



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΩΣ ΧΡΟΝΙΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ»

ΕΛΕΝΗ Φ. ΑΣΛΑΝΗ

ΠΤΥΧΙΟΥΧΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΕΙ ΑΘΗΝΑΣ
MSc ΣΤΗΝ ΔΙΟΚΗΣΗ ΜΟΝΑΔΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
«HEALTH MANAGEMENT» ΔΙΕΘΝΕΣ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ UNINETTUNO

ΣΠΑΡΤΗ 2019

«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΩΣ ΧΡΟΝΙΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΕ
ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ»

Copyright © Ασλάνη Ελένη, 2019

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η παρούσα εργασία εκπονήθηκε στο πλαίσιο της διδακτορικής διατριβής «ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΩΣ ΧΡΟΝΙΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ» στο Τμήμα Νοσηλευτικής. Η έγκρισή της δεν υποδηλώνει απαραίτητως και την αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα εκ μέρους του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου.

Βεβαιώνω ότι η παρούσα εργασία είναι αποτέλεσμα δικής μου δουλειάς και δεν αποτελεί προϊόν αντιγραφής. Στις δημοσιευμένες ή μη δημοσιευμένες πηγές που αναφέρω, έχω χρησιμοποιήσει εισαγωγικά και όπου απαιτείται έχω παραθέσει τις πηγές τους στο τμήμα της βιβλιογραφίας.

Υπογραφή:

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

«ΜΕΛΕΤΗ ΤΗΣ ΚΟΠΩΣΗΣ ΩΣ ΧΡΟΝΙΟ ΣΥΜΠΤΩΜΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ»

Ελένη Φ. Ασλάνη

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ:

Τσιρώνη Μαρία

Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τσιρώνη Μαρία: Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Καττάμης Αντώνιος: Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ανδριόπουλος Παναγιώτης: Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τσιρώνη Μαρία: Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Καττάμης Αντώνιος: Καθηγητής Ιατρικής Σχολής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ανδριόπουλος Παναγιώτης: Επίκουρος Καθηγητής Τμήματος Νοσηλευτικής Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Ζυγά Σοφία: Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Τζαβέλλα Φωτεινή: Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Παναγιώτου Ασπασία: Επίκουρος Καθηγήτρια Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Μαντζουράνη Μαρίνα: Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Ιατρικής Σχολής Εθνικού & Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η παρούσα διδακτορική διατριβή αποτελεί το επιστέγασμα μιας μεγάλης προσωπικής προσπάθειας και ταυτόχρονα μιας συνεχούς συμπαράστασης από ανθρώπους τους οποίους θα ήθελα να ευχαριστήσω προσωπικά για την ηθική και πνευματική τους υποστήριξη και να τους εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου για τη βοήθεια που μου προσφέραν στη διάρκεια αυτών των ετών.

Πρώτη απ' όλους θα ήθελα να ευχαριστήσω ολόψυχα την επιβλέπουσα μου, κ. Τσιρώνη Μαρία, Καθηγήτρια του Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, για την ευκαιρία που μου έδωσε με την εκπόνηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής, καθώς και για τη συμβολή και καθοδήγησή της στο μεθοδολογικό κομμάτι της έρευνας και τις πολύτιμες διορθώσεις σε όλη τη διαδικασία της συγγραφής της μελέτης.

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά, τον καθηγητή κ. Καττάμη Αντώνιο για τη βοήθεια του και την ηθική υποστήριξη κατά τη διάρκεια της διατριβής και δυνατότητας που μου έδωσε να μπω και να μάθω τη λειτουργία της μονάδας μεταγγίσεων του Νοσοκομείου Παιδών κατά της διάρκειας της συλλογής του δείγματος.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Επίκουρο καθηγητή του Τμήματος Νοσηλευτικής, Πανεπιστημίου Πελοποννήσου κ. Ανδριόπουλο Παναγιώτη, για τη συμμετοχή του στην τριμελή επιτροπή της διδακτορικής μου διατριβής.

Ιδιαίτερα, θα ήθελα να ευχαριστήσω για την πολύτιμη βοήθεια τους στη συλλογή των ερωτηματολογίων, όλους τους συναδέλφους των κλινικών που συμμετείχαν στη μελέτη και ιδιαίτερα τη συνάδελφο νοσηλεύτρια Χρύσα Αντωνάκη από το Νοσοκομείο Καρδίτσας την Ιατρό της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας του Νοσοκομείου Άρτας, Φρειδερίκη Κουτσούκα, και τις κυρίες, Δρόσου-Σέρβου Μαρουσώ και Βίνη Δήμητρα, Διευθύντριες της ΜΝΜΑ του ΓΝΝ. «Αγ. Παντελεήμων» που ήταν στο πλάι μου ηθικά, αλλά παρέχοντας συμβουλές σε ότι χρειάστηκε.

Ένα μεγάλο ευχαριστώ οφείλω και στο Διευθυντή του Ορμονολογικού εργαστηρίου του ΓΝΝ Αγ. Παντελεήμων, Δρ. Τσαλαβούτα Στυλιανό και την Βιολόγο

Βέλλιου Μαρία για την πολύτιμη βοήθεια τους στην πραγματοποίηση των εργαστηριακών μετρήσεων της κορτιζόλης και της Βιταμίνης D3.

Ιδιαίτερα, ευχαριστώ το Νόμιμο αποκλειστικό αντιπρόσωπο Ελλάδος ΒΙΟΚΟΣΜΟΣ ΑΕΒΕ του Οίκου DIASORIN USA για την χορηγία του Liaison 25-OH Vitamin D Total 100 χωρίς τη χορηγία του οποίου θα ήταν αδύνατη η μέτρηση των τιμών της βιταμίνης D3.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον ψυχολόγο και μεταδιδακτορικό ερευνητή του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου, Δρ. Λυράκο Γεώργιο, που τυγχάνει και σύζυγός μου, για τη συμβολή του στην στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων της διατριβής μου και τα τρία μου παιδιά, Μαίρη, Νικόλα και Φραντζέσκο, για την ηθική τους στήριξη και υπομονή καθ' όλη τη διάρκεια της προσπάθειας μου αυτής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους ασθενείς που συμμετείχαν στην έρευνα καθώς χωρίς τη συμμετοχή τους η προσπάθεια αυτή δεν θα είχε πραγματοποιηθεί.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	6
Συνοτομογραφίες	12
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	13
ABSTRACT	15
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	16
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	16
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΟΠΩΣΗ	18
1.1. Προσδιορισμός της κόπωσης.....	18
1.1.1. Ορισμοί της κόπωσης.....	18
1.1.2. Περιγραφικοί δείκτες κόπωσης	19
1.1.2.1. Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης.....	22
1.2. Παθοφυσιολογία της κόπωσης.....	24
1.2.1. Λοιμώδεις παράγοντες.....	25
1.2.2. Νευροενδοκρινικοί παράγοντες	25
1.2.3. Διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος	28
1.2.4. Διαταραχή του Αυτόνομου νευρικού συστήματος.....	29
1.2.5. Χαρακτηριστικά προσωπικότητας	29
1.2.6. Ψυχολογικοί παράγοντες.....	30
1.2.7. Ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων η περίπτωση της Βιταμίνης D.....	32
1.3. Μέθοδοι Διάγνωσης της κόπωσης.....	35
1.3.1. Ιατρικό ιστορικό	37
1.3.2. Αντικειμενική εξέταση.....	39
1.3.3. Αιματολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις.....	41
1.3.4. Ψυχοκοινωνική αξιολόγηση.....	42
1.4. Αντιμετώπιση της κόπωσης.....	44
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ.....	49
2.1. Εισαγωγή	49
2.2. Δομή, σύνθεση και λειτουργία αιμοσφαιρινών	50
2.3. Δρεπανοκυτταρική νόσος	53
2.3.1. Εισαγωγή	53
2.3.2. Επιδημιολογία ΔN	53
2.3.3. Συσχέτιση ελονοσίας και HbS	54
2.3.4 Παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής νόσου	55
2.3.5. Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα	57

2.3.5.1. Διπλή ετεροζυγωτία ή Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία	57
2.3.6. Κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου	59
2.3.7. Διάγνωση.....	66
2.3.8. Θεραπευτική Αντιμετώπιση	67
Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις - Διέγερση της παραγωγής της HbF.....	69
2.4. Θαλασσαιμίες.....	70
2.4.1. β-θαλασσαιμία ή β-Μεσογειακή αναιμία.....	72
2.4.2. Παθογένεια Της β-Μεσογειακής αναιμίας	73
2.4.3. Κλινική εικόνα της β-μεσογειακής αναιμίας.....	75
2.4.4. Επιπλοκές στη β μεσογειακή αναιμία.....	76
2.4.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση	82
2.4.6. Ψυχολογικές επιπτώσεις της β-Μ.Α.	91
2.5. Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την κόπωση στις αιμοσφαιρινοπάθειες	96
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ	104
3.1.Σκοπός	104
3.2. Ερευνητικοί στόχοι.....	104
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	104
4.1. Πληθυσμός της μελέτης	105
4.2. Σχεδιασμός της μελέτης	105
4.3. Εργαλεία έρευνας.....	106
4.3.1. Ερωτηματολόγιο δημογραφικών χαρακτηριστικών	106
4.4. Στατιστική επεξεργασία	112
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	115
5.1. Δημογραφικά στοιχεία.....	115
5.2. Νοσολογικά χαρακτηριστικά συνολικού δείγματος της μελέτης.....	116
5.3. Περιγραφική στατιστική ανάλυση των ερωτηματολογίων MFI, DASS και του θερμόμετρου υγείας EQ-5D	120
5.4. Δημογραφικά χαρακτηριστικά δείγματος ΓΝΝ. Αγ. Παντελεήμων	122
5.5. Νοσολογικά χαρακτηριστικά πληθυσμού ΓΝΝ Αγ. Παντελεήμων.....	123
5.6. Περιγραφική στατιστική ανάλυση των ερωτηματολογίων MFI, DASS και του θερμόμετρου υγείας EQ-5D στον πληθυσμό του ΓΝΝ.	125
5.7. Περιγραφική στατιστική ανάλυση κατηγορικών μεταβλητών κόπωσης.....	127
5.7.1. Περιγραφικά δεδομένα για την ποιότητα της υγείας και την κόπωση των πασχόντων	127
5.7.2. Έλεγχος της επίδρασης του φύλου στις ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης στο συνολικό πληθυσμό.....	131

