπει να αναπτύξει όλες εκείνες τις νοσηλευτικές δεξιότητες που διαθέτει, όχι μόνο για τον προγραμματισμό και την εκτέλεση της θεραπευτικής αντιμετώπισης της νόσου, αλλά και για την ψυχολογική υποστήριξη του ασθενή και της οικογένειάς του. Χρειάζεται δηλαδή, μια ολιστική νοσηλευτική παρέμβαση στους ασθενείς που πάσχουν από Μεσογειακή αναιμία (Λουκόπουλος & Βοσκαρίδου, 1999).

Το σχέδιο της νοσηλευτικής φροντίδας του ασθενούς με Μεσογειακή αναιμία αποσκοπεί στην επίλυση των νοσηλευτικών προβλημάτων και την ικανοποίηση των νοσηλευτικών αναγκών. Τα νοσηλευτικά προβλήματα κυρίως δημιουργούνται από την κλινική εικόνα του ασθενούς, που την προκαλούν τα εργαστηριακά ευρήματα, οι μεταγγίσεις, η πρόγνωση της ασθένειας, ο τρόπος που αντιδρά ο ασθενής και το άμεσο περιβάλλον του στην ασθένεια. Τα νοσηλευτικά προβλήματα αναφέρονται σε αυτά που δημιουργεί η αναιμία, η λευκοπενία, η θρομβοπενία, οι μεταγγίσεις, οι επιπτώσεις των μεταγγίσεων, η αναστολή της ανάπτυξης του και η μεταβολή των χαρακτηριστικών του προσώπου του (Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 2000).

6.1 Εκτίμηση της κατάστασης του ασθενούς

1. Ιστορικό υγείας

- Οικογενειακό ιστορικό Μεσογειακής αναιμίας.
- Μεσογειακή καταγωγή γονιών.
- Ίκτερος.
- Παράπονα για εύκολη κόπωση, ανορεξία και μειωμένη αντοχή στην άσκηση.

- Ιστορικό γεννήσεων νεκρών παιδιών και θανάτων βρεφών στην οικογένεια.

2. Φυσική εκτίμηση

- Ύψος, βάρος. Το διάγραμμα της σωματικής ανάπτυξης φαίνεται να υπολείπεται του φυσιολογικού.
- Δέρμα: ωχρότητα, ίκτερος.
- Πρόσωπο: μογγολοειδές προσωπίο.
- Εξέταση καρδιάς: αναιμικά φυσήματα.
- Εξέταση κοιλιάς: ηπατοσπληνομεγαλία.
- Άκρα: ανατομικές ανωμαλίες.

3. Διαγνωστικές εξετάσεις

- Βαριά αναιμία (Hb 2-4 g/dl).
- Τυπικές μορφολογικές αλλοιώσεις των ερυθροκυττάρων (ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση, σχιστοκυττάρωση, στοχοκυττάρωση, υποχρωμία).
- Αύξηση της HbF (αποτελεί το 30-90%). Η HbA λείπει πολλές φορές τελείως. Το ποσοστό της HbA₂ είναι φυσιολογικό ή ελαττωμένο.
- Μυελός. Παρατηρείται υπερπλασία της ερυθράς σειράς. Οι αποθήκες Fe είναι γεμάτες.
- 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).
- Αμνιοκέντηση και λήψη τροφοβλάστης: Η Μεσογειακή αναιμία μπορεί να διαγνωστεί προγεννητικά με την ανάλυση του DNA των εμβρυϊκών ινοβλαστών που λαμβάνονται με αμνιοκέντηση, καθώς και με λήψη τροφοβλαστικού ιστού (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

6.2 Προβλήματα του αρρώστου

1. Κακή διακίνηση οξυγόνου (αναιμία).
2. Θρεπτικό ανισοζύγιο (ανορεξία).
3. Οξεοβασικό ανισοζύγιο (μειωμένα κανονιστικά συστήματα).
4. Μείωση δραστηριοτήτων (εύκολη κόπωση).
5. Κίνδυνοι επιπλοκών (λοίμωξη, καρδιακή ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης, χολολιθίαση).
6. Προβλήματα χρονιότητας της νόσου.
7. Αλλαγή του σωματικού ειδώλου δευτεροπαθώς από τη νόσο και τη θεραπεία.
8. Οστεοπόρωση (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

6.3 Σκοποί της φροντίδας

1. Άμεσοι
 - Πρόνοια και εξασφάλιση επαρκούς ανάπαυσης.
 - Έναρξη της θεραπείας αποκατάστασης.
 - Βελτίωση επιπέδου θρέψης.
 - Διόρθωση τυχόν ανισοζυγίων.
 - Ειδική σωματική φροντίδα.
 - Πρόληψη και αντιμετώπιση επιπλοκών.
 - Τροποποίηση των καθημερινών δραστηριοτήτων ανάλογα με το βαθμό της αναιμίας.
 - Βοήθεια για παράταση της ζωής του ασθενούς και βελτίωση της ποιότητάς της.
 - Ψυχολογική υποστήριξη (Candy et. al., 2002· Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).
2. Μακροπρόθεσμοι
 - Παροχή βοήθειας στον ασθενή και στους γονείς για κατανόηση της φύσης της Μεσογειακής αναιμίας και των επιπτώσεών της.

- Προσπάθεια για δημιουργία θετικού σωματικού ειδώλου ενθαρρύνοντας δραστηριότητες κατάλληλες για την ανάπτυξή του.
- Εκπαίδευση του ασθενούς σχετικά με την εξωνοσοκομειακή αγωγή (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

6.4 Νοσηλευτική φροντίδα/παρέμβαση

1. Ενημέρωση ασθενούς και γονέων:

- σχετικά με την κληρονομικότητα της νόσου,
- 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 δεσφερριοξαμίνης, για μείωση του φορτίου του σιδήρου. Η νοσηλεύτρια γνωρίζει τους κινδύνους που διατρέχει ο άρρωστος από την μετάγγιση 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 δεσφερριοξαμίνης για την αποσιδήρωση (Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 2000· Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

2. Γενικά, για ανάπτυξη και λόγω προδιάθεσης στις λοιμώξεις, ανάγκη για εμβολιασμούς και δραστηριότητες (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

3. Σε διαταραχή θρέψης αξιολογούνται και αναφέρονται τα σημεία και τα συμπτώματα. Παρακολουθούνται τα γεύματα που καταναλώνει ο ασθενής και αναφέρεται η ανεπαρκής λήψη τροφής. Για να προαχθεί η όρεξη του ασθενούς, ένας δελεαστικός δίσκος μπορεί να επιφέρει τα επιθυμητά αποτελέσματα. Χορηγούνται άφθονα υγρά και χυμοί φρούτων. Επίσης, εφαρμόζονται μέτρα για τη βελτίωση του επιπέδου θρέψης, όπως αύξηση της από του στόματος πρόσληψης 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, φυλλικού οξέος. Μάλιστα, τα βρέφη και τα νήπια απαιτούν περίπου 8 mg σιδήρου κάθε μέρα εξαιτίας της γοργής ανάπτυξης και της

αύξησης του όγκου του αίματος (Ulrich et al., 1997· Στεφανοπούλου-Τσόγκα, 1998· Gulanick et al., 2003).

4. Σε δυσανεξία στην κόπωση γίνεται αξιολόγηση των σημείων και των συμπτωμάτων (δύσπνοια στην κόπωση, θωρακικός πόνος, εφίδρωση ή ζάλη) και εφαρμόζονται μέτρα για τη βελτίωση της ανοχής στην κόπωση, όπως μέτρα για τη διευκόλυνση της ανάπαυσης και την εξοικονόμηση ενέργειας και αποθαρρύνεται το κάπνισμα και η υπερβολική λήψη ποτών πλούσια σε καφεΐνη. Επίσης, περιορίζονται οι αθλητικές δραστηριότητες και το παιχνίδι, σε αυτές που δεν επιβαρύνουν την αναπνευστική/καρδιακή ανταπόκριση (Ulrich et al., 1997; Gulanick et al., 2003).
5. Για τον κίνδυνο λοίμωξης, αξιολογούνται και αναφέρονται τα σημεία και τα συμπτώματα (αύξηση της θερμοκρασίας, ρίγη, ταχυκαρδία, πόνος, οίδημα, ερυθρότητα, αύξηση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων, δύσσομα ούρα) και στέλνονται δείγματα καλλιέργειας σύμφωνα με τις εντολές (ούρα, πτύελα, αίμα). Επίσης, εφαρμόζονται μέτρα για την πρόληψη λοιμώξεων. 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 (Ulrich et al., 1997; Gulanick et al., 2003).
6. Ανακούφιση από τα συμπτώματα που δημιουργεί η αναιμία και περιορίζουν την άνεσή του. Όταν η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 5 g/dl ο άρρωστος μένει στο κρεβάτι κι όλες του οι φυσικές ανάγκες ικανοποιούνται από το νοσηλευτικό προσωπικό (ατομική καθαριότητα κ.α.). Όταν η τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι 5-8 g/dL η δραστηριότητα του αρρώστου θα είναι μέτρια με περιόδους ανάπαυσης κατά τη διάρκεια της ημέρας (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).
7. Λαμβάνονται συχνά τα ζωτικά σημεία πριν, κατά και μετά τη μετάγγιση για να εντοπιστούν και να αντιμετωπιστούν συμπτώματα από υπερφόρτωση της κυκλοφορίας (δύσπνοια, βήχας κυάνωση). Εάν υπάρχουν, διακόπτεται αμέσως η μετάγγιση και χορηγείται O₂. Τοποθετείται ο άρρωστος σε καθιστή θέση και ενημερώνεται επειγόντως ο γιατρός (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

8. Καταγράφονται 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, διακόπτεται αμέσως η μετάγγιση, χορηγείται ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου και φάρμακα, κατόπιν ιατρικής εντολής. Δίνεται μεγάλη προσοχή στην ποιότητα της τροφής που του χορηγείται. Απαραίτητη είναι η προστασία του παιδιού από τις λοιμώξεις με εμβολιασμούς. Οι γονείς του πρέπει να ενημερωθούν πλήρως (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).
9. Το νοσηλευτικό προσωπικό βοηθά στην προεγχειρητική φροντίδα και στη μετεγχειρητική αντιμετώπιση των προβλημάτων του ασθενούς μετά από σπληνεκτομή (Στεφανοπούλου-Τσόγκα, 1998).
10. Εάν παρουσιάζει δύσπνοια, τοποθετείται ο ασθενής σε καθιστή θέση στο κρεβάτι του και χορηγείται O₂ σύμφωνα με την ιατρική οδηγία (Στεφανοπούλου-Τσόγκα, 1998)
11. Σωστή και επισταμένη παρακολούθηση για να αντιμετωπιστούν οι επιπλοκές από τη μετάγγιση αίματος (Στεφανοπούλου-Τσόγκα, 1998).
12. Ενθάρρυνση για δημιουργία θετικού σωματικού ειδώλου με παρότρυνση δραστηριοτήτων κατάλληλων για ανάπτυξη:
 - παρακολούθηση γονέων και παιδιού για εκδήλωση αισθημάτων ενοχής,
 - παρακολούθηση παιδιού για εμφάνιση σημείων κατάθλιψης,
 - παροχή βοήθειας για ανάπτυξη ρεαλιστικών φιλοδοξιών (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).
13. Παραπομπή γονέων και παιδιών στα κατάλληλα κέντρα για περισσότερες πληροφορίες και υποστήριξη (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

6.5 Αξιολόγηση

1. Η οικογένεια του ασθενούς κατανοεί την κληρονομικότητα της νόσου.
2. Τυχόν ανεπιθύμητες επιπλοκές από τη διαδικασία της μετάγγισης διαπιστώνονται έγκαιρα και αντιμετωπίζονται.
3. Γονείς και παιδί συμμορφώνονται με το θεραπευτικό σχήμα και τη φροντίδα στο σπίτι. Οι δραστηριότητες δεν ξεπερνούν την αντοχή του ασθενούς.

4. Η ανάπτυξη, η αποδοχή του σωματικού ειδώλου είναι ικανοποιητικές (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004).

6.6 Νοσηλευτική φροντίδα/παρέμβαση κατά τη μετάγγιση αίματος

Στάδιο προετοιμασίας

- Πριν από τη μετάγγιση ο νοσηλευτής θα πρέπει να βεβαιωθεί ότι έχει γίνει ο καθορισμός της ομάδας αίματος του ασθενούς καθώς και η διασταύρωσή της.
- Ο νοσηλευτής είναι σίγουρος ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει τους λόγους για τους οποίους η μετάγγιση είναι απαραίτητη. Εξασφαλίζει την γραπτή ή προφορική συγκατάθεση του ασθενή.
- Η χορήγηση αίματος γίνεται μόνο από νοσηλευτικό προσωπικό και όχι από βοηθητικό προσωπικό. Το αίμα πρέπει να χορηγηθεί μέσα σε 20 λεπτά μετά την παραλαβή του από το τμήμα αιμοδοσίας (αφού δηλαδή έλθει σε θερμοκρασία σώματος). Επίσης, θα πρέπει το αίμα να διατηρείται μέχρι την ώρα που θα χορηγηθεί σε θερμοκρασία 2-4°C. Διαφορετικά, παρατηρείται ταχεία καταστροφή των ερυθροκυττάρων.
- Γίνεται έλεγχος της φιάλης για απώλεια χρώματος, θολερότητα, φυσαλίδες, διαρροή. Η ύπαρξη φυσαλίδων μπορεί να σημαίνει ανάπτυξη μικροβίων, ενώ θολερότητα μπορεί να είναι σημάδι αιμόλυσης. Σε αυτή την περίπτωση δεν προχωράει η χορήγησή της.
- Γίνεται λήψη των ζωτικών σημείων του ασθενούς (σφύξεις, θερμοκρασία, αρτηριακή πίεση και αναπνοές) και καταγράφονται.
- Μετά τον έλεγχο των παραπάνω, ο άρρωστος ετοιμάζεται για φλεβοκέντηση (Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 2000· Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004· Σταυριανόπουλος, 2012).

Στάδιο εκτέλεσης

- Ο νοσηλευτής συγκρίνει την ταυτότητα του αρρώστου με τα στοιχεία της φιάλης και τα διασταυρώνει. Επιβεβαιώνει ότι οι πληροφορίες συμβατότητας της ομάδας που αναγράφονται στην ετικέτα, είναι ίδιες με αυτές που αναγράφονται στην φιάλη και ότι υπάρχει υπογραφή αυτού που έχει κάνει την διασταύρωση. Ελέγχει την ημερομηνία

λήξης του αίματος. Ο νοσηλευτής επιβεβαιώνει αν έχει γίνει ο έλεγχος για μεταδιδόμενα με το αίμα νοσήματα.