5.7.3. Έλεγχος της επίδρασης του επιπέδου εκπαίδευσης στις ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης.....	133
5.7.3.1. Έλεγχος της συσχέτισης του επιπέδου εκπαίδευσης με τις εργαστηριακές τιμές του πληθυσμού της μελέτης.....	133
5.7.3.2. Έλεγχος της συσχέτισης του επιπέδου εκπαίδευσης με τα ερωτηματολόγια της μελέτης.....	134
5.7.3.3. Έλεγχος της συσχέτισης του επιπέδου εκπαίδευσης με τις κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης.....	136
5.7.4. Έλεγχος της επίδρασης της οικογενειακής κατάστασης στις ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης.....	138
5.7.4.1. Έλεγχος της συσχέτισης της οικογενειακής κατάστασης με τις τιμές των εργαστηριακών δεικτών του πληθυσμού της μελέτης.....	138
5.7.4.2. Έλεγχος της συσχέτισης της οικογενειακής κατάστασης με τα ερωτηματολόγια της μελέτης.....	139
5.7.4.3. Έλεγχος της συσχέτισης της οικογενειακής κατάστασης με τις κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης.....	141
5.7.5. Έλεγχος της επίδρασης του τύπου διαμονής στις ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης.....	143
5.7.5.1. Έλεγχος της συσχέτισης του τύπου διαμονής με τις τιμές των εργαστηριακών δεικτών του πληθυσμού της μελέτης.....	143
5.7.5.2. Έλεγχος της συσχέτισης του τύπου διαμονής με τα ερωτηματολόγια της μελέτης.....	144
5.7.5.3. Έλεγχος της συσχέτισης του τύπου διαμονής με τις κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης.....	145
5.7.6. Έλεγχος της επίδρασης του είδους της θεραπείας αποσιδήρωσης στις ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης.....	146
5.7.1.1. Έλεγχος της συσχέτισης του είδους της θεραπείας αποσιδήρωσης με τις τιμές των εργαστηριακών δεικτών του πληθυσμού της μελέτης.....	146
5.7.6.2. Έλεγχος της συσχέτισης της οικογενειακής κατάστασης με τα ερωτηματολόγια της μελέτης.....	147
5.8. Στατιστικές συσχετίσεις.....	149
5.8.1. Έλεγχος συσχετίσεων των μεταβλητών της κόπωσης με τις ποσοτικές μεταβλητές του δείγματος.....	149
5.8.2. Έλεγχος συσχετίσεων των κλιμάκων του DASS και του EQ-5D με τις ποσοτικές μεταβλητές του δείγματος.....	151
5.8.3. Έλεγχος συσχετίσεων των εργαστηριακών δεικτών με τις ποσοτικές μεταβλητές του δείγματος.....	153
5.9. Έλεγχος της σχέσης ανάμεσα στους παράγοντες της κόπωσης στον υγιή πληθυσμό και τους πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες.....	155
5.10. Έλεγχος της σχέσης ανάμεσα στους εργαστηριακούς δείκτες και τα ερωτηματολόγια DASS και MFI με τις ποιοτικές μεταβλητές μέτρησης της κόπωσης.....	156

5.10.1. Συσχετίσεις με την συχνότητα κόπωσης το τελευταίο εξάμηνο κατά 4 συστάδες	156
5.10.2. Συσχετίσεις με τη συχνότητα κόπωσης τον τελευταίο μήνα κατά πέντε συστάδες	160
5.10.3. Συσχετίσεις με τη συχνότητα κόπωσης πριν τη μετάγγιση κατά τέσσερις συστάδες	165
5. 11. Έλεγχος της επίδρασης των ποσοτικών και κατηγορικών μεταβλητών του πληθυσμού στις κλίμακες κόπωσης με την εφαρμογή ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης.....	169
5.11.1. Πολυπαραγοντική ανάλυση για την συνολική κόπωση	169
5.11.2. Πολυπαραγοντική ανάλυση για την γενική κόπωση	170
5.11.3. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη σωματική κόπωση	171
5.11.4. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη μειωμένη δραστηριότητα.....	172
5.11.5. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη μειωμένη κινητοποίηση	173
5.11.6. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη πνευματική κόπωση	174
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	176
6.1. Συζήτηση.....	176
6.1. Περιορισμοί της παρούσας μελέτης	194
6.2. Περιορισμοί της παρούσας μελέτης	196
6.3. Συμπεράσματα	198
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	199
Ελληνόγλωσσες παραπομπές	232
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	234
1. Φόρμα συγκατάθεσης.....	234
2. Ερωτηματολόγιο δημογραφικών χαρακτηριστικών	234
3. Πολυδιάστατο ερωτηματολόγιο Κόπωσης	237
4. DASS.....	238

Συντομογραφίες

- βΤΜ: β Thalassemia Minor (ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία)
- ΔΝ: Δρεπανοκυτταρική νόσος
- ΜΑ: μεσογειακή αναιμία
- ΣΚΠ: σκλήρυνση κατά πλάκας
- ΣΧΚ: Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης
- ΧΑΠ: χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια
- BFI: Brief Fatigue Inventory
- DASS: Depression Anxiety Stress Scale
- HIV: Human Immunodeficiency Virus
- MFI: Multidimensional Fatigue Inventory (Πολυδιάστατο ερωτηματολόγιο Κόπωσης)
- MFSI-SF Total: Multidimensional Fatigue Symptoms Inventory short form, πολυδιάστατο σύνθετο ερωτηματολόγιο συμπτωμάτων της κόπωσης
- PedsQL [™]: Pediatrics Quality of Life (κλίμακα πολυδιάστατης κόπωσης 18 ερωτήσεων)
- PROMIS: Patient-Completed Health Outcome Measures
- SBT: Sickle Beta Thalassemia (μικροδρεπανοκυτταρική νόσος)
- SCA: Sickle Cell anemia (δρεπανοκυτταρικής αναιμία)
- CPK κινάση της κρεατίνης
- ESR: ταχύτητα καθίζησης αιμοσφαιρίων
- CT: αξονική τομογραφία
- ECG: ηλεκτροκαρδιογράφημα

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η κόπωση ως παθολογική κατάσταση σχετίζεται με πληθώρα νοσημάτων. Οι αιμοσφαιρινοπάθειες και η θεραπεία τους με τακτικές μεταγγίσεις, σχετίζονται με την χρόνια κόπωση η οποία αναφέρεται συχνά ως μη ειδικό σύμπτωμα από τους ασθενείς, πλην όμως, χωρίς να έχει μελετηθεί επαρκώς ακόμη.

Σκοπός: Ο σκοπός της παρούσας μελέτης, είναι η διερεύνηση της κόπωσης σε μεταγγισιοεξαρτώμενους Έλληνες ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες και η συσχέτιση της με ψυχολογικές και βιολογικές παραμέτρους.

Μεθοδολογία- πληθυσμός μελέτης: Η παρούσα μελέτη, αποτελεί μια περιγραφική συγχρονική μελέτη επιπολασμού (cross-sectional). Στην μελέτη συμμετείχαν πολυμεταγγιζόμενοι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, από 2 Μονάδες Μεσογειακής Αναιμίας (M.M.A.) μεγάλων αστικών κέντρων και 3 M.M.A. από την περιφέρεια. Χρησιμοποιήθηκαν τα ερωτηματολόγια MFI για τη μέτρηση της κόπωσης, DASS για τη μέτρηση άγχους, στρες και κατάθλιψης, το θερμόμετρο του Euro5D για την παρούσα κατάσταση υγείας και ερωτηματολόγιο καταγραφής δημογραφικών, και νοσολογικών στοιχείων. Έγιναν μετρήσεις κορτιζόλης και βιταμίνης D3 ως πιθανοί παράγοντες-βιολογικοί δείκτες, που συσχετίζονται με την κόπωση. Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με τη χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 21 για Windows.

Αποτελέσματα: Πληθυσμό της μελέτης, αποτέλεσαν 302 ασθενείς (57,1% ήταν γυναίκες). 81,4% του πληθυσμού έπασχαν από μείζονα θαλασσαιμία. 77% των συμμετεχόντων δήλωσαν πως αισθάνονται κόπωση. 11,2% αυτών παρουσίαζαν σοβαρό βαθμό αιμοσιδήρωση ήπατος και 6,5% αυτών, σοβαρού βαθμού αιμοσιδήρωση καρδιάς. Η κατάσταση υγείας του υπό διερεύνηση πληθυσμού αξιολογήθηκε ως καλή ($69,9 \pm 19,3$). Αναφορικά με την κόπωση, σύμφωνα με το MFI, καταγράφηκε Γενική κόπωση ($12,09 \pm 2,8$), Σωματική κόπωση ($11,9 \pm 3,2$), Μειωμένη δραστηριότητα ($11,35 \pm 3,3$), Μειωμένη κινητοποίηση ($10,29 \pm 2,9$) και Πνευματική κόπωση ($10,05 \pm 2,6$), τιμές ενδεικτικές για ύπαρξη μέτριας προς σοβαρής κόπωσης. Αντίθετα, δεν καταγράφονται ενδείξεις άγχους, κατάθλιψης και στρες σύμφωνα με το ερωτηματολόγιο DASS. Οι μετρήσεις βιταμίνης D3 (25-hydroxyvitamin, ανέδειξαν ανεπάρκεια και έλλειψη του παράγοντα σε σημαντικό ποσοστό του πληθυσμού (85,6%), ενώ οι τιμές κορτιζόλης ήταν εντός φυσιολογικών ορίων.

Συμπεράσματα: Οι μεταγγισιοεξαρτώμενοι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα κόπωσης σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η κόπωση στις αιμοσφαιρινοπάθειες, φαίνεται να συσχετίζεται με την παρούσα κατάσταση υγείας

(που σχετίζεται με τις επιπλοκές της νόσου), την παράλειψη και τη μειωμένη συμμόρφωση στη θεραπεία αποσιδήρωσης και τέλος με τη λήψη υποδόριας θεραπείας αποσιδήρωσης. Εκπόνηση περαιτέρω μελετών,θα συμβάλουν στον εντοπισμό πιθανών παραγόντων που εμπλέκονται στην εμφάνιση κόπωσης στον πληθυσμό αυτό.

ABSTRACT

Introduction: Fatigue as a pathological condition is associated with a variety of diseases. Hemoglobinopathies and their regular transfusions are associated with chronic fatigue, which is often referred to as a non-specific symptom by patients, but in which chronic fatigue has not yet been studied.

Purpose: The purpose of this study is to investigate the effect of fatigue in transfusion-dependent Greek patients with hemoglobinopathies and its correlation with psychological and biological parameters.

Methodology - study population: This a cross-sectional study. Patients with hemoglobinopathies under transfusion therapy, from 2 Thalassaemia Transfusion Centers (TTC) of major urban cities and 3 TTC from rural cities participated in the study. Multidimensional Fatigue Inventory (MFI), Depression, Anxiety and Stress scale (DASS), Euro5D thermometer for the current health status, and a survey of demographic, disease and biological indicators were used for the study. Measurements of cortisol and vitamin D3 were received as potential factors - biological markers associated with fatigue. Statistical analysis was performed using the SPSS 21 package for windows.

Results: The study population consisted of 302 patients (57.1% were women). 81.4% of the population suffered from thalassemia major. 77% of participants said they felt fatigue. 11.2% of them experienced severe liver haemosiderosis and 6.5% heart haemosiderosis. The health status of the population under investigation was assessed as good (69.9 ± 19.3). Regarding fatigue according to MFI, General fatigue (12.09 ± 2.8), Physical fatigue (11.9 ± 3.2), Reduced activity (11.35 ± 3.3), Reduced mobilization ($10, 29 \pm 2.9$) and mental fatigue (10.05 ± 2.6), indicative of moderate to severe fatigue. On the contrary, no signs of anxiety, depression and stress are recorded according to the DASS questionnaire. Vitamin D3 (25-hydroxyvitamin) measurements revealed deficiency and lack of the factor in a significant percentage of the population (85.6%), while cortisol values were within normal limits.

Conclusions: Transfusion-dependent patients with hemoglobinopathies have higher fatigue levels than the general population. Fatigue in hemoglobinopathies appears to be correlated with the current state of health (which is associated with the complications of the disease), omission of and reduced compliance to chelation therapy, and finally the use of subcutaneous chelation therapy. Further studies will help identify potential agents involved in the incidence of fatigue in this population.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κόπωση, αποτελεί ένα σύμπτωμα που αντιμετωπίζουμε όλοι στην καθημερινή μας ζωή με υποκειμενική σημασία, αλλά μεγάλη επίδραση στην καθημερινότητα μας. Οι ορισμοί που δίνονται στην κόπωση ποικίλλουν, καθιστώντας τον προσδιορισμό της κατάστασης αυτής πιο δύσκολο, καθώς υπάρχουν λίγοι διαφοροποιητικοί παράγοντες ανάμεσα στα αίτια που την προκαλούν και είναι πάρα πολύ δύσκολο να ορισθεί και να αξιολογηθεί ποιοτικά και ποσοτικά. (Bartley, 1976, Winningham et al, 1994).

Συνήθως η κόπωση, ορίζεται είτε ως υποκειμενικό σύμπτωμα, είτε ως αντικειμενική μείωση της απόδοσης του ατόμου (Wessely, 1998), έχει όμως περιγραφεί και ως ανεξάρτητο σύνδρομο [Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης- ΣΧΚ]. Από τα μέχρι τώρα ερευνητικά δεδομένα, αναγνωρίζεται ότι η κόπωση είναι γενικά πολύπλοκη και/ή πολυπαραγοντική (Aistars, 1987, Ream & Richardson, 1996), καθώς περιλαμβάνει τόσο φυσιολογικές όσο και ψυχολογικές παραμέτρους, (Richardson, 1996, Aaronson et al, 1999, Lewis & Wessely, 1992, Magnusson, Moller, Ekman & Wallgren, 1999).

Αποτελεί ένα από τα πιο συχνά αναφερόμενα συμπτώματα τις τελευταίες δεκαετίες (Cathebras, Robbins, Kirmayer, & Hayton, 1992) και η επίπτωσή της σύμφωνα με τους Nijrollder, Van Der Windt και Van Der Horst (2008), είναι 7% με 45%, με 33,9% στο γυναικείο πληθυσμό άνω των 45 (Jing, Wang, Lin, Lei, & Wang, 2015). Τα ποσοστά αυξάνουν περισσότερο, σε περιπτώσεις συνοσηρότητας (Farren, Goodacre & Stigant, 2013, Franssen, Bultmann, Kant & Van Amelsvoort, 2003).

Έτσι, η κόπωση συνδέεται με πολλά χρόνια νοσήματα, καθώς έχει περιγραφεί από ασθενείς με νόσο Parkinson (Lou, Keams, Oken, Sexton & Nutt, 2001; Alves, Wentzel-Larsen & Larsen, 2004), Σκλήρυνση Κατά Πλάκας (ΣΚΠ) (Krupp, LaRocca, Muir-Nash, & Steinberg, 1989; Romani, Bergamaschi, Candeloro, Alfonsi, Callieco, & Cosi, 2004), Ιό της Ανθρώπινης Ανοσοανεπάρκειας (Human Immunodeficiency Virus-HIV) (Rabkin, McElhiney, Rabkin, & Ferrando, 2004), χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια (Clark, 2006), στις χρόνιες ηπατίτιδες C (Kleinman, Zodet, Hakim, Aledort, Barker, Chan, et al., 2000), σε ασθενείς με ΣΧΚ (Taylor, Jason, & Torres, 2000), στην πολιομυελίτιδα (Ostlund, Borg, & Wahlin, 2005), σε ασθενείς μετά από εγκεφαλικά επεισόδια (Choi-Kwon, Han, Kwon, & Kim, 2005), σε χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (ΧΑΠ), άσθμα (Small, & Lamb, 1999), σε ημικρανία (Peres, Zukerman, Young, & Silberstein, 2002), και αρθρίτιδα (Schanberg, Gil, Anthony, Yow, & Rochon, 2005). Είναι επίσης, το συνηθέστερα αναφερόμενο σύμπτωμα μεταξύ των ασθενών

με καρκίνο (Winningham, Nail, Burke, Brophy, Cimprich, Jones, et al, 1994; Prue, Rankin, Cramp, Allen, & Gracey, 2006), σε ποσοστά μεταξύ 75% και 100% των ατόμων που υποβάλλονται σε χημειοθεραπεία, να αναφέρουν συναισθήματα κόπωσης κατά τη διάρκεια της θεραπείας (Curt, Breitbart, Cella, Groopman, Horning, Itri, et al., 2000; Love, Leventhal, Easterling, & Nerenz, 1989). Τέλος, έχει αναφερθεί ως σύμπτωμα ακόμη και σε φυσιολογικές καταστάσεις, όπως η εγκυμοσύνη (Chien, & Ko, 2004).

Αν και σαν σύμπτωμα η κόπωση αναφέρεται σε αρκετά χρόνια νοσήματα, ειδικότερα στις αιμοσφαιρινοπάθειες δεν έχει μελετηθεί εκτενώς, παρότι τα υψηλά επίπεδα κόπωσης που παρατηρούνται σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία (ΜΑ) και δρεαπνοκυτταρική νόσο (ΔΝ)(While and Muller,2004; Bagher et al, 2013), έχουν συσχετιστεί αφενός με χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης (Shah, Mishra, Vhauhan, Vora & Shah, 2010), αφετέρου με αυτές καθαυτές τις μεταγγίσεις (Cappellini, Cohen, Porter, Taher & Viprakasit, 2014).

Στόχος της παρούσας μελέτης, είναι η εκτίμηση των χαρακτηριστικών της κόπωσης σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες και η συσχέτιση της με ψυχολογικούς παραγοντες και βιολογικούς δείκτες στον ελληνικό πληθυσμό.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΚΟΠΩΣΗ

1.1. Προσδιορισμός της κόπωσης

1.1.1. Ορισμοί της κόπωσης

Η κόπωση αποτελεί ένα κύριο, μη ειδικό σύμπτωμα με διαφορετικές διαστάσεις, όπως μειωμένη σωματική και νοητική λειτουργικότητα, ελαττωμένη τάση για ενέργεια και επιδόσεις κατώτερες από τις αναμενόμενες, χωρίς αυτό να οφείλεται σε έντονη προσπάθεια ή κατανάλωση ενέργειας, κάνοντας έτσι δύσκολη την περιγραφή της από τους ασθενείς, αφού για το ίδιο σύμπτωμα μπορεί να χρησιμοποιηθούν πολλοί ορισμοί, προκαλώντας σύγχυση στην κλινική της αξιολόγηση (Bartley, 1976; Winningham et al., 1994).

Οι Ream και Richardson, μέσα από μια βιβλιογραφική ανασκόπηση σχετικά με την κόπωση και τις διάφορες μορφές της, πρότειναν έναν σαφέστερο ορισμό και προτείνουν ότι *«η κόπωση είναι ένα υποκειμενικό, δυσάρεστο σύμπτωμα το οποίο περιλαμβάνει τη σωματοποίηση των συναισθημάτων που κυμαίνονται από την κόπωση έως την εξάντληση, δημιουργώντας μια δύσκολη γενική κατάσταση, που παρεμβαίνει στην ικανότητα ενός ατόμου να λειτουργεί φυσιολογικά»* (Ream & Richardson, 1996).

Σύμφωνα με το λεξικό ιατρικών όρων του Stedman (2005), η κόπωση χαρακτηρίζεται ιατρικά ως *«η κατάσταση, μετά από μια περίοδο διανοητικής ή σωματικής δραστηριότητας, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα για εργασία και μειωμένη απόδοση για την ολοκλήρωσή της και που συνοδεύεται συνήθως από ένα αίσθημα κούρασης, υπνηλίας ή οξυθυμίας»*. Εντούτοις, η κόπωση είναι διαφορετική από την υπνηλία που είναι το αίσθημα που έχει κάποιος όταν έχει ανάγκη ύπνου, ενώ η κόπωση είναι έλλειψη ενέργειας και κινήτρου (Bennett, 2016). Η νωθρότητα και η απάθεια μπορεί να είναι συμπτώματα που συμβαδίζουν με την κόπωση (Martin, 2017).

Λίγα χρόνια μετά, μια ανασκόπηση των υπάρχοντων ορισμών της κόπωσης από τον Yu και τους συνεργάτες του (2009), κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η συνολική κόπωση που παρατηρείται στους ηλικιωμένους ενήλικες, είναι ένας *«μεγάλος παράγοντας επιβάρυνσης της ποιότητας ζωής»*. Διέκριναν επίσης 3 κύριες πτυχές της αναφερόμενης κόπωσης:

- την εμπειρία της κόπωσης,
- τους παράγοντες που σχετίζονταν με την κόπωση και
- την επίπτωση της κόπωσης στη συνολική υγεία.