- Ο γιατρός αφού επιβεβαιώσει εκ νέου τα παραπάνω στοιχεία, πρέπει οπωσδήποτε να υπογράψει τη φιάλη του αίματος.
- Το νοσηλευτικό προσωπικό λαμβάνει και καταγράφει τα ζωτικά σημεία του ασθενή (σφύξεις, θερμοκρασία, αρτηριακή πίεση και αναπνοές). Σε περίπτωση που ο ασθενής έχει πυρετό, δεν γίνεται η μετάγγιση. Ενημερώνεται άμεσα ο θεράπων ιατρός.
- Γίνεται ενημέρωση του ασθενούς για τη διαδικασία που θα ακολουθήσει.
- Ο νοσηλευτής πλένει καλά τα χέρια του και απολυμαίνει το πόμα της φιάλης.
- Ο νοσηλευτής επιβεβαιώνει ότι πρόκειται για τον σωστό ασθενή ρωτώντας τον το ονοματεπώνυμο και την ημερομηνία γέννησης.
- Εφαρμόζεται η συσκευή μετάγγισης αίματος που συνοδεύει την φιάλη με άσηπτη πάντα τεχνική.
- Αφαιρείται ο αέρας από την συσκευή για αποφυγή εμβολής αέρα. Ο νοσηλευτής τοποθετεί τη φιάλη στο στατό.
- Ο νοσηλευτής ρυθμίζει την επιθυμητή ροή μετάγγισης ανάλογα με το παράγωγο αίματος που χορηγείται και την κατάσταση του ασθενή. Ρυθμίζει διαφορετικά για τα πρώτα 15 λεπτά τη ροή του αίματος στις 10 σταγόνες/λεπτό. Εάν δεν παρατηρηθούν αντιδράσεις, ο νοσηλευτής μπορεί να αυξήσει τις σταγόνες ανάλογα με τις ανάγκες του ασθενούς. Όταν πρόκειται για πολύ ηλικιωμένο ασθενή ή για βρέφη και πολύ μικρά παιδιά, ή όταν πρόκειται για άτομα με καρδιολογικά ή αναπνευστικά προβλήματα, η ροή του αίματος ρυθμίζεται με βραδύτερο ρυθμό.
- Ο νοσηλευτής μένει κοντά στον ασθενή για τουλάχιστον 15-30 λεπτά μετά την έναρξη της μετάγγισης για τυχόν εμφάνιση σημείων ανεπιθύμητων αντιδράσεων. Τα σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων αντιδράσεων εμφανίζονται κατά τη χορήγηση των πρώτων 50-100 ml αίματος. Σε περίπτωση αντίδρασης διακόπτεται άμεσα η μετάγγιση αίματος και χορηγείται φυσιολογικός ορός για τη διατήρηση της φλεβικής γραμμής. Τέλος, δεν πρέπει να χορηγούνται φάρμακα κατά τη διάρκεια της μετάγγισης.

- Ο νοσηλευτής καταγράφει την ώρα έναρξης και λήξης της χορήγησης κάθε μεταγγιζόμενης φιάλης. Συνολικά η χορήγηση δεν πρέπει να ξεπερνά τις 2 ώρες.
- Καταγράφεται το σύνολο του όγκου αίματος ή παραγώγων που χορηγήθηκε στον πίνακα προσλαμβανομένων-αποβαλλομένων υγρών.
- Απαγορεύεται η ταυτόχρονη χορήγηση αίματος με φάρμακα, ορό Dextroze 5% ή Lactated Ringer's, χημειοθεραπευτικά σκευάσματα, αντιβιώσεις κ.α. (Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 2000· Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004· Σταυριανόπουλος, 2012).

Στάδιο παρακολούθησης

- Ο νοσηλευτής παρατηρεί τον άρρωστο πολύ προσεκτικά και αναφέρει αμέσως οποιαδήποτε δυσχέρεια παρουσιάζει. Και το πιο ασήμαντο για άλλες περιπτώσεις σύμπτωμα, μπορεί να σημαίνει πρόβλημα όταν εμφανίζεται κατά τη διάρκεια της μετάγγισης.
- Οποσδήποτε όταν ξεκινάει η μετάγγιση και ιδιαίτερα αν πρόκειται για άτομο που μεταγγίζεται για πρώτη φορά, γίνεται ενημέρωση να μη φάει τίποτε κατά την ώρα της μετάγγισης, ώστε αν παρουσιαστεί κάποια αλλεργία να είναι σίγουρο ότι οφείλεται στο αίμα και όχι σε φαγητό.
- Λαμβάνονται η θερμοκρασία, η αρτηριακή πίεση και οι σφύξεις 15 λεπτά μετά την έναρξη της μετάγγισης και καταγράφονται. Στη συνέχεια λαμβάνονται και καταγράφονται κάθε μία ώρα περίπου. Μεταβολή της κατάστασης του αρρώστου μπορεί να είναι ενδεικτική για ανάπτυξη επιπλοκών.
- Ο νοσηλευτής καταγράφει στο διάγραμμα του ασθενή στη σωστή θέση και ημερομηνία την μετάγγιση και οπωσδήποτε ενημερώνει την κάρτα νοσηλείας του, (ονοματεπώνυμο ασθενή, αριθμός φιάλης, ομάδα αίματος, ημερομηνία λήξης φιάλης, χρόνος χορήγησης, χρόνος λήξης μετάγγισης, ζωτικά σημεία πριν και μετά την μετάγγιση, οποιαδήποτε αντίδραση ή επιπλοκή). Στο φύλλο νοσηλείας καταγράφονται τα συμπτώματα, τα ζωτικά σημεία και τα μέτρα αντιμετώπισης της επιπλοκής που πάθησαν.
- Αλλάζεται η συσκευή μετάγγισης σε κάθε 2^η φιάλη (Μαλγαρινού & Κωνσταντινίδου, 2000· Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004· Σταυριανόπουλος, 2012).

6.7 Νοσηλευτική φροντίδα στις αντιδράσεις μετάγγισης

Αιμολυτική αντίδραση

Βασικός στόχος της νοσηλευτικής φροντίδας είναι η πρόληψη της υπότασης και της Οξείας Νεφρικής Ανεπάρκειας (ΟΝΑ). Ο νοσηλευτής:

- Με την εμφάνιση των πρώτων συμπτωμάτων διακόπτει άμεσα τη μετάγγιση διατηρώντας ανοιχτή τη φλεβική γραμμή με χορήγηση φυσιολογικού ορού και ενημερώνει άμεσα τον γιατρό.
- Παρακολουθεί τον ασθενή για την εξέλιξη των συμπτωμάτων και τα αξιολογεί.
- Λαμβάνει, αξιολογεί και καταγράφει τα ζωτικά σημεία του ασθενούς.
- Χορηγεί ενδοφλέβια υπέρτονο διάλυμα μανιτόλης 20% (200 ml) σε γρήγορο ρυθμό για τη διατήρηση της νεφρικής αιμάτωσης, της σπειραματικής διήθησης και της διούρησης κατόπιν ιατρικής οδηγίας.
- Σε περίπτωση αιματουρίας, χορηγεί υπέρτονο διάλυμα διττανθρακικού νατρίου 8,4% (50-100 ml) ενδοφλεβίως, με στόχο την αλκαλοποίηση των ούρων και την αποτροπή σχηματισμού κρυστάλλων οξεικής αιματίνης στα ουροφόρα σωληνάκια μετά από ιατρική οδηγία.
- Διατηρεί δελτίο προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών παρακολουθώντας την ωριαία διούρηση. Παρακολουθεί τον ασθενή για εμφάνιση ολιγουρίας ή ανουρίας (σημεία ΟΝΑ).
- Διατηρεί τον όγκο του κυκλοφορούμενου αίματος με ενδοφλέβια χορήγηση υγρών αν απέλθει διούρηση μετά από ιατρική οδηγία.
- Χορηγεί ενδοφλέβια κολλοειδή διαλύματα (Dextrose 5%) για ανάταξη της υπότασης σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.
- Χορηγεί οξυγόνο σε δύσπνοια με συσκευή νεφελοποίησης και ρυθμίζει το ροόμετρο στα 5 L/min κατόπιν ιατρικής οδηγίας.
- Χορηγεί αγγειοσυσπαστικά (επινεφρίνη) σε εμφάνιση βαριάς μορφής σοκ κατόπιν ιατρικής οδηγίας.
- Η τυχόν αιμορραγική διάθεση αντιμετωπίζεται με χορήγηση (ΦΚΠ) αιμοπεταλίων ή και κρυσταλλοειδών μετά από ιατρική οδηγία.

- Σε νεφρική ανεπάρκεια μπορεί να απαιτηθεί αιμοκάθαρση.
- Τοποθετεί μόνιμο καθετήρα κύστης και μετρά τα ούρα κάθε μία ώρα.
- Λαμβάνει δείγματα αίματος και ούρων για τις απαραίτητες εξετάσεις. Γίνεται έλεγχος παρουσίας ελεύθερης αιμοσφαιρίνης στο πλάσμα, ενδεικτικό ενδαγγειακής αιμόλυσης και διάχυτης ενδαγγειακής πήξης. Επίσης, γίνεται έλεγχος για προσδιορισμό των χρωστικών στα ούρα.
- Αποστέλλει άμεσα τη φιάλη αίματος και δείγμα πρόσφατου αίματος του ασθενούς στην αιμοδοσία για έλεγχο συμβατότητας (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004· Dewit, 2009).

Αντίδραση από πυρετογόνες ουσίες

Ο νοσηλευτής:

- Σε ήπια αντίδραση μπορεί να συνεχίσει τη ροή του αίματος μετά από ιατρική οδηγία, κάτω από στενή παρακολούθηση του ασθενούς.
- Σε έντονη πυρετική αντίδραση διακόπτει τη μετάγγιση διατηρώντας τη φλεβική γραμμή με χορήγηση φυσιολογικού ορού και ενημερώνει άμεσα το γιατρό.
- Στέλνει τη φιάλη στην αιμοδοσία με τα ανάλογα σχόλια για έλεγχο.
- Παραμένει κοντά στον ασθενή και αξιολογεί την κατάστασή του καθώς και την εξέλιξη της αντίδρασης.
- Λαμβάνει τα ζωτικά σημεία, τα καταγράφει και τα αξιολογεί. Σε εμφάνιση ρίγους λαμβάνει ξανά τη θερμοκρασία, 30' μετά την εμφάνισή του.
- Εφαρμόζει νοσηλευτικά μέτρα για τη θέρμανση του ασθενούς σε εμφάνιση ρίγους. Τοποθετεί ζεστά σκεπάσματα, θερμοφόρα στα άκρα, χορηγεί ζεστά υγρά στον ασθενή (π.χ. σούπες) κ.λπ.
- Χορηγεί αντιπυρετικά ενδοφλεβίως κατόπιν ιατρικής οδηγίας, με ιδιαίτερη προσοχή σε θρομβοπενικούς ασθενείς στους οποίους απαγορεύεται η χορήγηση ασπιρίνης.
- Σε σοβαρή αντίδραση χορηγεί κορτικοστεροειδή, μεπεριδίνη (Demerol) και υγρά ενδοφλεβίως μετά από ιατρική οδηγία.

- Καταγράφει τα αποβαλλόμενα και προσλαμβανόμενα υγρά (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004· Αθανάτου, 2007).

Αλλεργική ή αναφυλακτική αντίδραση

Σε αλλεργική αντίδραση ο νοσηλευτής:

- Επιβραδύνει το ρυθμό ροής ή διακόπτει τη μετάγγιση, ανάλογα με την οξύτητα της κατάστασης του ασθενούς. Η μετάγγιση διακόπτεται αν εμφανιστεί πυρετός ή συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα.
- Ενημερώνει το γιατρό άμεσα.
- Παρακολουθεί συνεχώς τον ασθενή και την εξέλιξη της αντίδρασης.
- Λαμβάνει, καταγράφει και αξιολογεί τα ζωτικά σημεία του ασθενούς.
- Τοποθετεί τον ασθενή σε ανάρροπη θέση.
- Χορηγεί υγρά, αντιϊσταμινικά φάρμακα (Fenistil) (ή κορτιζόνη ενδοφλεβίως) ή επινεφρίνη 0,3 ml διαλύματος 1/1.000 υποδορίως όταν ο άρρωστος εμφανίσει βαριά αναπνευστική δυσχέρεια κατόπιν ιατρικής οδηγίας.

Σε αναφυλακτική αντίδραση ο νοσηλευτής:

- Σε βαριά αναπνευστική δυσχέρεια (οίδημα λάρυγγα) χορηγεί επινεφρίνη 0,4 ml διαλύματος 1:1000 υποδόρια κατόπιν ιατρικής οδηγίας και προετοιμάζει το υλικό για την τραχειοτομή.
- Χορηγεί O₂ με συσκευή νεφελοποίησης και ρυθμίζει το ροόμετρο στα 5 L/min μετά από ιατρική οδηγία.
- Για την αποκατάσταση του όγκου κυκλοφορίας χορηγεί κορτικοστεροειδή μετά από ιατρική οδηγία.
- Εάν χρειαστεί εφαρμόζει καρδιοαναπνευστική ανάνηψη.
- Σε καμία περίπτωση δε συνεχίζει ο νοσηλευτής τη μετάγγιση (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004· Αθανάτου, 2007· Dewit, 2009).

Μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα-σύνδρομο TRALI

Ο νοσηλευτής:

- Διακόπτει τη μετάγγιση κρατώντας ανοικτή τη φλεβική γραμμή με χορήγηση φυσιολογικού ορού.
- Ενημερώνει άμεσα το γιατρό.
- Λαμβάνει, αξιολογεί και καταγράφει τα ζωτικά σημεία του ασθενούς.
- Ενημερώνει αμέσως το σταθμό αιμοδοσίας. Ο λήπτης δε λαμβάνει άλλο παράγωγο αίματος από τον ίδιο δότη, ο δε δότης υποβάλλεται σε έλεγχο για αντισώματα και για πιθανή συσχέτιση με αντιδράσεις σε άλλους λήπτες, ενώ αποκλείεται πλέον ως δότης.
- Με ιατρική οδηγία χορηγεί διουρητικά με προσοχή, εξαιτίας του κινδύνου πρόκλησης υπότασης σε ασθενείς με ελαττωμένο ενδαγγειακό όγκο. Η χορήγηση κορτικοστεροειδών δεν έχει επιβεβαιωθεί.
- Η θεραπεία είναι κυρίως υποστηρικτική με οξυγονοθεραπεία και τις πιο πολλές φορές απαιτείται διασωλήνωση του ασθενούς για μηχανική υποστήριξη αναπνοής και μεταφορά του ασθενούς στη ΜΕΘ (Γεωργόπουλος και συν., 2004· Γκιρτοβίτης, 2012).