Σύμφωνα με τους συγγραφείς, η πολυπλοκότητα αυτού του φαινομένου, από την άποψη της *«πανταχού παρούσας φύσης της, της ετερογενούς αιτιολογίας της και της*

πολυδιάστατης εκδήλωσης της, επιβάλλει πραγματικές προκλήσεις στους επαγγελματίες του τομέα της υγείας, για τη διαχείριση αυτού του δυσάρεστου συμπτώματος" (Yu, Lee, & Man, 2009), ενώ σύμφωνα με τον Krupp (2003) η εμπειρία της κόπωσης που αναφέρεται από έναν ασθενή, μπορεί να ερμηνεύεται με διάφορους τρόπους από διαφορετικούς επαγγελματίες υγείας - φυσιοθεραπευτές, ογκολόγους, νοσηλευτές, εργοθεραπευτές και νευρολόγους ή ψυχιάτρους.

1.1.2. Περιγραφικοί δείκτες κόπωσης

Μέσα στο πλαίσιο του προσδιορισμού της κόπωσης, είναι σημαντικό να ληφθούν υπόψη και διάφοροι άλλοι περιγραφικοί δείκτες της κόπωσης, δηλαδή αν είναι φυσιολογική ή παθολογική, περιφερική ή κεντρική, οξεία ή χρόνια, εκτός από τις διαφορετικές διαστάσεις της κόπωσης.

Οξεία και χρόνια κόπωση

Η αρχική ταξινόμηση, αυτή της οξείας και χρόνιας κόπωσης, δόθηκε από την Piper και τη χωρίζει σε οξεία και χρόνια (Piper, Lindsey, Dodd, Ferketich, Paul, & Weller, 1989).

Η **φυσιολογική κόπωση** μερικές φορές ονομάζεται **οξεία**, και αποτελεί ένα μηχανισμό προστασίας που φανερώνει την ανάγκη του σώματος για ξεκούραση και συνδέεται με μια συγκεκριμένη αιτία. Γενικά εμφανίζεται σε υγιή πληθυσμό, γι'αυτό και εκλαμβάνεται ως φυσιολογική. Έχει γρήγορη έναρξη αλλά σύντομη διάρκεια μικρότερη των 6 μηνών, παρέρχεται συνήθως με την ανάπαυση, την σωστή διατροφή, την άσκηση και την διαχείριση του στρες. Τέλος, έχει δευτερεύουσα ή ελάχιστη επίδραση στις καθημερινές δραστηριότητες και την ποιότητα ζωής του ατόμου (Piper 1989).

Αντίθετα, η **παθολογική κόπωση** που συνήθως είναι **χρόνια**, συμβαίνει ακόμη και μετά από ελάχιστη προσπάθεια και διατηρείται ακόμη και αν το άτομο ξεκουραστεί, όπως βρέθηκε σε ασθενείς με HIV (Rose, Pugh, Lears, & Gordon, 1998), νόσο Πάρκινσον και ΣΚΠ (A Chaudhuri & Behan, 2000). Η κόπωση αυτή, έχει σαφή αιτιολογία, όχι όμως και συγκεκριμένο μηχανισμό λειτουργίας. Έχει αιφνίδια έναρξη και διάρκεια στο χρόνο μεγαλύτερη από 6 μήνες, δεν ανακουφίζεται με πρακτικές χαλάρωσης και ξεκούρασης και έχει σημαντική επίδραση στις καθημερινές δραστηριότητες και την ποιότητα ζωής (Piper 1989).

Αυτό που αποδέχονται οι περισσότεροι συγγραφείς, είναι ότι η «φυσιολογική» κόπωση, αποτελεί μια κατάσταση γενικής κόπωσης που είναι το αποτέλεσμα υπερπροσπάθειας και μπορεί να βελτιωθεί με ανάπαυση, ενώ αντίθετα η «μη φυσιολογική» ή «παθολογική» ή «χρόνια» κόπωση είναι μια κατάσταση που

χαρακτηρίζεται από κόπωση, που δεν σχετίζεται με προηγούμενα επίπεδα άσκησης και συνήθως δεν βελτιώνεται με την ανάπαυση. Γι' αυτό και όροι όπως «ύπνος που δεν ξεκουράζει» ή «μη ανταπόκριση στην ξεκούραση», έχουν χρησιμοποιηθεί από ορισμένους συγγραφείς για να διαφοροποιήσουν τη χρόνια κόπωση από την οξεία (Aaronson et al., 1999)(Lewis & Wessely, 1992)(Hart, Freel, & Milde, 1990)(Drayer et al., 2005).

Έτσι, η παθολογική χρόνια κόπωση, συσχετίζεται συνήθως με ασθένειες όπως είναι ο καρκίνος, η χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια (Ream & Richardson, 1997), η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η μείζων καταθλιπτική διαταραχή (Lavidor, Weller, & Babkoff, 2002) και η ινομυαλγία (Drayer et al., 2005) (Woolf, 2015), αλλά υπάρχουν και δεδομένα που δείχνουν μία πιθανή συσχέτιση με το σακχαρώδη διαβήτη (Fritschi & Quinn, 2010).

Κεντρική και περιφερική κόπωση

Μία άλλη διάκριση που είναι πιο σαφής, είναι μεταξύ περιφερικής και κεντρικής κόπωσης, καθώς σύμφωνα με το μεγαλύτερο ποσοστό των ερευνητών, η κόπωση προκαλείται είτε από μία, είτε από ένα συνδυασμό περιφερικών σωματικών διεργασιών, -μόνη της ή σε συνδυασμό με τον εγκέφαλο και τα νευρικά συστήματα αυτού (Fritschi & Quinn, 2010). Ανάλογα με τις διεργασίες αυτές, και τις σχετικές διαδικασίες και τα συστήματα που λαμβάνουν μέρος στην εκδήλωση της, έχει γίνει και η διάκριση της κόπωσης σε «περιφερική» (peripheral fatigue) και «κεντρική» (central fatigue) (Abhijit Chaudhuri & Behan, 2004).

Η **περιφερική κόπωση**, ορίζεται ως μείωση της μέγιστης μυϊκής δύναμης ή της κινητικής ικανότητας και συνήθως οφείλεται σε υπερπροσπάθεια, παρατεταμένη ή έντονη σωματική δραστηριότητα (O'connell & Stokes, 2014) και είναι αποτέλεσμα νευρομυϊκής δυσλειτουργίας σε περιοχές εκτός του κεντρικού νευρικού συστήματος. Σχετίζεται με εξασθενημένη μεταφορά των εντολών στα περιφεριακά νεύρα και βλάβες στη μυϊκή συστολή (Aaronson, et al. 1999). Περιγράφεται σαν ένα καθαρά σωματικό φαινόμενο, στο οποίο συμμετέχει ένα όργανο (end organ) όπως είναι ο σκελετικός ή ο καρδιακός μυς και ορίζεται ως «η αποτυχία διατήρησης της ισχύος της μυϊκής συστολής (δύναμης) μετά από επαναλαμβανόμενη διέγερση» (σελ. 400) (Sugahara et al., 2004). Προκαλείται από ένα συνδυασμό νευρολογικών, μυοσκελετικών και μεταβολικών διαταραχών, όπως η ελάττωση στις ηπατικές και μυϊκές αποθήκες γλυκαγόνου, η ελάττωση στην κατανάλωση οξυγόνου κατά τη διάρκεια δραστηριότητας (Woolf, 2015), και αλλαγές των μυϊκών ινών που προκαλούνται από σωματική καταβολή ή γήρανση (Fritschi & Quinn, 2010).

Η **κεντρική κόπωση**, αναφέρεται αντιστρόφως στο γενικό συναίσθημα που συχνά περιγράφεται ως «κόπωση», «αδυναμία», «άπνοια» ή «υπνηλία». Αυτό μπορεί να υπάρχει ανεξάρτητα ή μπορεί να οφείλεται σε κάποια υποκείμενη ψυχολογική ή παθολογική κατάσταση, υπονοώντας μεταβολές ή ανωμαλίες, στην λειτουργία των νευροδιαβιβαστών εντός του κεντρικού νευρικού συστήματος (O'connell & Stokes, 2014; Aaronson, et al. 1999).

Ορίζεται, σαν την υπεραξιολόγηση της προσπάθειας που απαιτείται και την περιορισμένη αντοχή στις σωματικές ή γνωστικές δραστηριότητες. Προκύπτει σύμφωνα με τους συγγραφείς, από διαταραχές στο νευρωνικό κύκλωμα (complex neurological circuitry) που συνδέει τα αισθητικοκινητικά κέντρα του εγκεφάλου που αποτελούν τα βασικά γάγγλια, με το εκτελεστικό κέντρο που είναι ο μετωπιαίος λοβός, με τον υποθάλαμο και το μεταιχμιακό σύστημα, που αποτελούν το εσωτερικό κέντρο των κινήτρων (internal motivational center), γι' αυτό και έχει μεγάλη συσχέτιση με την μείζων καταθλιπτική διαταραχή (Lavidor et al., 2002).

Αυτοί οι νευρορυθμιστικοί μηχανισμοί, είναι ευάλωτοι σε καταστάσεις όπως επεισόδια υποξίας, σε φλεγμονώδεις διεργασίες, σε μεταβολές στην απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών όπως της σεροτονίνης και της ντοπαμίνης, και άλλες διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Έτσι η κεντρική κόπωση, διαφέρει από την περιφερική, καθώς συμβαίνει όταν δεν υπάρχουν κλινικά ανιχνεύσιμες κινητικές αδυναμίες, και έχει οριστεί σαν «η αποτυχία για εκκίνηση ή και διατήρηση εργασιών που χρειάζονται εγρήγορηση (ψυχική κόπωση) και φυσικές δραστηριότητες (σωματική κόπωση), που απαιτούν αυτό-κινητοποίηση» (σελ. 35) (Lavidor et al., 2002). Τα επεισόδια της κεντρικής κόπωσης, μπορεί να είναι μικρής διάρκειας, όπως αυτά που ακολουθούν τις ώσεις ή διαταραχές του ύπνου, αλλά μπορεί επίσης να συνεχιστούν για πολλούς μήνες όπως έχει παρατηρηθεί σε νευρολογικές διαταραχές, συμπεριλαμβανομένης της νόσου Πάρκινσον και της σκλήρυνσης κατά πλάκας (Fritschi & Quinn, 2010).

Σωματική και διανοητική κόπωση

Μία ακόμη ταξινόμηση τη κόπωσης, είναι αυτή που δίνεται από το MESH (Medical Library Subject Heading), σύμφωνα με την οποία η κόπωση, περιγράφεται ως «μια κατάσταση εξάντλησης μετά από σωματική ή διανοητική άσκηση, που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα για έργο και μειωμένη ικανότητα απάντησης σε ερεθίσματα. Ως εκ τούτου διακρίνεται σε «σωματική» (physical) και «διανοητική» (mental) κόπωση».