Υπερφόρτωση της κυκλοφορίας

Ο νοσηλευτής:

- Διακόπτει τη μετάγγιση και διατηρεί τη φλεβική γραμμή με φυσιολογικό ορό.
- Ενημερώνει άμεσα το γιατρό.
- Λαμβάνει και παρακολουθεί στενά τα ζωτικά σημεία του ασθενούς, τα αξιολογεί και τα καταγράφει.
- Μετρά την Κ.Φ.Π. και την παρακολουθεί στενά.
- Τοποθετεί τον ασθενή σε ημικαθιστή θέση με τα κάτω άκρα σε εξαρτημένη θέση.
- Σε περίπτωση δύσπνοιας υπό μορφή ταχύπνοιας και ταχυκαρδία, τοποθετεί μάσκα O₂ με συσκευή νεφελοποίησης στα 5 L/min που περιέχει 2 amp Berovent κατόπιν ιατρικής οδηγίας.

- Χορηγεί άμεσα διγοξίνη και διουρητικά σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.
- Χορηγεί μορφίνη για άρση της υπέρπνοιας και χάλαση των περιφερικών φλεβών έτσι ώστε να ηρεμήσει ο ασθενής. Προσοχή στη χορήγηση εάν υπάρχει νόσος του αναπνευστικού γιατί υπάρχει κίνδυνος καταστολής του αναπνευστικού κέντρου.
- Σε περίπτωση παραγωγικού βήχα χορηγεί αμπούλα mucosolvan ενδομυϊκά σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.
- Ελέγχει τη διούρηση ανά ώρα.
- Προσφέρει στον ασθενή ψυχολογική υποστήριξη και παραμένει δίπλα του μέχρι να βελτιωθεί ικανοποιητικά η κλινική του εικόνα.
- Πιθανόν να απαιτηθεί αφαίμαξη (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004· Κορομπύλη, 2005· Dewit, 2009).

Βακτηριακή επιμόλυνση-σήψη από μολυσμένο αίμα

Ο νοσηλευτής:

- Διακόπτει τη διαδικασία της μετάγγισης διατηρώντας τη φλεβική γραμμή ανοιχτή με χορήγηση φυσιολογικού ορού.
- Ενημερώνει άμεσα τον γιατρό.
- Παρακολουθεί στενά τον ασθενή καθώς και την εξέλιξη της κατάστασής του.
- Λαμβάνει τα ζωτικά σημεία του ασθενούς, τα αξιολογεί και τα καταγράφει.
- Χορηγεί στον ασθενή την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή, πάντα βάση ιατρικής οδηγίας. Για την αντιμετώπιση της σηψαιμίας συνήθως χορηγούνται αντιβιοτικά ευρέως φάσματος εντός της 1^{ης} ώρας από την εμφάνιση των συμπτωμάτων, ενδοφλέβια χορήγηση υγρών, αγγειοσυσπαστικά και κορτικοστεροειδή.
- Η θεραπεία για την αντιμετώπιση της ΔΕΠ (διάχυτη ενδαγγειακή πήξη) και της καταπληξίας είναι υποστηρικτική.
- Λαμβάνει την κεντρική φλεβική πίεση του ασθενούς.
- Ζητά καλλιέργειες από το αίμα του δότη και στέλνει το υπόλοιπο αίμα της φιάλης για καλλιέργεια (Dewit, 2009· Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

Εμβολή αέρα

Ο νοσηλευτής:

- Άμεσα διακόπτει την είσοδο αέρα στην κυκλοφορία με κλείσιμο της συσκευής.
- Ενημερώνει άμεσα το γιατρό για την κατάσταση του ασθενή.
- Λαμβάνει, καταγράφει και αξιολογεί τα ζωτικά σημεία.
- Τοποθετεί τον ασθενή σε ελαφρά θέση Trendelenburg για να παγιδευτεί ο αέρας στις δεξιές κοιλότητες της καρδιάς.
- Σύμφωνα με την ιατρική οδηγία χορηγεί στον ασθενή οξυγόνο με ρινική κάνουλα για ανακούφιση από τη δύσπνοια καθώς και κορτικοστεροειδή και μεπεριδίνη (Demerol) ενδοφλέβια για την αποκατάσταση της ταχυκαρδίας.
- Βοηθά τον ασθενή να βήξει με συχνή μετακίνηση του ασθενούς στην ύπτια θέση και από την ύπτια στη καθιστή, τοποθετεί μαξιλάρι στην αγκαλιά του ασθενούς ώστε να ανυψωθεί το διάφραγμα, ενθαρρύνει τον ασθενή ώστε να βήξει κ.λπ. (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004· Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Υπερκαλιαιμία

Ο νοσηλευτής:

- Διακόπτει τη μετάγγιση και ενημερώνει τον γιατρό.
- Παρακολουθεί τα ζωτικά σημεία του ασθενούς μέσω μόνιτορ και συνήθως απαιτείται η λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Συστήνεται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων καλίου στο αίμα.
- Χορηγεί φυσιολογικό ορό και διουρητικά (Lasix) ενδοφλέβια σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.
- Χορηγεί στον ασθενή ορό γλυκόζης μαζί με ινσουλίνη και διττανθρακικό νάτριο ενδοφλέβια με ιατρική οδηγία.
- Χορηγεί γλυκονικό ασβέστιο ενδοφλέβια με ιατρική οδηγία.
- Σε ασθενείς με προχωρημένη νεφρική ανεπάρκεια γίνεται αιμοκάθαρση (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004· Μοσχίδης, 2009· Γκιρτοβίτης, 2012).

Υπασβεστιαμία

Ο νοσηλευτής:

- Διακόπτει τη μετάγγιση και ενημερώνει τον γιατρό.
- Παρακολουθεί τα ζωτικά σημεία του ασθενούς μέσω μόνιτορ και συνήθως απαιτείται η λήψη ηλεκτροκαρδιογραφήματος. Συστήνεται η στενή παρακολούθηση των επιπέδων του ασβεστίου στο αίμα.
- Χορηγεί γλυκονικό ασβέστιο ενδοφλέβια με ιατρική οδηγία
- Χορηγεί 10 ml χλωριούχο ασβέστιο 10% ενδοφλέβια με ιατρική οδηγία (Σαχίνη-Καρδάση & Πάνου, 2004· Γκιρτοβίτης, 2012).

6.8 Ο ρόλος του νοσηλευτικού προσωπικού στη σωστή εφαρμογή της αποσιδήρωσης

Η συμβολή του νοσηλευτικού προσωπικού στη σωστή εφαρμογή του θεραπευτικού προγράμματος των ασθενών με β- Μεσογειακή αναιμία είναι ιδιαίτερα σημαντική. Η νοσηλευτική φροντίδα συνδέεται με την εφαρμογή της θεραπευτικής αγωγής σε συνδυασμό με την ψυχολογική υποστήριξη του πάσχοντα. Το κύριο νοσηλευτικό έργο αφορά την εφαρμογή των μεταγγίσεων και του προγράμματος αποσιδήρωσης, ιδιαίτερα στη εκπαίδευση των πασχόντων και των οικογενειών τους στη σωστή εφαρμογή των προγραμμάτων αποσιδήρωσης στο σπίτι. Η πολύωρη συναναστροφή των πασχόντων με το νοσηλευτικό προσωπικό της μονάδας, έχει σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη μιας ιδιαίτερα πολύτιμης σχέσης που επιτρέπει στον νοσηλευτή να παρεμβαίνει και να στηρίζει ψυχολογικά τους πάσχοντες και τις οικογένειές τους (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Όπως είναι γνωστό, τα υπάρχοντα σχήματα αποσιδήρωσης περιλαμβάνουν την υποδόρια ή ενδοφλέβια χορήγηση δεσφερριόξαμίνης, την από του στόματος χορήγηση δεφεριπρόνης και δεφερασιρόξης και το συνδυασμό δεσφερριόξαμίνης και δεφεριπρόνης.

Για τη συνεχή υποδόρια έγχυση χρησιμοποιείται ειδική αντλία, σύριγγα μιας χρήσης που εφαρμόζεται στην αντλία και πεταλούδα για την έγχυση του φαρμάκου. Απαραίτητη προϋπόθεση είναι οι γονείς και πάσχοντες να εκπαιδευτούν κατάλληλα στο λογισμικό της αντλίας, ώστε να μπορούν να ρυθμίζουν μόνοι τους τη διάρκεια και ποσότητα έγχυσης. Αυτό, καθώς και την εκπαίδευση στην τεχνική της εφαρμογής του υποδόριου καθετήρα, το αναλαμβάνει το νοσηλευτικό προσωπικό. Η σωστή τεχνική εφαρμογής του υποδόριου καθετήρα περιλαμβάνει:

- Την προσεκτική επιλογή του σημείου έγχυσης ώστε να υπάρχει άφθονος υποδόριος ιστός που να στερείται μεγάλων αιμοφόρων αγγείων και νεύρων.
- Τη σωστή εφαρμογή αντισηψίας στην επιλεγμένη περιοχή.
- Την αποφυγή έγχυσης του φαρμάκου σε οιδηματώδεις περιοχές.
- Την εναλλαγή των σημείων έγχυσης προς αποφυγή τοπικού ερεθισμού και μολύνσεων (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Η διάρκεια της συνεχούς υποδόριας έγχυσης δεσφερριοξαμίνης είναι συνήθως 8-10 ώρες και γίνεται σχεδόν σε καθημερινή βάση. Η πολύωρη διάρκεια και το επίπονο της διαδικασίας έχει σαν αποτέλεσμα τη μη καλή συμμόρφωση των πασχόντων στο σωστό πρόγραμμα αποσιδήρωσης, ιδιαίτερα στην ευαίσθητη ηλικία της εφηβείας. Ο ρόλος του νοσηλευτή της μονάδας Μεσογειακής αναιμίας είναι η ψυχολογική υποστήριξη και η επισήμανση των οφελών της τακτικής εφαρμογής της αποσιδήρωσης των πασχόντων με β- Μεσογειακή αναιμία (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Η ενδοφλέβια έγχυση της δεσφερριοξαμίνης πρέπει να γίνεται με βραδύ ρυθμό. Η έγχυση γίνεται με συσκευή συνεχούς στάγδην ρυθμιζόμενης ροής και είναι σημαντικό να τοποθετηθεί σωστά ο καθετήρας στη φλέβα. Κατά τη διάρκεια της ενδοφλέβιας αγωγής που γίνεται στο νοσοκομείο η νοσηλεύτρια πρέπει να βρίσκεται σε επαγρύπνηση για τη διατήρηση σταθερού ρυθμούς ροής (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Η δεσφερριοξαμίνη τόσο στην ενδοφλέβια όσο και στην υποδόρια έγχυση στερείται γενικά σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών. Από τις συχνότερες είναι ήπιες δερματικές αλλεργικές αντιδράσεις, ενώ στις μακροχρόνιες ανήκουν πιθανή τοξική επίδραση σε όραση, ακοή και το μυοσκελετικό σύστημα. Το νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να γνωρίζει τις αντιδράσεις αυτές με σκοπό την έγκαιρη αναγνώριση, καταγραφή και ιατρική αντιμετώπισή τους καθώς και για τη σωστή συμβουλευτική προς τους ίδιους τους πάσχοντες και τις οικογένειές τους (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Ο ρόλος του νοσηλευτικού προσωπικού στην από του στόματος θεραπεία αποσιδήρωσης, περιλαμβάνει την εκπαίδευση για τη σωστή εφαρμογή της αγωγής με συνεχή ενθύμηση για την καθημερινή λήψη των φαρμάκων καθώς και την επισήμανση και έγκαιρη αντιμετώπιση πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που περιλαμβάνουν γαστρεντερικές διαταραχές, αρθραλγίες, ηπατοπάθεια και ουδετεροπενία (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Η έρευνα στον τομέα της αποσιδήρωσης δε σταματάει. Είναι χρέος του νοσηλευτικού προσωπικού των μονάδων Μεσογειακής αναιμίας να ενημερώνεται και να συμμετέχει σε όλες τις νέες εξελίξεις (ερευνητικά προγράμματα, κλινικές μελέτες), με σκοπό την βελτίωση της ποιότητας ζωής των πασχόντων (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 7^ο

ΨΥΧΟΛΟΓΙΚΑ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ ΠΑΣΧΟΝΤΩΝ ΑΠΟ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

7.1 Οι ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις στα άτομα με Μεσογειακή αναιμία

Η Θαλασσαιμία επηρεάζει τον πάσχοντα και το περιβάλλον του άμεσα και ποικιλοτρόπως. Η φύση και η έκταση των ψυχολογικών επιπτώσεων εξαρτώνται και από παράγοντες ανεξάρτητους 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. Συνεπώς επηρεάζουν την ποιότητα ζωής των πασχόντων και την πρόγνωση της νόσου. Άτομο και οικογένεια αναπτύσσουν διαφορετικούς τρόπους αντιμετώπισης. Οι τρόποι αυτοί είναι το αποτέλεσμα της αλληλοεπίδρασης των συνειδητών στρατηγικών συμπεριφοράς και των ασυνειδητών ψυχικών μηχανισμών άμυνας (Κωστάρα, 2007).

Βάσει της θεωρίας της εξέλιξης του Erikson όσον αφορά την προσαρμογή του ατόμου με Μεσογειακή αναιμία, υπάρχουν κάποια στάδια εξέλιξης έως ότου το άτομο να φτάσει στην προσαρμογή (Γεωργαντά, 1987).

Το πρώτο στάδιο της εξέλιξης είναι η βρεφική ηλικία (2-3 εβδομάδες έως 1,5 ετών). Σε αυτήν την πρώτη βασική περίοδο της ζωής του, το βρέφος μαθαίνει να εμπιστεύεται ή να δείχνει δυσπιστία απέναντι στον εαυτό του και στο περιβάλλον. Παράλληλα η οικογένεια προσαρμόζεται στην ύπαρξη ενός νέου μέλους και το ζευγάρι επαναδιαπραγματεύεται τη σχέση του, μιας και η σύνθεση της οικογένειας έχει αλλάξει με τη γέννηση του νέου ατόμου. Σε περίπτωση που το παιδί γεννηθεί με Μεσογειακή αναιμία η διάγνωση της ασθένειας γίνεται στη βρεφική ηλικία (Γεωργαντά, 1987).

Η διάγνωση προκαλεί μεγάλο σοκ και είναι μια περίοδος κρίσης για την οικογένεια. Επιπλέον, μπορεί να επιδράσει αρνητικά στην ανάπτυξη εμπιστοσύνης του βρέφους απέναντι στον εαυτό του και στο περιβάλλον, κυρίως λόγω των επίπονων μεταγίσεων. Επίσης, πολλές φορές η ίδια η οικογένεια και το ευρύτερο κοινωνικό σύνολο αντιμετωπίζει το βρέφος με δυσπιστία λόγω της ασθένειάς του (Γεωργαντά, 1987).