Διαστάσεις οι οποίες αποτελούν στην πραγματικότητα υποκατηγορίες της κεντρικής κόπωσης, όπως αυτή αξιολογείται υποκειμενικά (Abhijit Chaudhuri & Behan, 2004).

Ψυχολογική κόπωση

Τέλος, υπάρχουν και οι ερευνητές που θεωρούν ότι η κόπωση έχει ψυχολογική προέλευση. Εντούτοις, η ψυχολογική κόπωση δεν έχει καθοριστεί επαρκώς στη βιβλιογραφία. Τα συμπτώματα της, είναι δυνατόν να προέρχονται από συναισθηματικά φαινόμενα ή μπορεί να προκύπτουν από μεταβολές που δημιουργούνται στην απελευθέρωση κάποιων νευροδιαβιβαστών, όπως έχει φανεί στη μείζων καταθλιπτική διαταραχή. Μια πρόσφατη μελέτη για την κόπωση, σε ασθενείς της πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας, πρότεινε ότι ψυχολογικές διαταραχές προβλέπουν καλύτερα την κόπωση από ό,τι οι σωματικές ασθένειες (Vaccarino, Sills, Evans, & Kalali, 2008).

Όπως γίνεται κατανοητό, η κόπωση μπορεί να αποτελεί πέρα από την απάντηση του οργανισμού στη σωματική δραστηριότητα, και μια απάντηση στο συναισθηματικό άγχος, ή την κατάθλιψη και τα συμπτώματα της όπως το αίσθημα ανίας ή την έλλειψη ύπνου.

Καθώς μπορεί να αποτελεί ένα σημάδι μιας πιο σοβαρής ψυχικής ή σωματικής νόσου, όταν το αίσθημα της κόπωσης δεν μειώνεται μετά από ένα καλό ύπνο, σωστή διατροφή ή διατήρηση χαμηλών επιπέδων στρες, τότε το σύμπτωμα θα πρέπει να διερευνάται εκτενέστερα (Thames, Karrh, Bajorek, & Higgins, 2012).

1.1.2.1. Σύνδρομο Χρόνιας Κόπωσης

Οι ασθενείς που έχουν υποστεί χρόνια έκπτωση στη λειτουργικότητα τους για διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών χωρίς να εντοπίζεται συγκεκριμένη αιτία, μπορεί να ικανοποιούν τα κριτήρια για το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (βλ. πίνακας 1.1.2.1).

Αυτά τα κριτήρια είναι χρήσιμα για ερευνητικούς σκοπούς, αλλά επειδή δεν υπάρχει συγκεκριμένη αιτία ή θεραπεία που να συνδέεται με τα κριτήρια, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως οποιοσδήποτε άλλος ασθενής με χρόνια κόπωση άγνωστης αιτίας. Το ΣΧΚ, διακρίνεται από ασθένειες που σχετίζονται με παρόμοια κόπωση όχι μόνο με τον προσεκτικό χαρακτηρισμό της ίδιας της κόπωσης, αλλά επίσης και μέσω της αξιολόγησης των συνοδών συμπτωμάτων και σημείων. Οι άνθρωποι με ΣΧΚ αναφέρουν επίσης:

- ανήσυχο ύπνο,
- μυαλγία,

- αρθραλγία,
- απώλεια συγκέντρωσης,
- εξασθένηση της μνήμης,
- ευερέθιστη διάθεση και
- παρατεταμένο αίσθημα κακουχίας (του οποίου η εμφάνιση μπορεί να καθυστερήσει).

Οποιαδήποτε από αυτές τις συνδεδεμένες λειτουργίες, ενδέχεται να επιδεινωθεί μετά από μικρή σωματική δραστηριότητα.

Αν και αυτά τα συμπτώματα είναι κοινά σε άτομα με ΣΧΚ, δεν είναι ειδικά και μπορεί να συμβούν σε μια σειρά από άλλες ιατρικές και νευροψυχολογικές διαταραχές. Στους ενήλικες που προσφεύγουν σε ένα επαγγελματία υγείας για αξιολόγηση με το σύμπτωμα της κόπωσης, η πιο συχνή εναλλακτική διάγνωση που θα πρέπει να εκτιμηθεί είναι η μείζονα κατάθλιψη (Nacul et al., 2011)(Manu et al., 1988)(Gold et al., 1990)(I Hickie et al., 1990)(Taerk, Toner, Salit, Garfinkel, & Ozersky, 1987)(Buchwald et al., 1995)(Dinos et al., 2009)(Dinos et al., 2009).

Πίνακας 1.3.2.1. Διαγνωστικά κριτήρια για το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine., 2015)

1. Κόπωση	<i>Αξιολογούνται κλινικά, η ανεξήγητη, επίμονη ή υποτροπιάζουσα κόπωση που επιμένει για έξι μήνες ή περισσότερο, που:</i>
	<ul style="list-style-type: none"> ➤ Έχει νέα ή σαφή έναρξη ➤ Δεν είναι το αποτέλεσμα μιας συνεχούς προσπάθειας ➤ Δεν εξαφανίζεται πλήρως με ανάπαυση ➤ Οδηγεί σε σημαντική μείωση τα προηγούμενα επίπεδα των επαγγελματικών, εκπαιδευτικών, κοινωνικών και προσωπικών δραστηριοτήτων
και άλλα συμπτώματα	<i>Τέσσερα ή περισσότερα από τα παρακάτω συμπτώματα που είναι ταυτόχρονα, επιμένουν για έξι μήνες ή περισσότερο και δεν προϋπάρχουν της κόπωσης:</i>
	<ol style="list-style-type: none"> 1. Μειωμένη βραχυπρόθεσμη μνήμη ή συγκέντρωση 2. Πονόλαιμος 3. Ευαισθησία του τραχήλου της μήτρας ή των μασχαλαίων λεμφαδένων 4. Μυϊκός πόνος 5. Πολλαπλός πόνος στις αρθρώσεις χωρίς αρθρίτιδα 6. Κεφαλαλγίες ενός νέου τύπου, τάσης ή σοβαρότητας 7. Ύπνος που δεν ξεκουράζει 8. Αίσθημα κακουχίας μετά από κόπωση που διαρκεί περισσότερο από 24 ώρες

Εκτός από τον ορισμό και τα κριτήρια που είναι απαραίτητα ώστε να δοθεί η διάγνωση του ΣΧΚ, στη βιβλιογραφία αναφέρονται και άλλοι όροι οι οποίοι αφορούν την κόπωση και τους οποίους θα πρέπει να λαμβάνει υπόψιν ο κλινικός κατά τη διαδικασία αξιολόγησης της κόπωσης.

Έτσι υπάρχει ο όρος Ανεξήγητη Χρόνια Κόπωση (Unexplained Chronic Fatigue), η οποία διαρκεί από 6 μήνες και πάνω και περιλαμβάνει το ΣΧΚ και την Ιδιοπαθή Χρόνια Κόπωση (Idiopathic Chronic Fatigue). Κάποιοι ερευνητές αναφέρουν την Ανεξήγητη Χρόνια Κόπωση και ως Χρόνια Κόπωση (Chronic Fatigue) (Wessely et al., 1996).

Η Ιδιοπαθής Χρόνια Κόπωση, είναι το αίσθημα της κόπωσης που όμως δεν εμπίπτει στη διαγνωστική κατηγορία του Συνδρόμου. Ακόμη, χρησιμοποιείται ο όρος παρατεταμένη κόπωση (prolonged fatigue) και αφορά στο επίμονο αίσθημα της κόπωσης που διαρκεί περισσότερο από έναν μήνα. (Fukuda et al., 1994).

Τέλος, φαίνεται πως χρησιμοποιείται ο όρος χρόνια κόπωση – σαν σύνδρομο (chronic fatigue – like syndrome, ΣΧΚ – like), όπου περιλαμβάνει τα συμπτώματα του ΣΧΚ διάρκειας έξι μηνών, χωρίς όμως να έχει γίνει κάποια ιατρική εξέταση για να αποκλειστούν άλλες ασθένειες (Dinos et al., 2009).

1.2. Παθοφυσιολογία της κόπωσης

Η εμφάνιση της κόπωσης, γίνεται κατά κύριο λόγο μετά από πνευματική ή σωματική καταπόνηση, ή ανεπαρκή ύπνο, ή άλλες περιστασιακές συνθήκες και καταστάσεις. Αυτό είναι και η αιτία, που οι περισσότεροι συγγραφείς πιστεύουν πως η παθοφυσιολογία της είναι σύνθετη και πολυπαραγοντική, ενώ διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για να ερμηνεύσουν τη δράση της κόπωσης, μηχανισμοί που σύμφωνα με την έρευνα θεωρείται ότι λειτουργούν συνεργικά και δεν αποκλείουν ο ένας τον άλλο (Greenberg, 2002).

Παράλληλα, μέσα από τη βιοψυχοκοινωνική προσέγγιση θα μπορούσαν να γίνουν κατανοητά τόσο τα σωματικά συμπτώματα, όσο και οι ατομικές αντιδράσεις αλλά και η εμπειρία καθεαυτή. Σύμφωνα με το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο για την υγεία και την ασθένεια, σωματικοί, ψυχολογικοί και κοινωνικοί παράγοντες αλληλεπιδρούν και οδηγούν στην εκδήλωση της νόσου ή των συμπτωμάτων (Engel, 1997). Έτσι, υπάρχουν μηχανισμοί που εμπλέκονται στην κόπωση ανεξάρτητα από την αιτιολογία όπως:

- Λοιμώδεις παράγοντες.
- Νευροενδοκρινικοί παράγοντες.

- Διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος.
- Διαταραχή του αυτόνομου νευρικού συστήματος.
- Χαρακτηριστικά προσωπικότητας
- Ψυχολογικοί παράγοντες
- Ανεπάρκεια βιταμινών

1.2.1. Λοιμώδεις παράγοντες

Οι λοιμώξεις έχουν ενοχοποιηθεί για το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης. Επειδή η έναρξη του ΣΧΚ συχνά μοιάζει με γριπώδη συνδρομή, έχει μελετηθεί η εμπλοκή διαφόρων ιών, μικροβίων και τοξινών στην αιτιολογία του συνδρόμου. Ο Epstein-Barr ιός (EBV), είναι ένας ερπητοϊός τύπου γάμμα, που για αρκετά χρόνια θεωρήθηκε ότι προκαλεί το σύνδρομο της χρόνιας κόπωσης. Ερευνητικά δεδομένα όμως που έδειξαν την ύπαρξη αντισωμάτων σε κάποιους από τους πάσχοντες, ανέτρεψαν την υπόθεση αυτή. Άλλοι λοιμώδεις παράγοντες που έχουν κατά καιρούς ενοχοποιηθεί για ΣΧΚ, είναι ο Κυτταρομεγαλοϊός (Cytomegalovirus -CMV) , το τοξόπλασμα, διάφορα είδη μυκοπλάσματος, ρετροϊοί, οι ιοί ECHO, Coxsackie A και B που ανήκουν στο γένος των Εντεροϊών (Enterovirus) της οικογένειας Picornaviridae, ερπητοϊοί, κυρίως ο 6. Ενδεχομένως, η ίωση αποτελεί εκλυτικό αίτιο της έναρξης της κόπωσης σε ευάλωτα άτομα. (Ablashi D.V 1994)

Τελευταία, ο ανθρώπινος ερπητοϊός 6 (Human Herpes Virus 6 — HHV6) που ανήκει στους ερπητοϊούς, πιστεύεται ότι μπορεί να ενεργοποιήσει το ΣΧΚ. Η επανενεργοποίηση του HHV-6 σε ασθενείς με μεταμόσχευση μπορεί να προκαλέσει συμπτώματα παρόμοια με το ΣΧΚ, συμπεριλαμβανομένης της κόπωσης, της γνωστικής δυσλειτουργίας και της δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (Zerr 2012). Εντούτοις, είναι δύσκολο να επιτευχθεί άμεση απόδειξη ότι προκαλείται μια μόνιμη φλεγμονή στο ΚΝΣ, πάραυτα με τις τρέχουσες τυποποιημένες εργαστηριακές εξετάσεις, έχει παρατηρηθεί ότι ο HHV-6 μπορεί να παραμείνει στο ΚΝΣ πολύ καιρό μετά την εξαφάνισή του από την κυκλοφορία του αίματος (Zerr 2012).

1.2.2. Νευροενδοκρινικοί παράγοντες

Ένας ακόμη μηχανισμός στον οποίο γίνεται αναφορά, είναι αυτός της Νευρο-ενδοκρινολογικής δυσλειτουργίας στον άξονα υποθαλάμου- υπόφυσης-επινεφρίδων (ΥΥΕ). Είναι δε τέτοια η επαναληπτικότητα των ενδοκρινολογικών διαταραχών που πολλοί θεωρούν τη νευρο-ενδοκρινική δυσλειτουργία ως το στοιχείο κλειδί για την εκδήλωση του συνδρόμου της χρόνιας κόπωσης. Τα μέχρι τώρα ευρήματα, είναι κατά κύριο λόγο η υποκορτιζολαιμία και η διαταραχή της ημερήσιας διακύμανσης (Parker, Wessely, & Cleare, 2001)(Demitrack et al., 1991)(Strickland, Morriss, Wearden, & Deakin, 1998), ενώ σε κάποιες

μελέτες έχει βρεθεί και αύξηση στην έκκριση προλακτίνης και φλοιοεπινεφριδιοτρόπου ορμόνης (Adrenocorticotrophic hormone- ACTH) (Strickland et al., 1998)(Nater et al., 2008)(Parker et al., 2001), και ύπαρξη διαταραχών στη λειτουργία του θυρεοειδούς αδένος (Wikland, Löwhagen, & Sandberg, 2001)(Ribeiro & Proietti, 2004)(Bazzichi et al., 2007).

Ειδικά σε μια μελέτη που αφορούσε την κόπωση και την υπνηλία που οφείλονται σε παχυσαρκία, οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι είναι αντικειμενική υπνηλία, σχετίζεται κυρίως με μεταβολικούς παράγοντες, ενώ η κόπωση φαίνεται να σχετίζεται με την ψυχολογική δυσφορία (Vgontzas, Bixler, & Chrousos, 2006), καθώς φάνηκε πως η αλληλεπίδραση του άξονα υποθαλάμου-υπόφυσης-επινεφριδίων (HPA) και των προφλεγμονωδών κυτοκινών καθορίζει το επίπεδο ύπνου / διέγερσης εντός του κύκλου των 24 ωρών, ενώ διαπιστώθηκε ότι η "υπερκορτιζόλαιμία" όταν ταυτόχρονα συνυπάρχει υπερκυτοκιναιμία, συνδέεται με χαμηλή ικανότητα ύπνου και αυξημένη κόπωση (Vgontzas, Bixler, & Chrousos, 2006).

Συγκεκριμένα, επειδή οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες παίζουν σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή, έχει υποστηριχθεί ότι είναι υπεύθυνες για τα συμπτώματα στο ΣΧΚ (Dantzer, 2004; Lorusso, Mikhaylova, Capelli, Ferrari, Ngonga, & Ricevuti, 2009). Έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες για να διερευνηθεί εάν υπάρχει πλεόνασμα κυτοκινών στο ΣΧΚ, αλλά μέχρι πρόσφατα τα ευρήματα ήταν αντιφατικά (Lyll, Peakman, & Wessely, 2003; Neu, Mairesse, Montana, Gilson, Corazza, Lefevre, et al., 2014).

Μια πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση που μελέτησε την κυκλοφορία των κυτοκινών στο ΣΧΚ, ανέφερε ότι η πλειοψηφία των μελετών που διεξήχθησαν τα τελευταία χρόνια δεν βρήκαν σημαντικά αυξημένες συγκεντρώσεις προφλεγμονωδών κυτοκινών (Blundell, Ray, Buckland, & White, 2015), ανατρέποντας τα παλαιότερα δημοσιευμένα αποτελέσματα που πρέσβευαν, ότι στο ΣΧΚ υπάρχει υπερβολικά αυξημένη έκκριση κυτοκινών, (π.χ. IL-1, TNF-α), με παρουσία διάφορων αυτο-αντισωμάτων και ανοσοσυμπλεγμάτων που οδηγεί σε ανοσολογική δυσλειτουργία (C. Li et al., 2008)(Barker, Fujimura, Fadem, Landay, & Levy, 1994)(Lyll, Peakman, & Wessely, 2003).

Καθώς η διαταραχή της ημερήσιας διακύμανσης της κορτιζόλης αποτελεί έναν από τους επικρατέστερους μηχανισμούς γίνεται στη συνέχεια εκτενέστερη αναφορά σε αυτή.

1.2.2.1. Κορτιζόλη

Η κορτιζόλη είναι μια στεροειδής ορμόνη που παράγεται από το φλοιό των επινεφριδίων. Όπως συμβαίνει με όλες τις στεροειδείς ορμόνες, συντίθεται από τη χοληστερόλη, μετά από μια αλληλουχία βιοχημικών αντιδράσεων. Η κορτιζόλη, με τις πολυποίκιλες δράσεις της, βοηθά τον οργανισμό να ανταπεξέρχεται στις μακροχρόνιες

καταστάσεις stress. Είναι ορμόνη απαραίτητη για τη ζωή, και αυτό φαίνεται σε καταστάσεις έλλειψής της (φλοιοεπινεφριδιακή ανεπάρκεια), οπότε μπορεί να επέλθει ακόμη και ο θάνατος. (Green Apple Health Care, 2018).

Η έκκριση της κορτιζόλης, πραγματοποιείται από το φλοιό των επινεφριδίων και βρίσκεται κάτω από τον έλεγχο της υπόφυσης και του υποθαλάμου. Η αδρενοκορτικοτρόπος ορμόνη (ACTH, Adrenocorticotrophic Hormone), που εκκρίνεται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης (αδενοϋπόφυση), διεγείρει την έκκριση κορτιζόλης. Αντίστοιχα η κορτικοεκλυτίνη (CRH, Corticotropin Releasing Hormone, ορμόνη εκλυτική της έκκρισης ACTH) διεγείρει την έκκριση ACTH από την αδενοϋπόφυση. Η κορτιζόλη από την άλλη πλευρά, ασκεί ανασταλτικό έλεγχο στην έκκριση CRH, με αποτέλεσμα ο υποθάλαμος να έχει την ικανότητα να αντιλαμβάνεται τα επίπεδα της κορτιζόλης και να προσαρμόζει ανάλογα τη λειτουργία του (αρνητική ανατροφοδότηση ή feedback) (Green Apple Health Care, 2018).

Ονομάζεται "η ορμόνη του στρες" και επηρεάζει, ρυθμίζει ή ελέγχει πολλές από τις αλλαγές που συμβαίνουν στο σώμα ως απάντηση στο στρες, συμπεριλαμβανομένων των επιπέδων σακχάρου στο αίμα (γλυκόζη), του μεταβολισμού λιπών, πρωτεϊνών και υδατανθράκων για τη διατήρηση της γλυκόζης στο αίμα (γλυκονεογένεση), των ανοσολογικών αποκρίσεων και αντιφλεγμονωδών ενεργειών, της πίεσης αίματος, της ενεργοποίησης του κεντρικού νευρικού συστήματος κ.α. (Wilson, 2018).

Τα επίπεδα της κορτιζόλης, συνήθως κυμαίνονται καθ' όλη τη διάρκεια της ημέρας και της νύχτας σε ένα κερκάρδιο ρυθμό, με τη μέγιστη συγκέντρωση της να παρατηρείται τις πρώτες πρωινές ώρες περίπου στις 8 π.μ., και την ελάχιστη στο μέσο περίπου της νύχτας γύρω στις 4 π.μ.

Η συχνή αύξηση των επιπέδων της λόγω καθημερινού στρες μπορεί να οδηγήσει σε προβλήματα υγείας που προκύπτουν από την υπερβολική κυκλοφορία κορτιζόλης ή από παρουσία πολύ λίγης κορτιζόλης. Αν τα επινεφρίδια εξασθενίσουν για μεγάλο χρονικό διάστημα, η κατάσταση καλείται επινεφριδιακή κόπωση (Wilson, 2018). Όταν τα επινεφρίδια εμφανίζουν αυτή την «κόπωση» και δεν μπορούν να παράγουν αρκετή κορτιζόλη, οι άνθρωποι μπορεί να βιώσουν συμπτώματα όπως δυσκολία συγκέντρωσης ή αίσθημα ζάλης, μειωμένη λειτουργία του θυρεοειδούς, υπογλυκαιμία, κόπωση κατά τη διάρκεια του πρωινού και νωρίς το απόγευμα, αϋπνία, υπόταση και φλεγμονή (Green Apple Health Care, 2018).