Το δεύτερο στάδιο εξέλιξης είναι η νηπιακή ηλικία από το 2^ο-3^ο έτος της ηλικίας. Είναι πολύ σημαντική περίοδος για την ανάπτυξη της πρωταρχικής αυτονομίας του παιδιού. Το νήπιο αντιλαμβάνεται την ύπαρξή του σαν μια ξεχωριστή οντότητα και διστακτικά, κάνει τα πρώτα του βήματα μακριά από τη μητέρα του. Οι γονείς πρέπει να ενθαρρύνουν το παιδί προς αυτή τη κατεύθυνση, για την περαιτέρω ψυχολογικά ορθή ανάπτυξη του παιδιού και να αφήνουν το νήπιο να εξερευνά το περιβάλλον του (Γεωργαντά, 1987).

Το παιδί που πάσχει από Μεσογειακή αναιμία δείχνει μεγαλύτερη δυσπιστία και εξάρτηση στο περιβάλλον του. Οι γονείς θα πρέπει να μη φοβούνται να ενθαρρύνουν το παιδί σε αυτή του την προσπάθεια και να του δείχνουν εμπιστοσύνη. Σε καμία περίπτωση οι γονείς δεν πρέπει να γίνονται υπερπροστατευτικοί και αποδοκιμαστικοί, ή να συμπεριφέρονται επικριτικά και να μην αφήνουν στο παιδί καμία πρωτοβουλία. Εμπιστοσύνη στη βρεφική ηλικία και αυτονομία στη νηπιακή είναι σημαντική, ώστε το παιδί να μπορέσει να επιτύχει τους επόμενους στόχους και στα επόμενα στάδια ανάπτυξης (Γεωργαντά, 1987).

Το επόμενο αναπτυξιακό στάδιο είναι αυτό της προσχολικής ηλικίας (2,5-5 ετών). Αυτό το στάδιο είναι πολύ σημαντικό για να μάθει το παιδί να παίρνει πρωτοβουλίες, να μάθει πώς μπορεί να αναπτύξει δραστηριότητα και να έχει κάποια επίδραση στο άμεσο περιβάλλον του. Αυτό δίνει το αίσθημα ενός εσωτερικού ελέγχου, ότι δεν δέχεται παθητικά αυτά που του συμβαίνουν αλλά ότι αντίθετα μπορεί να ορίζει τη πορεία των πραγμάτων. Για να μάθει το παιδί να παίρνει πρωτοβουλίες και να δρα σαν ανεξάρτητο και αυτεπίβουλο ον στην κοινωνία, πρώτα θα πρέπει να μάθει να εμπιστεύεται τον εαυτό του και το περιβάλλον του και δεύτερον να έχει ενθαρρυνθεί στην προσπάθειά του για αυτονομία. Σε περίπτωση που το παιδί αντιμετωπίζεται από την οικογένεια και την κοινωνία σαν αδύναμο και παθητικό ον, το παιδί αναπτύσσει το αίσθημα της ενοχής (Γεωργαντά, 1987).

Στη σχολική και προεφηβική ηλικία (6-14 ετών), το παιδί αντιμετωπίζει τον κόσμο του σχολείου και θα πρέπει να είναι παραγωγικό. Να μάθει να δημιουργεί και να είναι χρήσιμο μέλος της κοινωνίας (Γεωργαντά, 1987).

Καθώς αναπτύσσονται οι νοητικές ικανότητες του παιδιού καινούρια ερωτήματα τίθενται και νέα προβλήματα δημιουργούνται. Το παιδί που πάσχει από Μεσογειακή αναιμία, αρχίζει να συνειδητοποιεί της επιπτώσεις της χρόνιας ασθένειάς του, την κατάστασή του και ότι αυτή θα διαρκέσει εφόρου ζωής. Με τη συμπαράσταση της οικογένειάς του, του σχολείου του και της κοινωνίας, το πάσχον παιδί δεν πρέπει να χάσει την πρωτοβουλία και τη δημιουργικότητά του και από ένα αίσθημα ανημπόριας και απελπισίας λόγω της κατάστασής του. Θα πρέπει

καθημερινά να αγωνίζεται για την ύπαρξή του και να αντιμετωπίζει το μέλλον του με αισιοδοξία (Γεωργαντά, 1987).

Στην προεφηβική ηλικία, είναι σημαντικό οι γονείς να αφήνουν κάποιο έλεγχο στο παιδί τους όσον αφορά την αγωγή που ακολουθεί. Το παιδί πρέπει να αρχίσει να αποκτά το ίδιο την ευθύνη για το πότε αισθάνεται την ανάγκη να πάει στο νοσοκομείο για μετάγγιση, πώς και πότε να φύγει από το σπίτι και να κάνει τη δική του ζωή. Τα παιδιά πρέπει να έχουν ήδη προετοιμαστεί για το πώς θα είναι υπεύθυνα για τη θεραπεία τους (Γεωργαντά, 1987).

Η εφηβεία (15-20 ετών) είναι μια σημαντική και δύσκολη περίοδος, αφού κάνουν τη εμφάνισή τους οι επιπλοκές της νόσου, σε σωματικό και ψυχολογικό επίπεδο. Τα καρδιολογικά προβλήματα, ο σακχαρώδης διαβήτης, οι δυσλειτουργίες του ήπατος λόγω ηπατίτιδας Β και C, δημιουργούν έναν κλονισμό στην ήδη εύθραυστη ψυχοσωματική ισορροπία του παιδιού και ανησυχία για την εξέλιξη που θα έχει η ζωή του όσο μεγαλώνει. Την περίοδο αυτή παρατηρούνται επίσης ενδοκρινολογικές ανωμαλίες που έχουν ως αποτέλεσμα την καθυστέρηση στη σωματική ανάπτυξη, την απουσία ή την ανεπαρκή ανάπτυξη των δευτερογενών χαρακτηριστικών του φύλου, τη μη ολοκληρωμένη σεξουαλική εξέλιξη ή ακόμα και τη στειρότητα (Γεωργαντά, 1987).

Οι ανωμαλίες στη φυσική εμφάνιση και η απουσία της σεξουαλικής ανάπτυξης κάνουν τους νέους αντικοινωνικούς και εσωστρεφείς, αποφεύγοντας τις κοινωνικές συναλλαγές από φόβο ότι θα γίνουν αντικείμενο χλευασμού ή λόγω φόβου ότι θα απορριφθούν ή θα στιγματιστούν. Όλα αυτά, σε συνδυασμό με την μεταπτωτική συναισθηματική ζωή του εφήβου λόγω βιολογικών αλλαγών της ήβης και κυρίως του ορμονικού συστήματος του εφήβου, απαιτούν βοήθεια και καθοδήγηση προκειμένου ο έφηβος να αντιμετωπίσει όλες τις αντιξοότητες στις οποίες πολλές φορές δρα επαναστατικά. Πρέπει το οικογενειακό περιβάλλον του εφήβου να δώσει στήριξη, κατανόηση και ενθάρρυνση ώστε να χρησιμοποιεί πάντα την κρίση του για να παίρνει αποφάσεις και να λειτουργεί υπεύθυνα στη ζωή του (Γεωργαντά, 1987).

Το τελευταίο στάδιο είναι η ενηλικίωση (21 ετών και άνω) στο οποίο ο έφηβος ενηλικιώνεται και πρόκειται να ζήσει χώρα από την οικογένειά του δημιουργώντας μια ανεξάρτητη ζωή. Με την σωστή βοήθεια της οικογένεια και της κοινωνίας, πρέπει ως ενήλικας να μπορεί να στέκεται στα δικά του πόδια δουλεύοντας, αποκτώντας κοινωνικές σχέσεις, φιλίες, τη δική του οικογένεια. Λόγω των επιπρόσθετων προβλημάτων που δημιουργεί η ίδια η ασθένεια, η βοήθεια της οικογένειας και του κοινωνικού συνόλου είναι

καθοριστική, ώστε το άτομο να μπορέσει να προσαρμοστεί στις ανάγκες και τις απαιτήσεις της κοινωνίας, ώστε να μη θεωρηθεί προβληματικός ή απροσάρμοστος (Γεωργαντά, 1987).

7.2 Οι ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις στην οικογένεια του πάσχοντος με Μεσογειακή αναιμία

Από πολλούς επιστήμονες έχει αναλυθεί το ζήτημα των ψυχολογικών επιπτώσεων που προκαλεί στους γονείς, η διάγνωση μιας χρόνιας και δυνητικά θανατηφόρας ασθένειας του παιδιού. Αρκετές φορές βιώνεται από τους γονείς ως πλήγμα της αυτοεκτίμησής τους ή και ως ναρκισσιστικό τραύμα. Σύμφωνα με την J. Mc Dougall, είναι φυσιολογικό μια μητέρα να βιώνει αρχικά το βρέφος ως ναρκισσιστική προέκτασή της και σε περίπτωση ασθένειας του παιδιού να βιώσει αυτή ως δική της αναπηρία. Τότε η κλινική κατάληξη μπορεί να είναι η κατάθλιψη (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Σύμφωνα με τον Gullberg, μετά τη διάγνωση μιας χρόνιας ασθένειας πολλές φορές δημιουργείται ψυχικό τραύμα, μια οξεία φάση την οποία αποκαλεί τραυματική κρίση, στη διάρκεια της οποίας παρατηρούνται 4 επιμέρους στάδια:

1. Το σοκ: διαρκεί από λεπτά έως μερικές μέρες και χαρακτηρίζεται από ψυχική αναλγησία. Οι προσβληθέντες δηλαδή βιώνουν μόνο χάος και μπερδεμα.
2. Η φάση της αντίδρασης: είναι η φάση της επίγνωσης που επέρχεται συνοδευόμενη από τις ανάλογες συναισθηματικές αντιδράσεις. Μπορεί να είναι άγχος, πόνος, κατάθλιψη ή και επιθετικότητα που μερικές φορές συνοδεύεται από εκδραμάτιση στην πράξη με κλάματα, φωνές κ.λπ.
3. Η φάση της επανόρθωσης: γίνεται ψυχολογική διεργασία του τραύματος. Δομείται μια νέα κατάσταση ζωής.
4. Η φάση ενός νέου προσανατολισμού: πλέον τα άτομα ρυθμίζουν τη καθημερινή τους ζωή με βάση τη νέα κατάσταση (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Οι Mintzer και συν. σε μελέτη τους για τις αντιδράσεις γονιών που είχαν παιδιά με γενετικές ανωμαλίες κατέληξαν στο ότι οι αντιδράσεις των γονιών μετά τη διάγνωση της ασθένειας διαγράφουν συνήθως μια συγκεκριμένη πορεία. Παρατηρείται ένα αρχικό στάδιο του σοκ και της απογοήτευσης, θυμού και πλήγματος της αυτοεκτίμησής τους. Στη συνέχεια παρατηρείται μια επίπονη ενδοψυχική αποσταθεροποίηση και σταδιακά επανάκτηση της δύναμης και της ψυχικής ισορροπίας τους (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Επίσης, είναι παρατηρημένο από τους Solnit και Stark, το γεγονός ότι οι μητέρες εισέρχονται σε μια διαδικασία θρήνου, για το φυσιολογικό παιδί που επιθυμούσαν να αποκτήσουν και έχασαν, όταν μαθαίνουν ότι το παιδί που γέννησαν πάσχει από μια χρόνια ασθένεια. Η διαδικασία του θρήνου όμως περιπλέκεται όταν το πραγματικό και άρρωστο παιδί τους βρίσκεται εν ζωή. Στην πραγματικότητα υπάρχει πάντα μια απόκλιση μεταξύ της επιθυμίας της μητέρας για το παιδί της και του πραγματικού παιδιού (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Σύμφωνα με όσα αναφέρθηκαν, φαίνεται οι αντιδράσεις των γονιών μπροστά στη διάγνωση μιας χρόνιας και δυνητικά θανατηφόρου ασθένειας ακολουθούν τη διαδικασία του θρήνου με άρνηση, θυμό, διαπραγματεύση, κατάθλιψη και παραδοχή, όπως περιγράφηκε από την Kubler-Ross. Οι αντιδράσεις των γονέων όμως, εξαρτώνται απόλυτα από τον τρόπο που οι ίδιοι αντιμετωπίζουν το παιδί τους κατά τη φυσιολογική τους ανάπτυξη, πχ. εάν είναι υπερπροστατευτικοί ή όχι, την αντίληψη που έχουν απέναντι στο ίδιο το γεγονός της νόσου καθώς και το εκπαιδευτικό, κοινωνικό και βιοτικό τους επίπεδο (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

Η επίδραση της διάγνωσης μιας χρόνιας ασθένειας στο παιδί, όπως είναι η Μεσογειακή αναιμία, εξαρτάται από πάρα πολλούς παράγοντες όπως: η ηλικία έναρξης της ασθένειας, η φύση και η σοβαρότητά της, η πρόγνωση και οι δυνατότητες θεραπείας, οι απαιτούμενες ιατρικές διαδικασίες και το εάν η νόσος είναι συγγενής ή επίκτητη. Επίσης, η ποιότητα της συζυγικής σχέσης καθώς και οι εμπειρίες τους από τους δικούς τους γονείς. Ακόμα οι προσδοκίες που έχουν για το δικό τους παιδί, η ιδιοσυγκρασία του παιδιού καθώς και η ικανότητα που έχει το παιδί να οργανώνεται, την υποστήριξη που έχουν οι ίδιοι οι γονείς από το περιβάλλον τους (Γεωργιάδη & Ζηλακάκη, 2006).

7.3 Ψυχολογικές διαταραχές σε αδέρφια με Μεσογειακή αναιμία

Είναι γεγονός ότι η παρουσία μιας χρόνιας ασθένειας αποτελεί έναν ψυχολογικά στρεσογόνο παράγοντα για την οικογένεια. Αυτό όμως δεν αποκλείει, την ανάπτυξη τόσο στο πάσχον παιδί όσο και στα υπόλοιπα μέλη της οικογένειας υγιών προσαρμοστικών μηχανισμών. Υπάρχουν μελετητές οι οποίοι υποστηρίζουν, ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου η διάγνωση μιας χρόνιας ασθένειας μπορεί να παρέχει ευκαιρίες για ανάπτυξη της προσωπικότητας, με λίγα λόγια να επιδρά θετικά στους γονείς αλλά και στα υπόλοιπα παιδιά της οικογένειας. Τα αδέρφια του πάσχοντος παιδιού φαίνεται να αναπτύσσουν βαθιά

συναισθήματα συμπόνιας και κατανόησης των συνανθρώπων τους, όπως επίσης και να εκτιμούν περισσότερο της δική τους υγεία. Για παράδειγμα, ο Lobato συνέκρινε παιδιά προσχολικής ηλικίας που είχαν αδερφό με χρόνια νόσημα όπως η Μεσογειακή αναιμία, με ακριβώς αντίστοιχα αδέρφια υγιών παιδιών. Διαπίστωσε, ότι τα αδέρφια των πασχόντων παιδιών σε αυτή την ηλικία αναπτύσσουν μεγαλύτερη υπευθυνότητα από ότι τα αδέρφια των υγιή παιδιών, τόσο στο να φροντίζουν τα αδέρφια τους όσο και στο να βοηθούν στις δουλειές του σπιτιού. Πιθανόν αυτή η δραστηριότητα να αντιπροσωπεύει ένα τρόπο ψυχολογικής άμυνας σε καταθλιπτική διάθεση (Λαμπροπούλου, 1995).

Εκτός από τις παραπάνω μελέτες, υπάρχουν κι άλλες που υποστηρίζουν ότι η ψυχική ισορροπία των υγιών παιδιών πιθανά διαταράσσεται από την εμπειρία της χρόνιας ασθένειας των αδερφών τους. Σε μια μελέτη του ο Codington υποστηρίζει ότι η μακροχρόνια ασθένεια παιδιού στην οικογένεια είναι από τα πιο σημαντικά γεγονότα της ζωής, που αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα δημιουργίας νόσου. Άλλες μελέτες υποστηρίζουν ότι το πόσο σοβαρά και βαθιά θα επηρεάσει την ψυχική υγεία του αδερφού η χρόνια αρρώστια ενός παιδιού, εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, όπως από τη χρονική περίοδο που εμφανίστηκε στην οικογένεια η ασθένεια, από το πόσο απειλητική είναι για τη ζωή, από την επίδραση που έχει η νόσος στη σωματική εικόνα, από το αν το πάσχον παιδί είναι του ίδιου φύλου με τα αδέρφια του, από το πότε γεννήθηκαν τα αδέρφια σε σχέση με τον πάσχον αδερφό, από την ανάπτυξη της προσωπικότητας του κάθε μέλους της οικογένειας, από τη συνοχή που υπάρχει στα μέλη της οικογένειας, από την αποδοχή της ασθένειας από τους γονείς και πιθανά και από άλλους παράγοντες (Λαμπροπούλου, 1995).

7.4 Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ψυχολογική υποστήριξη του πάσχοντα

Η συχνότητα εμφάνισης άγχους και κατάθλιψης των ασθενών με Μεσογειακή αναιμία αυξάνεται ολοένα και περισσότερο. Δυστυχώς πολλές φορές δεν αντιμετωπίζονται επαρκώς, είτε διότι οι επαγγελματίες υγείας τα θεωρούν ως φυσική συνέπεια της νόσου και δίδουν περισσότερη βαρύτητα στη θεραπεία, είτε διότι οι ασθενείς δείχνουν απροθυμία αναζήτησης ιατρικής βοήθειας. Η αντιμετώπιση των ψυχικών διαταραχών από τους επαγγελματίες υγείας συμβάλει στην καλύτερη πορεία της νόσου, στη βελτίωση της ποιότητας ζωής και ειδικότερα όταν πρόκειται για παιδιατρικούς ασθενείς, στην ομαλή εξέλιξή τους σε ψυχοσυναισθηματικά υγιείς ενήλικες (Κουτελέκος, 2013).

Πλήθος παραγόντων είναι δυνατόν να επηρεάζουν τις ψυχικές συνιστώσες (άγχος και κατάθλιψη), εκ των οποίων οι κυριότεροι είναι η χρονιότητα και βαρύτητα της νόσου, η ύπαρξη ή μη υποστηρικτικού περιβάλλοντος, οι επιπτώσεις της νόσου στην λειτουργικότητα του ατόμου, ο βαθμός αυτοεκτίμησής τους, οι επιπλοκές, η σεξουαλική δυσλειτουργία, η υπογονιμότητα, οι συχνές επανεισαγωγές συμπεριλαμβανομένης της ανάγκης τακτικής ιατρονοσηλευτικής φροντίδας, των συνθηκών νοσηλείας και των συχνών παρεμβάσεων στο σώμα και άλλα σύνθετα δευτερογενή κοινωνικά και εκπαιδευτικά προβλήματα. Αξίζει να σημειωθεί, ότι όλοι αυτοί οι παράγοντες εξαρτώνται σε διαφορετικό βαθμό από το αναπτυξιακό στάδιο (ηλικία) στο οποίο βρίσκονται τα άτομα, προκαλώντας συνεπώς διαφορετικής έντασης κατάθλιψη και άγχος (Κουτελέκος, 2013).

Ο ρόλος του νοσηλευτή στην ψυχολογική υποστήριξη του πάσχοντα είναι καθοριστικός. Βοηθά τον πάσχοντα ώστε να αποδεχθεί το αλλαγμένο σωματικό είδωλό 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 (Κωστάρα, 2007).

Επίσης, σημαντική είναι η ψυχολογική βοήθεια ιδιαίτερα κατά τη φάση της εφηβείας, όπου πρέπει ο νοσηλευτής να προσπαθήσει να πείσει 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. Ο νοσηλευτής παροτρύνει τον ασθενή να χρησιμοποιήσει διάφορα μέσα για βελτίωση της εμφάνισής του και τον ενθαρρύνει να επιδίδεται σε κατάλληλες δραστηριότητες, ανάλογα με την αντοχή του, που βοηθούν στην ανάπτυξή του. Παρακολουθεί τον ασθενή για εκδήλωση αισθημάτων ενοχής και εμφάνιση σημείων κατάθλιψης (Κωστάρα, 2007).

Πάντα στα πλαίσια της νοσηλευτικής επιστήμης, ο νοσηλευτής προσπαθεί να προσφέρει στον ασθενή ψυχολογική υποστήριξη, ενθαρρύνοντάς τον για ασχολίες που του δημιουργούν θετικά συναισθήματα και που του προσφέρουν ευκαιρίες για κοινωνικές συναναστροφές.

Το δεύτερο σκέλος της ψυχολογικής υποστήριξης που προσφέρει ο νοσηλευτής αφορά την οικογένεια του πάσχοντα. 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 έχει βελτιωθεί σε σχέση με το παρελθόν 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 ποιά από τα βαρέως προσβαλλόμενα παιδιά θα έχουν ευνοϊκή εξέλιξη της νόσου. Ο νοσηλευτής πρέπει να φροντίζει τις οικογένειες αυτών των παιδιών και 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 (Κωστάρα, 2007).

Ο νοσηλευτής οφείλει να ενημερώνει τα μέλη της οικογένειας για το στίγμα της Μεσογειακής αναιμίας και τον τρόπο που κληρονομείται, καθώς και για τους τρόπους πρόληψης και διάγνωσης των ετεροζυγωτών της νόσου. Τέλος, πολύ σημαντική είναι η παραπομπή της οικογένειας στα κατάλληλα κέντρα για περισσότερες πληροφορίες και ψυχολογική υποστήριξη, καθώς και η συμμετοχή του νοσηλευτή σε πρόγραμμα ομαδικού ελέγχου ετεροζυγωτών και παραπομπή αυτών για γενετική συμβουλευτική υποστήριξη (Κωστάρα, 2007).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 8^ο

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΔΙΕΡΓΑΣΙΑ

Η νοσηλευτική διεργασία είναι μια συστηματική μέθοδος που κατευθύνει τον νοσηλευτή και τον ασθενή στον αμοιβαίο προσδιορισμό των αναγκών για νοσηλευτική φροντίδα, σχεδιασμό και εφαρμογή της φροντίδας, εκτίμηση των αποτελεσμάτων. Ο πρωταρχικός σκοπός της νοσηλευτικής διεργασίας είναι να βοηθήσει το νοσηλευτή να διαχειρίζεται τη φροντίδα κάθε ασθενούς με επιστημονικό, ολιστικό και δημιουργικό τρόπο. Προϋπόθεση για την επιτυχία αυτού του στόχου είναι οι πολλές διανοητικές, τεχνικές, διαπροσωπικές και ηθικές/νομικές ικανότητες του νοσηλευτή, καθώς και η θέληση να τις χρησιμοποιήσει δημιουργικά όταν εργάζεται με ασθενείς, ώστε να προάγει την ευεξία, να προλαμβάνει την ασθένεια, να αποκαταστήσει την υγεία και να διευκολύνει την αντιμετώπιση της διαταραγμένης λειτουργικότητας (Taylor et al., 2010).

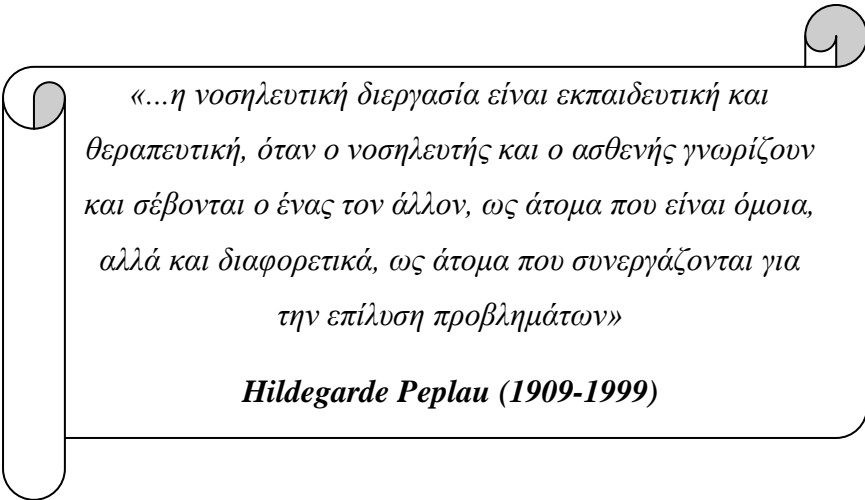
Στάδια νοσηλευτικής διεργασίας

1. Αξιολόγηση. Είναι η συστηματική και συνεχής συλλογή δεδομένων του ασθενούς, η επιβεβαίωση της εγκυρότητάς τους και γνωστοποίησή τους σε άλλους επαγγελματίες υγείας.
2. Διάγνωση. Είναι η ανάλυση δεδομένων του ασθενούς για την αναγνώριση των πραγματικών ή δυνητικών προβλημάτων υγείας, των παραγόντων που προκαλούν ή συμβάλλουν στην ανάπτυξη αυτών των προβλημάτων, καθώς και των τρόπων αντιμετώπισης ή των δυνατοτήτων του ασθενούς. Όταν η ανάλυση των δεδομένων ανακαλύψει ένα πραγματικό ή δυνητικό πρόβλημα υγείας που μπορεί να προλάβει ή να αντιμετωπίσει η νοσηλευτική παρέμβαση, το πρόβλημα ορίζεται ως νοσηλευτική διάγνωση.
3. Σχεδιασμός. Είναι ο καθορισμός των σκοπών/εκβάσεων από το νοσηλευτή σε συνεργασία με τον ασθενή για την πρόληψη, ελάττωση ή επίλυση των προβλημάτων που αναγνωρίστηκαν στις νοσηλευτικές διαγνώσεις. Επίσης, περιλαμβάνει τον προσδιορισμό των σχετικών νοσηλευτικών παρεμβάσεων που έχουν τη μεγαλύτερη πιθανότητα να βοηθήσουν στον ασθενή στην επίτευξη αυτών των σκοπών. Επιπλέον ένα περιεκτικό σχέδιο φροντίδας περιλαμβάνει τη νοσηλευτική βοήθεια που

απαιτείται από τον ασθενή και τις νοσηλευτικές παρεμβάσεις που υπαγορεύονται από το θεραπευτικό πρόγραμμα.

4. Εφαρμογή. Αποτελεί την εκτέλεση του σχεδίου φροντίδας. Περιλαμβάνει όλες τις παρεμβάσεις που διενεργούνται από τους νοσηλευτές για την προαγωγή της ευεξίας, την πρόληψη των ασθενειών, την αποκατάσταση της υγείας και τη διευκόλυνση της αντιμετώπισης των δυσλειτουργιών.
5. Εκτίμηση αποτελεσμάτων. Η εκτίμηση είναι η μέτρηση της έκτασης στην οποία έχουν επιτευχθεί οι σκοποί του ασθενούς. Ο νοσηλευτής και ο ασθενής συνεκτιμούν το βαθμό επίτευξης των σκοπών/εκβάσεων που καθορίστηκαν στο σχέδιο φροντίδας και προσδιορίζουν τους παράγοντες που επηρέασαν αρνητικά ή θετικά την επίτευξη τους. Η ανταπόκριση του ασθενούς στο σχέδιο καθορίζει εάν η νοσηλευτική φροντίδα πρέπει να συνεχιστεί, να τροποποιηθεί ή να τερματιστεί (Taylor et al., 2010).

Η κατάλληλη χρησιμοποίηση της νοσηλευτικής διεργασίας επιτυγχάνει την επιστημονική, ολιστική, εξατομικευμένη φροντίδα του ασθενούς, την ευκαιρία για συνεργασία με άλλους νοσηλευτές και τη συνέχεια της φροντίδας. Οι νοσηλευτές που εφαρμόζουν τη νοσηλευτική διεργασία με συστηματικό και προσεκτικό τρόπο, επιτυγχάνουν την ικανοποίηση των στόχων των ασθενών, την προσωπική ικανοποίηση ότι βελτιώνουν τη ζωή των ασθενών τους αλλά και την ευκαιρία επαγγελματικής ανάπτυξης (Taylor et al., 2010).



*«...η νοσηλευτική διεργασία είναι εκπαιδευτική και
θεραπευτική, όταν ο νοσηλευτής και ο ασθενής γνωρίζουν
και σέβονται ο ένας τον άλλον, ως άτομα που είναι όμοια,
αλλά και διαφορετικά, ως άτομα που συνεργάζονται για
την επίλυση προβλημάτων»*

Hildegard Peplau (1909-1999)

Περιστατικό 1^ο

Άρρεν ηλικίας 25 ετών, μόνιμος κάτοικος της Πάτρας, πάσχει από ομόζυγο β-Μεσογειακή αναιμία και έχει ομάδα αίματος B⁺. Η διάγνωση έγινε σε ηλικία 11 μηνών κατά την εισαγωγή του σε παιδιατρική κλινική, όπου το επίπεδο της αιμοσφαιρίνης του ήταν 9 g/dl. Μετά τη διάγνωση της νόσου, ακολούθησε η πρώτη μετάγγιση και οι μεταγγίσεις συνεχίζονται μέχρι σήμερα ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Κάνει αποσιδήρωση στο σπίτι με ειδική συσκευή υποδόριας έγχυσης με fl desferal 3 φορές την εβδομάδα. Έχουν γίνει τα απαραίτητα εμβόλια για τις παιδικές ασθένειες καθώς και το εμβόλιο της ηπατίτιδας Β. Γίνεται συχνά αιματολογικός έλεγχος για τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη και την κατάσταση των έμμορφων συστατικών του αίματος.