1.2.3. Διαταραχή του κεντρικού νευρικού συστήματος

Η πιθανότητα επίδρασης του Κεντρικού Νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) στον μηχανισμό εκδήλωσης της κόπωσης, άρχισε να εικάζεται όταν παρατηρήθηκαν μη αναμενόμενα ευρήματα σε απεικονιστικούς ελέγχους του εγκεφάλου, όπως φωτεινά σήματα της λευκής ουσίας σε MRI, ενώ παρατηρήθηκε μειωμένη αιματική ροή, σε σχέση με τους υγιείς στο SPECT scan. Η ύπαρξη αυτών των ευρημάτων, χρήζει περαιτέρω διερεύνησης μέχρι να καταλήξουμε στο συμπέρασμα ότι η ύπαρξη νευροχημικών διαταραχών στο ΚΝΣ μπορεί να αποτελεί αιτία για την εκδήλωση κόπωσης (G. Lange, Wang, DeLuca, & Natelson, 1998; Abe, Takanashi, & Yanagihara, 2000). Επίσης βρέθηκε ότι οι μεταβολές στις συγκεντρώσεις της σεροτονίνης (5-υδροξυτρυπταμίνη / 5-hydroxytryptamine, 5-HT), της ντοπαμίνης (DA) και της νοραδρεναλίνης (NA), συμβάλλουν στην εμφάνιση κόπωσης κατά τη διάρκεια παρατεταμένης άσκησης (Meeusen & Watson, 2007b).

Συγκεκριμένα, η σεροτονίνη έχει συνδεθεί με την κόπωση εξαιτίας του τεκμηριωμένου ρόλου της στον ύπνο, στην αίσθηση λήθαργου και υπνηλίας και στην απώλεια κινήτρων. Αντίθετα, η αυξημένη νευροδιαβίβαση DA και NA, ευνοεί τα συναισθήματα, τα κίνητρα, τη διέγερση και το αίσθημα ανταμοιβής. Η 5-HT έχει βρεθεί σύμφωνα με μελέτες, ότι αυξάνει κατά τη διάρκεια της οξείας άσκησης σε αρουραίους που τρέχουν και παραμένει υψηλή κατά τη διάρκεια της κόπωσης. Η απελευθέρωση της DA είναι επίσης αυξημένη κατά τη διάρκεια της άσκησης, αλλά φαίνεται να μειώνεται στην εξάντληση, μια αντίδραση που μπορεί να είναι σημαντική στη διαδικασία της κόπωσης. Οι ρυθμοί σύνθεσης της 5-HT και DA / NA εξαρτώνται σε μεγάλο βαθμό από την περιφερική διαθεσιμότητα των αμινοξέων τρυπτοφάνης (TRP) και τυροσίνης (TYR), καθώς η αυξημένη παροχή τους από τον εγκέφαλο, ενισχύει/ αυξάνει την σεροτονινεργική και ντοπαμινεργική/ νοραδρενεργική δραστηριότητα, αντίστοιχα. Τα αμινοξέα TRP, TYR και οι κυτταροκίνες (BCAAs) λευκίνη, ισολευκίνη και βαλίνη, χρησιμοποιούν τον ίδιο μεταφορέα για να περάσουν από τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό, γεγονός που σημαίνει ότι ο λόγος συγκέντρωσης του πλάσματος αυτών των αμινοξέων, θεωρείται ότι είναι ένας πολύ σημαντικός δείκτης της σύνθεσης των νευροδιαβιβαστών.

Ο φαρμακολογικός χειρισμός αυτών των συστημάτων νευροδιαβίβασης, παρέχει υποστήριξη για το σημαντικό ρόλο που παίζει το ΚΝΣ στην ανάπτυξη της κόπωσης (Demitrack et al., 1991)(Davis, Alderson, & Welsh, 2000)(Blomstrand, 2001)(Meeusen & Watson, 2007b).

1.2.4. Διαταραχή του Αυτόνομου νευρικού συστήματος

Τη δεκαετία του 1990, ερευνητικά δεδομένα υποστήριξαν τη σχέση μεταξύ του σύνδρομου χρόνιας κόπωσης και της νευρογενούς υπότασης (NMH), καθώς παρατηρήθηκε μη ανοχή στην ορθοστασία (orthostatic intolerance) στους περισσότερους από τους ασθενείς που διαγιγνώσκονταν με χρόνια κόπωση. Στα άτομα αυτά, η ορθοστατική δυσανεξία είχε κυρίως τη μορφή της ορθοστατικής ταχυκαρδίας με υπόταση, συνοδευόμενη από ακροκυάνωση και περιφερικό οίδημα, επομένως πληρούσε τα κριτήρια της νευρογενούς υπότασης (στην οποία η αρτηριακή πίεση πέφτει όταν θα έπρεπε να αυξάνει), διαταραχή την οποία αιτιολόγησαν ως αποτέλεσμα δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος (ANΣ) (Dysautonomia) (Rowe, Bou-Holaigah, Kan, & Calkins, 1995; Bou-Holaigah, Rowe, Kan, & Calkin, 1995; Freeman, & Komaroff, 1997; De Lorenzo, Hargreaves, & Kakkar, 1997; Streeten, & Anderson, 1992; Stewart, Weldon, Arlievsky, Li, & Munoz, 1998; Schondorf, Benoit, Wein, & Phaneuf, 1999).

Αυτό συνέβη καθώς παρατηρήθηκαν πολλά περιστατικά της υπότασης αυτής σε έφηβους και ενήλικες με σύνδρομο χρόνιας κόπωσης (Schondorf, & Low, 1993; Furlan, Jacob, Snell, Robertson, Porta, Harris, et al, 1998; Stewart, Gewitz, Weldon, Arlievsky, Li, Munoz, et al., 1999; Tanaka, Yamaguchi, Matushima, & Tamai, 1999). Παρόλα αυτά, μετά από την εφαρμογή κλινικών δοκιμών με χρήση υδροκορτιζόνης (Hydrocortisone) ως θεραπεία της υπότασης, που θα οδηγούσε σε ταυτόχρονη μείωση των συμπτωμάτων της κόπωσης, τα αποτελέσματα δεν μπόρεσαν να στηρίξουν την αρχική υπόθεση (Rowe et al., 2001).

1.2.5. Χαρακτηριστικά προσωπικότητας

Η προσωπικότητα φαίνεται να παίζει έναν σημαντικό ρόλο στη κόπωση αν και είναι δύσκολο να διεξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα στην σαφή σχέση τους. Έχουν όμως διαπιστωθεί και αλλαγές σε διάφορα χαρακτηριστικά της προσωπικότητας, όπως βρέθηκε στη ΣΚΠ (Merkelbach, König, & Sittinger, 2003), αλλά και συσχέτιση του σύνδρομου χρόνιας κόπωσης με τις διαταραχές της προσωπικότητας, καθώς δημοσιευμένες μελέτες έχουν αναφέρει, ότι περίπου το 40% των ατόμων με ΣΧΚ, είναι άτομα με διαταραχές προσωπικότητας, ποσοστό που θεωρείται σχετικά υψηλό (Pepper, Krupp, Friedberg, Doscher, & Coyle, 1993; Johnson, & DeLuca, 1996; Ciccone, Busichio, Vickroy, & Natelson, 2003; Henderson, & Tannock, 2004).

Ένα από τα μειονεκτήματα των μελετών αυτών, είναι ότι εξέτασαν την προσωπικότητα σε κατηγορική βάση. (Nater et al., 2010). Συγκεκριμένα, για τα άτομα με διαταραχές προσωπικότητας και ΣΧΚ, σύμφωνα με μελέτη των Sharpe και συν. οι

περισσότεροι είναι τελειομανείς, ενώ αυτοπεριγράφονται ως άτομα προσανατολισμένα στην επίτευξη υψηλών στόχων και με υψηλά στάνταρς

εργασιακής απόδοσης και υπευθυνότητας. Επιπλέον, δίνουν μεγάλη σημασία στη γνώμη των άλλων ανθρώπων για το άτομό τους και βρίσκονται σε μια συνεχή πάλη για να ανταποκριθούν στις προσωπικές και κοινωνικές απαιτήσεις. Είναι συνήθως άτομα, που παρουσιάζουν χαρακτηριστικά τύπου A (όπως τα παραπάνω). (Sharpe, Hawton, Simkin, Surawy, Hackmann, Klimes, et al., 1996).

Οι νεότερες μελέτες, άρχισαν να ερευνούν τη σχέση της κόπωσης και της προσωπικότητας, σύμφωνα με το μοντέλο των πέντε παραγόντων της προσωπικότητας (Five Factor Model), και σε μία από τις πιο πρόσφατες μελέτες, ο Roeschla και οι συνεργάτες του (2013) βρήκαν συσχέτιση μεταξύ δύο χαρακτηριστικών της προσωπικότητας, αυτά της συναισθηματικής αστάθειας και της εξωστρέφειας με την χρόνια κόπωση. Τα αποτελέσματά αυτά, σχετικά με τη συναισθηματική αστάθεια συμβαδίζουν με τις μοναδικές μέχρι σήμερα διπλές μελέτες που έχουν εξετάσει τις ασθένειες που προκαλούν κόπωση και τα χαρακτηριστικά προσωπικότητας του μοντέλου των πέντε παραγόντων (Kato, Sullivan, Evengard, & Pedersen, 2006), (Charles, Gatz, Kato, & Pedersen, 2008). Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι ο Kato και οι συνεργάτες του (2006), διαπίστωσαν ότι η συναισθηματική αστάθεια, προέβλεπε χρόνια κόπωση και ότι αυτός ο σύνδεσμος περιλάμβανε κοινούς γενετικούς μηχανισμούς που συμβάλλουν τόσο στη συναισθηματική αστάθεια, όσο και στην κόπωση που συνοδεύουν τη νόσο.

1.2.6. Ψυχολογικοί παράγοντες

Τέλος, ένας προτεινόμενος μηχανισμός είναι αυτός που περικλείει τους ψυχολογικούς παράγοντες καθώς η κόπωση, αποτελεί κεντρικό χαρακτηριστικό γνώρισμα σε πολλά κλινικά σύνδρομα που συνδέονται με ψυχολογικούς παράγοντες (βλ. εικόνα 1.2.1.)