Ο ασθενής προσήλθε στη Μονάδα Μεσογειακής αναιμίας του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Ρίου «Παναγία η Βοήθεια» για την προγραμματισμένη μετάγγιση αίματος. Κατά τη διάρκεια ανέφερε κνησμό, ερυθρότητα και αναπνευστική δυσχέρεια. Τα συμπτώματα δείχνουν πως πρόκειται για αλλεργική αντίδραση κατά τη μετάγγιση. Η νοσηλευτική διεργασία αναλύεται παρακάτω:

Νοσηλευτική διεργασία				
Αξιολόγηση ατόμου Ανάγκες/προβλήματα Νοσηλευτική διάγνωση	Αντικειμενικός σκοπός	Προγραμματισμός νοσηλευτικής φροντίδας	Εφαρμογή νοσηλευτικής φροντίδας	Εκτίμηση αποτελέσματος
1. Αναπνευστική δυσχέρεια λόγω αλλεργικής αντίδρασης.	-Αντιμετώπιση της αναπνευστικής δυσχέρειας.	-Θα γίνει διακοπή της μετάγγισης. -Θα χορηγηθεί sodium chloride 0,9% 1000cc για διατήρηση της φλεβικής γραμμής. -Θα ενημερωθεί ο γιατρός. -Θα τοποθετηθεί ο ασθενής σε κατάλληλη θέση. -Θα αντιμετωπιστούν άμεσα τα συμπτώματα της αντίδρασης. -Θα γίνει λήψη των Ζ.Σ. κάθε 30'.	-Η μετάγγιση διεκόπη. -Χορηγήθηκε sodium chloride 0,9% 1000cc για διατήρηση της φλεβικής γραμμής. -Ο γιατρός ενημερώθηκε άμεσα. -Τοποθετήθηκε ο ασθενής σε ανάρροπη θέση. -Χορηγήθηκε επινεφρίνη υποδορίως σε 0,3 ml διαλύματος 1/1000, με ιατρική οδηγία. -Χορηγήθηκε O ₂ με συσκευή νεφελοποίησης και ρυθμίστηκε το ροόμετρο στα 5 L/min. -Έγινε λήψη των Ζ.Σ. με τιμες: Α.Π. 110/75 mmHg, θερμοκρασία 36,4°C, σφύξεις 70/λεπτό, αναπνοές 18/λεπτό.	-Εμφάνισε επαρκή αναπνευστική λειτουργία όπως φαίνεται από την ελάττωση της δύσπνοιας, το καλό χρώμα του δέρματος.

<p>2. Κνησμός που οφείλεται σε αλλεργική αντίδραση λόγω της μετάγγισης.</p>	<p>-Απαλλαγή από τον κνησμό μετά από 1 ώρα.</p>	<p>-Θα γίνει διακοπή της μετάγγισης. -Θα χορηγηθεί N/S 1000cc IV για διατήρηση της φλεβικής γραμμής. -Θα εφαρμοστούν μέτρα ανακούφισης από τον κνησμό. -Θα γίνει χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής αντιισταμινικών και κορτικοστεροειδή με οδηγία γιατρού.</p>	<p>-Έγινε διακοπή της μετάγγισης. -Χορηγήθηκε N/S 1000cc IV για διατήρηση της φλεβικής γραμμής. -Τοποθετήθηκαν δροσερές και υγρές κομπρέσες. -Χορηγήθηκε τοπικά αντιισταμινική αλοιφή Fenistil.</p>	<p>-Το αίσθημα του κνησμού άρχισε να υποχωρεί σύμφωνα με τα λεγόμενα του ασθενούς ύστερα από 20'.</p>
<p>3. Ερυθρότητα προσώπου λόγω αλλεργικής αντίδρασης.</p>	<p>-Αποκατάσταση της φυσιολογικής χροιάς του δέρματος εντός μισής ώρας.</p>	<p>- Θα διακοπεί η μετάγγιση. -Θα χορηγηθεί N/S 1000cc IV για διατήρηση της φλεβικής γραμμής. -Θα ειδοποιηθεί ο γιατρός. -Θα τοποθετηθούν ψυχρά επιθέματα στο πρόσωπο. -Θα χορηγηθεί αντιισταμινικό φάρμακο με ιατρική οδηγία.</p>	<p>-Η μετάγγιση διεκόπη. -Χορηγήθηκε N/S 1000cc IV για διατήρηση της φλεβικής γραμμής. -Ο γιατρός ειδοποιήθηκε. -Εφαρμόστηκαν ψυχρά επιθέματα στο πρόσωπο. -Χορηγήθηκε 1 amp Fenistil σε 100cc N/S IV για 20' κατόπιν ιατρικής οδηγίας.</p>	<p>-Αποκατάσταση της φυσιολογικής χροιάς του δέρματος μετά από 40'.</p>

Περιστατικό 2^ο

Άνδρας 27 ετών, γεννημένος σε χωριό στην περιοχή της Αχαΐας, πάσχει από ομόζυγη β Μεσογειακή αναιμία. Το οικογενειακό του ιστορικό δεν είναι γνωστό. Έχει ομάδα αίματος A⁺. Διαγνώστηκε ότι πάσχει από Μεσογειακή αναιμία σε ηλικία 8 μηνών. Μεταγγίζεται κάθε 20 μέρες με 2 ασκούς συμπυκνωμένων ερυθρών. Ξεκίνησε αποσιδήρωση από 3 ετών και μέχρι σήμερα συνεχίζει τακτικά. Ο ασθενής παρουσιάζει σημεία κατάθλιψης και αυτοκαταστροφικές τάσεις λόγω της κατάστασής του. Έχει εμβολιαστεί για ηπατίτιδα Β και εμβολιάζεται ετησίως με τριπλό DTP. Κλινικά δεν εμφανίζει οστικές αλλοιώσεις ή μογγολοειδές προσωπείο παρά μόνο μια ελαφριά ωχρότητα.

Ο ασθενής προσήλθε στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας του Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου του Ρίου «Παναγία η Βοήθεια», για την προγραμματισμένη μετάγγιση αίματος. Κατά τη διάρκεια παραπονέθηκε για δυσφορία, δύσπνοια υπό μορφή ταχύπνοιας και ταχυκαρδία και εμφάνισε παραγωγικό βήχα. Τα συμπτώματα οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι πρόκειται για υπερφόρτωση της κυκλοφορίας κατά τη μετάγγιση. Η νοσηλευτική διεργασία αναλύεται παρακάτω:

Νοσηλευτική διεργασία				
Αξιολόγηση ατόμου Ανάγκες/προβλήματα Νοσηλευτική διάγνωση	Αντικειμενικός σκοπός	Προγραμματισμός νοσηλευτικής φροντίδας	Εφαρμογή νοσηλευτικής φροντίδας	Εκτίμηση αποτελέσματος
1. Δυσφορία λόγω υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας	-Ο ασθενής να απαλλαγεί από τη δυσφορία εντός 30'.	- Θα εφαρμοστούν τεχνικές χαλάρωσης. -Θα υποστηριχτεί από τον νοσηλευτή κυρίως ψυχολογικά.	-Έγινε συζήτηση με τον νοσηλευτή για να καταπολεμηθούν οι φόβοι και οι ανησυχίες του και ενθαρρύνθηκε να μείνει ήρεμος. -Παρακολούθηση τηλεόρασης.	-Μέσα σε διάστημα 30' ένιωσε ήρεμος.
2. Δύσπνοια υπό μορφή ταχύπνοιας και ταχυκαρδία	-Αποκατάσταση της αναπνευστικής και καρδιακής λειτουργίας σε 1 ώρα.	-Θα γίνει διακοπή της μετάγγισης και θα διατηρηθεί ανοιχτή η φλεβική γραμμή με χορήγηση sodium chloride 0,9% 1000 cc. -Θα τοποθετηθεί ο ασθενής σε κατάλληλη θέση. -Θα ειδοποιηθεί ο γιατρός. -Θα χορηγηθεί O ₂ και βρογχοδιασταλτικά φάρμακα με ιατρική οδηγία. -Θα χορηγηθούν καρδιοτονωτικά	-Η μετάγγιση διεκόπη και διατηρήθηκε η φλεβική γραμμή με χορήγηση sodium chloride 0,9% 1000 cc. -Τοποθετήθηκε ο ασθενής σε ανάρροπη θέση - Ο γιατρός ειδοποιήθηκε. -Χορηγήθηκε μάσκα O ₂ με συσκευή νεφελοποίησης που περιείχε 2 amp Berovent και ρυθμίστηκε το ροόμετρο στα 5	-Αποκαταστάθηκε η αναπνευστική λειτουργία και επανήλθε ο καρδιακός ρυθμός (78/min) σε 1 ώρα -Ο ασθενής παρέμεινε στο νοσοκομείο για παρακολούθηση

		<p>και διουρητικά φάρμακα με ιατρική οδηγία.</p> <p>-Θα γίνει στενή παρακολούθηση της Κ.Φ.Π. και των Ζ.Σ.</p>	<p>L/min, σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.</p> <p>-Δόθηκε άμεσα digoxin x 1 (0,5mg/2ml) IV και 2 amp Lasix 20mg/2 ml IV σύμφωνα με την ιατρική οδηγία.</p> <p>-Έγινε μέτρηση της Κ.Φ.Π. με τιμή 8 cm H₂O.</p> <p>- Έγινε λήψη Ζ.Σ. με τιμές: Α.Π. 138/75 mmHg, θερμοκρασία 36,4⁰C, σφύξεις 78/min, αναπνοές 15/λεπτό.</p>	
<p>3.Παραγωγικός βήχας λόγω της υπερφόρτωσης της κυκλοφορίας.</p>	<p>-Να ανακουφιστεί ο ασθενής από τον παραγωγικό βήχα.</p> <p>-Να απομακρυνθούν οι τραχειοβρογχικές εκκρίσεις εντός 2 ωρών.</p>	<p>-Θα διακοπεί η μετάγγιση.</p> <p>-Θα ενημερωθεί ο γιατρός.</p> <p>-Θα τοποθετηθεί ο ασθενής σε κατάλληλη θέση.</p> <p>-Θα χορηγηθεί βλεννολυτικό φάρμακο με ιατρική οδηγία.</p>	<p>-Η μετάγγιση διεκόπη.</p> <p>-Ο γιατρός ενημερώθηκε άμεσα.</p> <p>-Ο ασθενής τοποθετήθηκε σε ανάρροπη θέση με μαξιλάρι στην κοιλιά για ανύψωση του διαφράγματος.</p> <p>-Έγινε χορήγηση 1 amp mucosolvan 15mg/12 ml IM μετά από ιατρική οδηγία</p>	<p>-Ο ασθενής ανακουφίστηκε από τον παραγωγικό βήχα εντός 2 ωρών.</p>

<p>4.Σημεία κατάθλιψης και αυτοκαταστροφικές τάσεις λόγω της κατάστασής του.</p>	<p>-Αποφυγή κινδύνου απόπειρας αυτοκτονίας.</p>	<p>-Θα ενημερωθεί ο γιατρός για την κατάσταση του ασθενή. -Θα δοθεί στον ασθενή ψυχολογική υποστήριξη στα πλαίσια της νοσηλευτικής επιστήμης. -Θα ενθαρρυνθεί ο ασθενής για ασχολίες που του δημιουργούν θετικά συναισθήματα. -Θα κληθεί ο κοινωνικός λειτουργός και ο ψυχολόγος της κλινικής. -Συνεχής παρακολούθηση ασθενούς και λήψη μέτρων ασφαλείας.</p>	<p>-Ο γιατρός ενημερώθηκε. -Χορηγήθηκε 1 tab lexotanil 1,5 mg x 2 peros για 4 μέρες. -Έγινε συζήτηση με τον ασθενή για τα προβλήματά του. -Παροτρύνθηκε ο ασθενής να ασχοληθεί με δραστηριότητες που τον ευχαριστούν, όπως συμμετοχή σε πολιτιστικούς συλλόγους της περιοχής του. -Η κοινωνική λειτουργός και ο ψυχολόγος κλήθηκαν. -Παρακολουθείται ο ασθενής για την αποφυγή τραυματισμού με την διακριτική, συνεχή παρουσία του νοσηλευτικού προσωπικού.</p>	<p>-Ο ασθενής φαίνεται να είναι σε καλύτερη ψυχολογική κατάσταση και να είναι πρόθυμος για κοινωνικές επαφές. -Η παρακολούθησή του από τον κοινωνικό λειτουργό συνεχίζεται. -Συνεχίζεται η φαρμακευτική αγωγή.</p>
--	---	---	--	--

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Η Μεσογειακή αναιμία, ήταν και είναι μία από τις σοβαρότερες κληρονομικές παθήσεις που κάθε χρόνο προσβάλλει δεκάδες χιλιάδες παιδιά. Μιας και η πρόληψη φαντάζει ως η μοναδική λύση για την εξάλειψη της νόσου, είναι χρέος όλων μας να ευαισθητοποιηθούμε και να κινητοποιηθούμε, όχι μόνο ατομικά αλλά και σε επίπεδο κράτους, ώστε να γίνουν ευρέως γνωστές οι μέθοδοι πρόληψης και προγεννητικής διάγνωσης για να διαγιγνώσκεται έγκαιρα η Μεσογειακή αναιμία. Ας μην ξεχνάμε άλλωστε, πως η συχνότητα των φορέων της Μεσογειακής αναιμίας στην χώρα μας αγγίζει το 8%, ενώ υπάρχουν περιοχές που φτάνει έως και το 15%. Έτσι, λοιπόν, η πιθανότητα να συμπεριλαμβάνεται κάποιος στους φορείς της Μεσογειακής αναιμίας είναι μεγάλη.

Με βάση τα παραπάνω λοιπόν, προκύπτουν τα εξής:

- ❖ Το κράτος άμεσα να μεριμνήσει για την ενημέρωση του πληθυσμού από το σχολείο αλλά και τα Μ.Μ.Ε. ότι η Μεσογειακή αναιμία είναι κληρονομικό νόσημα και μπορεί να προληφθεί.
- ❖ Διαφώτιση του πληθυσμού από ομάδες όπως γιατροί, νοσηλευτές, κοινωνικοί λειτουργοί για το πρόβλημα της Μεσογειακής αναιμίας και τον τρόπο αντιμετώπισής του.
- ❖ Έκδοση ενημερωτικών φυλλαδίων, αφισών, σειρά ενημερωτικών εκπομπών στην τηλεόραση και το ραδιόφωνο, άρθρα στον τύπο και οργάνωση ομιλιών με τη συνεργασία διαφόρων φορέων.
- ❖ Ειδικά ενημερωτικά φυλλάδια για τους μαθητές γυμνασίου και λυκείου από το υπουργείο Παιδείας.
- ❖ Συνειδητοποίηση του πληθυσμού για την αναγκαιότητα της εθελοντικής αιμοδοσίας. Η μετάγγιση αίματος που αποτελεί τον ακρογωνιαίο λίθο της θεραπείας της Μεσογειακής αναιμίας στηρίζεται στην εθελοντική αιμοδοσία. Το τεράστιο πρόβλημα της έλλειψης αίματος θα πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα. Σημαντικό ρόλο θα πρέπει να παίξει η τοπική αυτοδιοίκηση, διάφοροι πολιτιστικοί σύλλογοι, δημόσιες υπηρεσίες, οργανισμοί και η εκκλησία.
- ❖ Δημιουργία περισσότερων μονάδων πρόληψης και προγεννητικής διάγνωσης για τον έλεγχο του εμβρύου, όταν και οι δύο γονείς φέρουν το στίγμα της Μεσογειακής

αναιμίας και κινδυνεύουν να αποκτήσουν πάσχον παιδί. Θα πρέπει να τονιστεί πως ο σκοπός θα είναι η γνώση του ζευγαριού για την κατάσταση του παιδιού τους και όχι η παρέμβαση, εάν είναι ομοζυγώτης, στην τελική επιλογή για εξέλιξη ή διακοπή της κύησης που είναι απόφαση αποκλειστικά δική τους.

- ❖ Δημιουργία συλλόγων για την καλύτερη κοινωνική αποκατάσταση των πασχόντων.
- ❖ Οι υπηρεσίες των κοινωνικών λειτουργών και των ψυχολόγων πρέπει να παίζουν καθοριστικό ρόλο στην κοινωνική προσαρμογή των πασχόντων.
- ❖ Βελτίωση και αναβάθμιση των χώρων της αιμοδοσίας και πρόσληψη απαραίτητου προσωπικού.
- ❖ Η πολιτεία οφείλει να προβλέπει τις απαραίτητες πιστώσεις για εθνικά ερευνητικά προγράμματα θεραπευτικής αντιμετώπισης όπως για τη γονιδιακή θεραπεία, με στόχο τη ριζική θεραπεία της νόσου και την καλύτερη ποιότητα της ζωής των ήδη πασχόντων ασθενών.
- ❖ Βελτίωση της νοσηλείας και της παρακολούθησης των ασθενών από τις μονάδες Μεσογειακής αναιμίας.
- ❖ Να προβλέψει στις μονάδες να προκηρύσσονται και θέσεις εξειδικευμένου ιατρικού προσωπικού με ειδικότητες καρδιολόγου, ενδοκρινολόγου, ηπατολόγου, ψυχολόγου για την καλύτερη αντιμετώπιση των επιπλοκών από τη νόσο (Μέτση & Μουρλιάκη, 2009).

Κλείνοντας, είναι σημαντικό να ειπωθεί, πως μέσα στα επόμενα χρόνια θα υπάρξουν ραγδαίες εξελίξεις στον τομέα της θεραπείας, με νέους χηλικούς παράγοντες να εμφανίζονται και τη γονιδιακή θεραπεία να χαρίζει ένα μεγάλο δώρο ζωής σε εκατομμύρια Θαλασσαιμικούς. Είναι χρέος λοιπόν του νοσηλευτικού προσωπικού της χώρας μας γενικά, και κυρίως αυτού που απασχολείται στις Μονάδες Μεσογειακής αναιμίας, να ενημερώνεται για τις νέες εξελίξεις και να μην μένει πίσω από τις ανάγκες της εποχής, ώστε να μπορεί να προσφέρει υψηλής ποιότητας νοσηλευτική φροντίδα.

Οι νοσηλευτές/τριες στην Ελλάδα θα πρέπει να προσπαθήσουν να ανατρέψουν την εικόνα που τους θέλει απλά εκτελεστές οδηγιών. Εκτός από τον ρόλο τους στην παροχή άμεσης φροντίδας υγείας, οι νοσηλευτές αναλαμβάνουν εξειδικευμένους ρόλους όπως διαχειριστές-συντονιστές της φροντίδας, εκπαιδευτές, σύμβουλοι, συνήγοροι και ερευνητές. Οι νοσηλευτές είναι υπεύθυνοι για τη διάγνωση και τη θεραπεία των ανθρωπίνων αντιδράσεων

στα πραγματικά ή δυνητικά προβλήματα υγείας και ως ικανοί και ανεξάρτητοι επαγγελματίες υγείας, να συνεργάζονται με άλλους επαγγελματίες υγείας για το σχεδιασμό και την παροχή ολιστικής φροντίδας υγείας (Taylor et al., 2010).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Αγαπίου, Μ., & Γεωργιάδη, Ε. (2012). Μέθοδοι αποσιδήρωσης: Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση. *Το βήμα του Ασκληπιού*, 11 (1), 5-16.
- Aessopos, A., Berdoukas, V., & Tsironi, M. (2008). The heart in transfusion dependent homozygous thalassemia today-prediction, prevention and management. *European Journal of Haematology*, 80 (2), 93-106.
- Αθανάτου, Ε. Κ. (2007). *Κλινική Νοσηλευτική, Βασικές και Ειδικές Νοσηλείες*. (16^η έκδ.). Αθήνα: Ιδιωτική Έκδοση.
- Αμυριαλάκη, Μ., Λεράκη, Δ., & Σηφαλάκη, Ι. Ν. (2009). *Διερεύνηση του Βαθμού Συμμόρφωσης των Ασθενών Μεσογειακής Αναιμίας στην Κρήτη στις Οδηγίες και στις Προτεινόμενες Συνθήκες Διαβίωσης. Αγωγή Υγείας στη Μεσογειακή Αναιμία*. Ηράκλειο: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Ηρακλείου.
- Ανάγνου, Ν. Π., & Καναβάκης, Ε. (2011). Πρόλογος. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 223-225.
- Andreani, M., Nesci, S., Lucarelli, G., Tonucci P., Rapa, S., Angelucci, E., et al. (2000). Long-term survival of ex-thalassemic patients with persistent mixed chimerism after bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation*, 25 (4), 401-404.
- Andreoli, T., Bennett, C., Carpenter, C., & Plum, F. (2000). *Βασική Παθολογία (CECIL)*. (4^η έκδ., Τόμ.Α). Αθήνα: Λίτσας.
- Angelucci, E., & Baronchiani, D. (2008). Allogeneic stem cells transplantation for thalassemia major. *Haematologica*, 93 (12), 1780-1784.
- Αντωνόπουλος, Μ. Ι. (1999). Προσέγγιση ασθενούς με αναιμία. Στο: Β. Σεϊτανίδης, Α. Αντωνόπουλος, & Ι. Χριστάκης, *Αναιμίες: Διάγνωση και Θεραπεία* (σσ. 1-8). Αθήνα: Ζήτα.
- Βαλαβανίδης, Θ., & Ευσταθίου, Κ. (2012). *Η χημική Ένωση του Μήνα*. Ανακτήθηκε 07 Ιουνίου, 2014, από http://www.chem.uoa.gr/chemicals/chem_carbonmonoxide.htm
- Behrman, R. E., & Kliegman, R. (1996). *Nelson-Βασική Παιδιατρική*. (Τόμ.Β). Αθήνα: Λίτσας.
- Βήνη, Δ. (χ.η.). *Υποπαραθυρεοειδισμός. Ενδοκρινολογικές Επιπλοκές στη Θαλασσαιμία*. Ανακτήθηκε στις 19 Ιουλίου, 2014, από [248](http://peppama-</p></div><div data-bbox=)

thalassemia.gr/site/index.php?option=com_content&view=article&id=53:2010-12-22-08-47-36&catid=35:2010-12-22-08-18-09&Itemid=54

Borgna-Pignatti, C., Vergine, G., Lombardo, T., Domenica-Cappellini, M., Cianciulli, P., Maggio, A., et al. (2003). Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes. *British Journal of Haematology*, 124 (1), 114.

Borgna-Pignatti, C. (2007). Modern treatment of thalassaemia intermedia. *British Journal of Haematology*, 138 (3), 291-304.

Βοσκαρίδου, Ε. (χ.η.). *Αιμοσφαιρινοπάθειες*. Ανακτήθηκε 06 Ιουνίου, 2014, από http://www.laiko.gr/index.php?option=com_content&view=article&id=81&Itemid=125

Βρεττού, Χ., Traeger-Συνοδινού, J., & Καναβάκης, Ε. (2011). Σύγχρονη προσέγγιση στον προγεννητικό έλεγχο. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 319-330.

Candy, D., Davies, G., & Ross, E. (2002). *Κλινική Παιδιατρική και Υγεία Παιδιού*. Αθήνα: Παρισιανός.

Γαρδίκας, Κ. (1984). *Ειδική Νοσολογία*. (4^η έκδ., Τόμ.Β). Αθήνα: Παρισιανός.

Γαρδίκας, Κ. (1989). *Αιματολογία*. (5^η έκδ., Τόμ.Β). Αθήνα: Παρισιανός.

Γαρδίκας, Κ. (2000). *Ειδική νοσολογία*. (Τόμ.Β). Αθήνα: Παρισιανός.

Γερασιωτάκη, Φ., Μπόλλας, Γ., & Σοφούλης, Ν. (2001). *Αιματολογία - Αιμοδοσία II*. Αθήνα: Τομέας Υγείας και Πρόνοιας.

Γεωργαντά, Θ. Ε. (1987). *Η Ψυχοκοινωνική Εξέλιξη του Πάσχοντα από Μεσογειακή Αναιμία και η Σύγχρονη Ελληνική Κοινωνία*. Αθήνα: Κίνηση.

Γεωργιάδη, Α., & Ζηλακάκη, Κ. (2006). *Ομόζυγη Β' Μεσογειακή Αναιμία-Νοσηλευτική Παρέμβαση*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.

Γεωργομανώλη, Μ., Δρακοπούλου, Ε., Παπανικολάου, Ε., & Ανάγνου, Ν. Π. (2011). Γονιδιακή θεραπεία: Τρέχουσες θεραπευτικές προσεγγίσεις στη β-Θαλασσαιμία. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 341-355.

Γεωργόπουλος, Δ., Μαλλιωτάκης, Π., Μουλούδη, Ε., Μαμιδάκης, Ε., Λυδάκη, Ε., & Αλεξοπούλου, Χ. (2004). Ασθενής με σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας σχετιζόμενο με μετάγγιση παραγώγων αίματος. *Πνεύμων*, 17 (2), 203-206.

Γιαννάκη, Ε. (2006). *Γονιδιακή Θεραπεία για τη Μεσογειακή Αναιμία-από το Πειραματικό Στάδιο στην Κλινική Εφαρμογή*. Ανακτήθηκε 05 Μαΐου, 2014, από http://www.bionova.gr/bio/uploads/texts/gonidiaki_therapia.pdf

Γιαννάκη, Ε. (2013). *Η Γονιδιακή Θεραπεία στην Ελλάδα* (αναδημοσίευση συνέντευξης). Ανακτήθηκε 05 Μαΐου, 2014, από <http://kinisinet.gr/index.php/gonidiaki-therapeia>

Γκιρτοβίτης, Φ. (2012). *Αντιδράσεις Μετά τη Μετάγγιση: Άμεσες και Απώτερες*. Θεσσαλονίκη: Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία.

Clarke, M. G., & Higgins, T. N. (2000). Laboratory Investigation of Hemoglobinopathies and Thalassemias: review and update. *Clinical Chemistry*, 46 (8), 1284-1290.

Γούλα, Α. (χ.η.). *Υπολειπόμενη Ανάπτυξη & Καθυστερημένη Εφηβεία. Ενδοκρινολογικές Επιπλοκές στη Θαλασσαιμία*. Ανακτήθηκε στις 19 Ιουλίου, 2014, από http://peppama-thalassemia.gr/site/index.php?option=com_content&view=article&id=53:2010-12-22-08-47-36&catid=35:2010-12-22-08-18-09&Itemid=54

Γουλιάμη-Σχολίδου, Μ. (2012). *Δρεπανοκυτταρική Αναιμία και Πόνος*. Ανακτήθηκε στις 04 Μαΐου, 2014, από <http://iatrikesexelixeis.gr/iatrikes-eidikotites/algologia/item/114-δρεπανοκυτταρική-αναιμία-και-πόνος.html>

Desporoulos, A., & Silbernagl, S. (1989). *Εγχειρίδιο Φυσιολογίας με Έγχρωμο Άτλαντα*. Αθήνα: Λίτσας.

Dewit., S. C. (2009). *Παθολογική - Χειρουργική Νοσηλευτική: Έννοιες και Πρακτική*. (Τόμ.Α). Αθήνα: Πασχαλίδης.

Δημαράς, Σ. (2014). *Αίμα, Ομάδες Αίματος, Συκώτι (Ήπαρ) και Νεφρά*. Ανακτήθηκε στις 07 Αυγούστου, 2014, από <http://blogs.sch.gr/chelseafc/2014/03/05/συκώτι-ήπαρ-και-νεφρά/>

Di Marco, V., Bronte, F., Sicilly group of the study of thalassemia, Capra, M., Gerardi, C., Maggio, A., et al. (2007). HCV clearance among hemophiliacs and beta-thalassemics. *Gastroenterology*, 13 (4), 1634.

Ζούμπος, Ν., Ματσούκα, Π., & Ανδρικόπουλος, Σ. (1998). *Παθολογία ΙΙ-Θέματα Αιματολογίας*. Πάτρα: Παθολογική Κλινική Πανεπιστημίου Πατρών-Αιματολογικό Τμήμα.

Goldman, D. R. (1999). *American College of Physicians, Ιατρική στον 21^ο αιώνα*. Αθήνα: Δομική.

- Gulanick, M., Puzas, M. K., & Gradishar, D. (2003). *Παιδιατρική Νοσηλευτική στο Ιατρείο*. Αθήνα: Έλλην.
- Guyton, A. C. (1998). *Φυσιολογία του ανθρώπου*. (5^η έκδ.). Αθήνα: Λίτσας.
- Harrison, T. R. (1995). *Εσωτερική Παθολογία*. (12^η έκδ., Τόμ.Γ). Αθήνα: Παρισσιανός.
- Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, Ε. (1998). *Εσωτερική παθολογία*. (Τόμ.Β). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
- Ιωαννίδου-Παπαγιαννάκη, Ε. (2001). *Εσωτερική Παθολογία*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
- Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, Α. (2003). *Αιματολογία Ι*. Αθήνα: Βήτα.
- Καλλινίκου-Μανιάτη, Α., (2001). *Ιατρική των Μεταγγίσεων*. Αθήνα: Παρισσιανός.
- Καναβάκης, Ε. (χ.η.). *Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση*. Ανακτήθηκε στις 04 Απριλίου, 2014, από http://iatriki-genetiki.med.uoa.gr/parexomenes_ypiresies/pgd.htm
- Καναβάκης, Ε., Traeger-Συνοδινού, J., & Ντούνα, Β. (2011). Α- Μεσογειακή αναιμία, αιμοσφαιρινοπάθεια Η και ασταθείς α- αλυσίδες. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 254-262.
- Καράγιωργα-Λαγανά, Μ., & Βερδούκας, Β. (2011). Αποσιδήρωση στη Μείζονα Μεσογειακή αναιμία. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 297-304.
- Καραμπέρη Κ. (2006). *Η Νοσηλευτική Συμβολή στη Μεσογειακή Αναιμία: Παρελθόν, Παρών και Μέλλον*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.
- Karnon, J., Zeuner, D., Brown, J., Ades, A. E., Wonke, B. & Modell, B. (1999). Lifetime treatment costs of β- thalassaemia major. *Clinical & Laboratory Haematology*, 21(6), 377-385.
- Καρπάθιος, Σ. Ε. (1984). *Βασική Μαιευτική, Προγεννητική, Ιατρική και Γυναικολογία*. (Τόμ.Α). Αθήνα: Παρισσιανός.
- Κασίμος, Χ. Δ. (1986). *Πρακτική Παιδιατρική: Νοσήματα, Πρόληψη, Θεραπεία*. Θεσσαλονίκη: University Studio Press.
- Καττάμης, Χ. (1989). *Θεραπευτική Αντιμετώπιση Μεσογειακής Αναιμίας*. (2^η έκδ.). Αθήνα: Ciba.

Καττάμης, Χ. (2009). *Μεσογειακή Αναιμία, από Πρόβλημα Υγείας των Παιδιών, Χρόνιο Νόσημα των Ενηλίκων*. Ανακτήθηκε στις 20 Μαΐου, 2014, από <http://www.enet.gr/?i=news.el.article&id=43316>

Καττάμης, Χ. (2011). Η Μεσογειακή αναιμία στην Ελλάδα, διαχρονική εξέλιξη και αποτελεσματικότητα του εθνικού προγράμματος θεραπείας της Μεσογειακής αναιμίας στην Ελλάδα. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 330-341.

Καττάμης, Α., Οικονόμου, Μ., & Σταμουλακάτου, Α. (2011). Ενδιάμεση β- Μεσογειακή αναιμία. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 244-254.

Κέκος, Γ. Π. (2014) *Αναιμία*. Ανακτήθηκε στις 17 Ιουλίου, 2014, από <http://www.kekos.gr/2014/07/αναιμια/>

Κίτρου, Μ. (2013). *Φυσιολογία 1*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.

Κολιάκος, Γ. (2009). *Η Χρήση Αρχέγονων Αιμοποιητικών Κυττάρων στη Θεραπεία Αιματολογικών Νοσημάτων*. Ανακτήθηκε στις 17 Απριλίου, 2014, από <http://www.iatronet.gr/yegeia/aimatologia/article/8485/i-xrisi-arxegonwn-aimopoiitikwn-kyttarwn-sti-therapeia-aimatologikwn-nosimatwn.html>

Κορομπύλη, Ε. (2005). *Μεσογειακή Αναιμία-Πρόληψη και Αντιμετώπιση των Επιπλοκών της*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.

Κοσκίνας, Ι., Κουντουράς, Δ., & Φατούρου, Β. (2011). Η HCV λοίμωξη σε ασθενείς με Μεσογειακή αναιμία. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 282-289.

Κούβελας, Η. Δ., & Λουκόπουλος, Δ. (1983). *Αιματολογία*. Αθήνα: Ίδρυμα Ευγενίδου.

Κουλούκουσα, Μ. (χ.η.). *Μυελός των Οστών*. Ανακτήθηκε στις 15 Φεβρουαρίου, 2014, από http://emed.med.uoa.gr/application/syllabus_I/aimopiisi/aimopiisi/mielos/index.htm.

Κούνης, Ν. (2004). *Παθολογία 1*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.

Κουράκλη-Συμεωνίδου, Α., & Ζούμπος Ν. (1999). Ερυθροποίηση. Στο Β. Σεϊτανίδης, Α. Αντωνόπουλος, & Ι. Χριστάκης, *Αναιμίες: Διάγνωση και θεραπεία* (σσ. 9-30). Αθήνα: Ζήτα.

Κουρτάλη, Β., & Σκέντου, Α. (2008). *Μεσογειακή Αναιμία και Νοσηλευτική Παρέμβαση*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.

- Κουτελέκος, Ι. (2013). Παράγοντες που σχετίζονται με ψυχιατρικές διαταραχές ατόμων με Μεσογειακή αναιμία. *Το βήμα του Ασκληπιού*, 12 (2), 167-174
- Κουτελέκος, Ι., & Χαλιάσος, Ν. (2013). Μεσογειακή αναιμία. *Περιεγχειρητική Νοσηλευτική*, 2 (3), 101-112.
- Kremastinos, D. T., Farmakis, D., Aessopos, A., Hahalis, G., Hamodraka, E., Tsiapras, D. et al. (2010). Beta- Thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations and future perspectives. *Circulation: Heart failure*, 3, 451-458.
- Κυριακοπούλου, Γ. (1997). *Μεσογειακή Αναιμία-Νοσηλευτική Παρέμβαση*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.
- Kyriakou, A., & Skordis, N. (2009). Thalassemia and aberrations of growth and puberty. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*, 1(1), e2009003.
- Κωνσταντινοπούλου, Κ. (2007). *Μεσογειακή Αναιμία: Μεταγίσεις*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.
- Κωστάρα, Σ. (2006). *Η Νοσηλευτική Συμβολή στην Πρόληψη και τη Θεραπεία της Μεσογειακής Αναιμίας*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.
- La Nasa, G., Argioli, F., Giardini, C., Pession, A., Fagioli, F., Caocci, G. et al. (2005). Unrelated bone marrow transplantation for β -Thalassemia patients: the experience of the Italian bone marrow transplant group. *Annals of the New York Academy of Science*, 1054, 186-195.
- Λαδής, Β., & Γραφάκος, Σ. (2011). Θεραπευτική αντιμετώπιση της Μεσογειακής αναιμίας: Μεταγίσεις-Σπληνεκτομή-Μεταμόσχευση Αιμοποιητικών Κυττάρων. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 304-313.
- Λαμπροπούλου, Σ. (1995). *Ψυχολογικές Διαταραχές σε Αδέρφια Παιδιών με Μεσογειακή Αναιμία*. Πάτρα: Πανεπιστήμιο Πατρών.
- Lee, G. R., Bithell, T. C., Foerster, J., Athens, J. W., & Lukens, J. N. (1993). *Wintrobe's Clinical Hematology*. (9th ed., Vol.1). London.
- Lissauer, T., & Clayden, G. (2008). *Σύγχρονη Παιδιατρική*. Αθήνα: Πασχαλίδης.

Λουκόπουλος, Δ., & Βοσκαρίδου, Ε. (1999). Θεραπευτική αντιμετώπιση Μεσογειακής αναιμίας. Στο: Β. Σεϊτανίδης, Α. Αντωνόπουλος, & Ι. Χριστάκης, *Αναιμίες: Διάγνωση και Θεραπεία* (σσ. 109-130). Αθήνα: Ζήτα.

Λουκόπουλος, Δ. (2011). Παθοφυσιολογία Μεσογειακής αναιμίας. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 235-244.

Lucarelli, G., Galiberti, M., Polchi, P., Angelucci, E., Barongiani, D., Giardini, C. et al. (1990). Bone marrow transplantation in patients with thalassemia. *The New England Journal of Medicine*, 322, 417-421

Μαλακά-Ζαφειρίου, Κ. (2003). *Παιδιατρική*. (3^η έκδ.). Θεσσαλονίκη: University Studio Press.

Μαλγαρινού, Μ. Α., & Κωνσταντινίδου, Σ. Φ. (1988). *Νοσηλευτική Παθολογική-Χειρουργική*. (9^η έκδ., Τομ.Β, 2^ο μέρος). Αθήνα: Ιεραποστολική Ένωση Αδελφών Νοσοκόμων «Η ταβίθα».

Μαλγαρινού, Μ. Α., & Κωνσταντινίδου, Σ. Φ. (2000). *Νοσηλευτική Παθολογική-Χειρουργική*. (19^η έκδ., Τόμ.Β, 2^ο μέρος). Αθήνα: Ιεραποστολική Ένωση Αδελφών Νοσοκόμων «Η Ταβίθα».

Μάλλιου, Σ. (2013). *Αιμολυτική Αναιμία*. Ανακτήθηκε στις 12 Ιουλίου, 2014, <http://www.emedi.gr/κλασική-ιατρική/αιματολογία/item/2048-αιμολυτική-αναιμία.html#.VBVqUiesWt9>

Μάντη, Π., & Πατηράκη, Ε. (2003). Το πρόβλημα της Μεσογειακής αναιμίας στην Ελλάδα. *Νοσηλευτική*, 42 (2), 161-163.

Mehta, A. B., & Hoffbrand, A. V. (2004). *Αιματολογία με μια Ματιά*. Αθήνα: Παρισσιανός.

Μελέτης, Γ. Χ. (1998). *Από το Αιματολογικό Εύρημα στη Διάγνωση*. Αθήνα: Νηρέας.

Μέτση, Α., & Μουρλιάκη, Μ. (2009). *Μεσογειακή Αναιμία και Νοσηλευτική Παρέμβαση*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.

Μίχος, Α. *Διαταραχές του Μεταβολισμού των Υδατανθράκων. Ενδοκρινολογικές Επιπλοκές στη Θαλασσαιμία*. Ανακτήθηκε στις 17 Σεπτεμβρίου, 2014, από http://peppama-thalassemia.gr/site/index.php?option=com_content&view=category&id=35&Itemid=54

- Μοσχίδης, Γ. Σ. (2009). *Νοσηλευτικές Παρεμβάσεις κατά τη Διαδικασία των Μεταγγίσεων Αίματος και Παραγώνων*. Θεσσαλονίκη: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Θεσσαλονίκης.
- Μοσχοβάκη, Α. (2011). *Χαμηλός Σίδηρος-Σιδηροπενία: το πιο Κοινό Αίτιο Ατονίας και Αδυναμίας στα Πόδια*. Ανακτήθηκε στις 12 Ιουλίου, 2014, από http://anastasiamoschovaki1.blogspot.gr/2011/11/blog-post_06.html
- Μοσχονά, Σ. (2009). *Σπάστε το Φαύλο Κύκλο της Μεσογειακής Αναιμίας*. Ανακτήθηκε στις 20 Φεβρουαρίου, από http://spathouni.blogspot.gr/2009/10/blog-post_8513.html
- Μπαρτσακούλια, Μ. (2013). *Μελέτη του Ρόλου του Γονιδίου KLF10 στην Αύξηση των Επιπέδων της Εμβρυικής Αιμοσφαιρίνης Ασθενών με β- Μεσογειακή Αναιμία και την Ανταπόκρισή τους σε Υδροξουρία*. Πάτρα: Πανεπιστήμιο Πατρών.
- Origina, R., Galanello, R., Ganz, T., Giagu, N., Maccioni, L., Faa, G., et. al. (2007). Liver iron concentrations and urinary hepcidin in β- thalassemia. *Haematologica*, 92, 583-588.
- Πιζάνια, Σ. (1991). *Μεσογειακή Αναιμία*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.
- Πλέσσας, Σ. Τ., Κανέλλος, Ε. (1997). *Φυσιολογία του Ανθρώπου 1*. (2^η έκδ.). Αθήνα: Φάρμακον-Τύπος.
- Πούλιου-Δελή, Α. Θ. (2007). *Ο ρόλος της Χορήγησης Ερυθροποιητίνης στην Αντιμετώπιση της Προωρότητας*. Θεσσαλονίκη: Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.
- Πούλλου, Μ. (χ.η.). *Αρχέγονα Κύτταρα Αίματος Ομφαλίου Λώρου*. Ανακτήθηκε στις 16 Ιουλίου, 2014, από <http://www.paidiatros.com/Stem-cells-cord-blood>
- Σαχίνη-Καρδάση, Α., & Πάνου, Μ. (2002). *Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική: Νοσηλευτικές διεργασίες*. (2^η έκδ., Τόμ.Β). Αθήνα: Βήτα.
- Σαχίνη-Καρδάση, Α., & Πάνου, Μ. (2004). *Παθολογική και Χειρουργική Νοσηλευτική: Νοσηλευτικές διαδικασίες*. (2^η έκδ., Τόμ.Β). Αθήνα: Βήτα.
- Σταυριανόπουλος, Θ. (2012). *Μετάγγιση Αίματος*. Πάτρα: Ανώτατο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα Πατρών.
- Στεφανοπούλου-Τσόγκα, Ε. (1998). *Παιδιατρική Νοσηλευτική*. Αθήνα: Λίτσας.

- Taylor, C., Lillis, C., & LeMone, P. (2010). *Θεμελιώδεις Αρχές της Νοσηλευτικής*. (3^η έκδ., Τόμ.Α). Αθήνα: Πασχαλίδης.
- Traeger-Συνοδινού, J., Βρεττού, Χ., Παπαδάκης, Μ., & Καναβάκης, Ε. (2011). Η μοριακή βάση των Μεσογειακών συνδρόμων. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 225-235.
- Τσεβρένης, Ι. (1993). *Στοιχεία Αιματολογίας*. Αθήνα: Λίτσας.
- Τσέλιου, Π., & Σπηλιωτακάρα-Ρηγοπούλου, Α. (χ.η.). *Αιμο-δοσία: η Ανθρώπινη Σχέση*. Πάτρα: Κέντρο Αιμοδοσίας Γ.Ν.Π. «Ο Άγιος Ανδρέας».
- Ulrich, S., Canale, S., & Wendell S. (1997). *Παθολογική-Χειρουργική Νοσηλευτική, Σχεδιασμός Νοσηλευτικής Φροντίδας*. (3^η έκδ.). Αθήνα: Λαγός.
- Φαρμάκης, Δ., Τσιρώνη, Μ., & Αίσωπος, Α. (2011). Οι καρδιολογικές επιπλοκές στις αιμοσφαιρινοπάθειες: παθοφυσιολογία και κλινική έκφραση. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 289-297.
- Φαρμάκη, Κ. (2011). Ενδοκρινολογικές επιπλοκές στη Μεσογειακή αναιμία. *Αίμα (Haema)*, 2 (3), 272-282.
- Φερτάκης, Α. (1991). *Αιματολογία*. Αθήνα: Πασχαλίδης.
- Χατζή, Σ. (2007). *Γενετικά Νοσήματα του Αιμοποιητικού Συστήματος: Αιτιολογία, Κλινική Εικόνα, Θεραπεία*. Θεσσαλονίκη: Αλεξάνδρειο Τεχνολογικό Εκπαιδευτικό Ίδρυμα.
- Χειρίδης, Π. (2011). *Λήψη Τροφοβλαστικού Ιστού*. Ανακτήθηκε στις 12 Ιουλίου, 2014, από <http://www.obgyn.gr/index.php/2010-02-10-23-30-08/36-2010-11-15-12-11-12/88---cvs>