Στα νοσηματα αυτά ανήκουν το ΣΧΚ (Goldenberg, 1996), η ινομυαλγία (Goldenberg, 1989), το σύνδρομο του ευερέθιστου εντέρου (Gomborone, Gorard, Dewsnap, Libby, & Farthing, 1996)(Kirmayer & Robbins, 1991), η μείζων καταθλιπτική διαταραχή, η γενικευμένη αγχώδης διαταραχή (Fischler, Cluydts, De Gucht, Kaufman, & De Meirleir, 1997a), το στρες και οι σωματόμορφες διαταραχές (Buchwald, 1996)(L. Aaron & Buchwald, 2001)(I. B. Hickie, Lloyd, & Wakefield, 1995) (Wessely, Chalder, Hirsch, Wallace, & Wright, 1996).

Τα σύνδρομα αυτά μοιράζονται και άλλα μη ειδικά συμπτώματα που συμπεριλαμβάνουν τους μυοσκελετικούς πόνους, διαταραχές του ύπνου, νευρογνωστικά

ελλείμματα και μεταβολές στη διάθεση (Nimnuan, Rabe-Hesketh, Wessely, & Hotopf, 2001)(Nacul et al., 2011).

Επίσης, διάφορες ψυχολογικές καταστάσεις που δεν αντιμετωπίζονται συνήθως κλινικά, όπως είναι το άγχος και η ψυχική εξουθένωση (burnout), έχουν σχετιστεί με αυξημένα επίπεδα κόπωσης (Kroenke & Price, 1993).

Σχέση κόπωσης με κατάθλιψη

Η κόπωση, αποτελεί ένα από τα πιο κοινά σωματικά συμπτώματα που σχετίζονται με την κατάθλιψη (Wijeratne, Hickie, & Brodaty, 2007)(Leone, Huibers, Knottnerus, & Kant, 2007)(Nijrolder, van der Windt, & van der Horst, 2008). Αποτελεί ένα από τα εννέα διαγνωστικά κριτήρια για την διάγνωση της μείζονος καταθλιπτικής διαταραχής, όπως περιγράφονται στο Διαγνωστικό και Στατιστικό Εγχειρίδιου Ψυχικών Διαταραχών, 4η Έκδοση (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 2000).

Χαρακτηριστικά, σε μελέτη με 1.523 ψυχιατρικούς ασθενείς, 87,2% των ατόμων δήλωναν κουρασμένοι, γεγονός που υποδηλώνει ότι η κόπωση αποτελεί ένα πολύ ευαίσθητο δείκτη της κατάθλιψης (Stewart, Woodward, Rosen, & Cutler, 2008). Αποτελεί γεγονός, ότι πολλοί ασθενείς με καταθλιπτικές διαταραχές παραπονιούνται για κόπωση ή πόνο, παρά για τα εμφανή ψυχολογικά συμπτώματα όπως τάση για κλάμα ή θλίψη.

Επίσης, έχει βρεθεί πως ο αριθμός των μη-ειδικών ιατρικών συμπτωμάτων που αναφέρονται από άτομα με ΣΧΚ, συσχετίζονται έντονα με την παρουσία ψυχολογικών συμπτωμάτων (Hickie, Lloyd, & Wakefield, 1995)(W. Katon & Russo, 1992), ενώ η χαρακτηριστική κατάσταση της διάθεσης των ατόμων αυτών είναι η ευερεθιστότητα, η απογοήτευση και η παροδική κατάθλιψη και όχι η επίμονη και βαθιά θλίψη.

Τα χαρακτηριστικά αυτά, έρχονται σε αντίθεση με τα άτομα με μείζονα κατάθλιψη, που αναφέρουν ότι εμφανίζουν ανορεξία, απώλεια βάρους, αίσθημα αυτομομφής και ενοχής, αυτοκτονικό σχεδιασμό, επίμονη απώλεια κινήτρων ή διάχυτη απώλεια της ευχαρίστησης (Hickie, Lloyd, Wakefield, & Parker, 1990)(International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision, 2010) (Johnson, DeLuca, & Natelson, 1996)(Smith, Martin-Herz, Womack, & Marsigan, 2003).

Μέχρι και τα δύο-τρίτα των ενηλίκων με ΣΧΚ, είχαν είτε πριν ή ταυτόχρονα, μείζον καταθλιπτική διαταραχή (Lewis & Wessely, 1992)(Manu, Matthews, & Lane, 1988)(Wessely & Powell, 1989)(Hickie et al., 1990)(Lawrie, Manders, Geddes, & Pelosi, 1997)(Buchwald, Pearlman, Kith, Katon, & Schmalting, 1997). Έχει βρεθεί όμως και συνοσηρότητα με διαταραχές άγχους (W. J. Katon & Walker, 1993)(Kessler, Keller, & Wittchen, 2001) και διαταραχές προσωπικότητας (Yoshiuchi, 2007).

Σχέση κόπωσης και σωματοποίησης

Ίσως ένα από τα πιο δύσκολα χαρακτηριστικά στη διαφοροδιάγνωση ανάμεσα στη χρόνια κόπωση και την ύπαρξη ψυχολογικής νόσου, έχει να κάνει με τις διαταραχές "σωματοποίησης" (DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000)). Σε αυτές τις διαταραχές, τα άτομα παρουσιάζουν ιατρικώς ανεξήγητα σωματικά συμπτώματα που φαίνεται να είναι αποτέλεσμα υποκείμενων ψυχολογικών διαδικασιών. Δεδομένου ότι τα αίτια της χρόνιας κόπωσης είναι "ανεξήγητα", υπάρχει μια προφανής επικάλυψη μεταξύ των διαγνωστικών κριτηρίων για την διαταραχές σωματοποίησης και τη χρόνια κόπωση (Lane, Manu, & Matthews, 1991)(Abbey, 1993)(Hickie et al., 1995)(Johnson et al., 1996)(Smith et al., 2003).

1.2.7. Ανεπάρκεια ιχνοστοιχείων η περίπτωση της Βιταμίνης D

Η βιταμίνη D, είναι απαραίτητη για την ομοιοστασία του ασβεστίου. Διευκολύνει την απορρόφηση του ασβεστίου από το έντερο, την επαναπορρόφηση ασβεστίου από τα νεφρά και την απελευθέρωση ασβεστίου από τον σκελετό (Prentice, 2008). Η χαμηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη D, μειώνει τον ολικό ορό και τα ιόντα ασβεστίου, οδηγώντας σε αύξηση του επιπέδου της παραθορμόνης, μείωση της οστικής πυκνότητας, αύξηση της οστικής κυκλοφορίας, μείωση της έκκρισης ασβεστίου στα ούρα, αύξηση της έκκρισης φωσφορικών στα ούρα και μείωση του επιπέδου φωσφορικού ορού, σκελετική αφαλάτωση και μυϊκή αδυναμία (Brown, Amato, & Mendell, 2008).

Η κόπωση είναι το τελικό αποτέλεσμα της υποκείμενης μυϊκής κόπωσης, η οποία απαντάται πιο συχνά από την μυϊκή αδυναμία (Brown, Amato, & Mendell, 2008). Η χαμηλή βιταμίνη D συνδέεται επίσης με την ακατάλληλη ενεργοποίηση του συστήματος ρενίνης-αγγειοτενσίνης, το οποίο δεν αναστέλλει τον ανώμαλο πολλαπλασιασμό των κυττάρων (Resnick, Müller, & Laragh, 1986)(Li et al., 2002).

Επιπρόσθετα, η βιταμίνη D επηρεάζει το ανοσοποιητικό μας σύστημα ενισχύοντας την παραγωγή ανθρώπινου αντιμικροβιακού πεπτιδίου καθελιδίνης και ρυθμίζει το προσαρμοστικό ανοσοποιητικό σύστημα ελέγχοντας τις αποκρίσεις κυτοκίνης και την ισορροπία των βοηθητικών κυττάρων T (Mansbach & Camargo, 2012). Η συνολική επίδραση αυτών των μηχανισμών, έχει ως αποτέλεσμα την περαιτέρω μείωση των επιπέδων βιταμίνης D, τα οποία έχουν συσχετιστεί με κόπωση σε ασθενείς με καρκίνο (Dev et al., 2011) και μυασθένεια gravis (Askmark, Haggård, Nygren, & Punga, 2012).

Μελέτες έχουν δείξει, ότι υπάρχει μια συσχέτιση ανάμεσα σε χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και κόπωσης σε ασθενείς με καρκίνο (Dev et al., 2011) (Khan et al., 2010) και σε ασθενείς με μυασθένεια gravis (Askmark et al., 2012), με βελτίωση των βαθμολογιών που

αφορούν τα συμπτώματα της κόπωσης μετά από την ομαλοποίηση των επιπέδων της βιταμίνης D. Σε αρκετές από αυτές, υπάρχουν αναφορές που δείχνουν υψηλό επιπολασμό χαμηλής βιταμίνης D στο γενικό πληθυσμό (Ginde, Liu, & Camargo, 2009)(Prentice, 2008)(Schleicher et al., 2016).

Έχει ακόμη βρεθεί ότι η χαμηλή βιταμίνη D οδηγεί σε οστικές ανωμαλίες π.χ. οστεομαλακία, οστεοπενία και οστεοπόρωση) και επιδεινώνει τη μυϊκή αδυναμία (Shinchuk & Holick, 2007). Έτσι, σε κατά τα άλλα υγιή άτομα, η κόπωση μπορεί να αποτελεί μια εκδήλωση που προκαλείται λόγω χαμηλών επιπέδων βιταμίνης D και της επίδρασή της στη μείωση της μέγιστης λειτουργίας των σκελετικών μυών μέσω των υποδοχέων της βιταμίνης D (Holick, 2006).

Το αν η διόρθωση της χαμηλής βιταμίνης D, ανακουφίζει από την κόπωση σε αντίστοιχο πληθυσμό, μελετήθηκε το 2014 σε μία προοπτική μελέτη ελέγχου της συσχέτισης της χαμηλής βιταμίνης D και της κόπωσης, και κατέληξε σε δύο σημαντικές παρατηρήσεις. Αρχικά, παρατηρήθηκε πολύ υψηλή επικράτηση της χαμηλής βιταμίνης D (ορός 25-OHD) σε ασθενείς που είχαν παραπονεί για κόπωση, και κατά δεύτερον, σημαντική μείωση της βαρύτητας της κόπωσης (βαθμολογία συμπτωμάτων κόπωσης) μετά την ομαλοποίηση των επιπέδων βιταμίνης D. Τα αυστηρά κριτήρια αποκλεισμού που είχαν υιοθετήσει στη μελέτη, υποστήριξαν την παρατήρηση ότι η βελτίωση στα συμπτώματα της κόπωσης, οφείλονταν κυρίως στην εξομάλυνση των επιπέδων της χαμηλής βιταμίνης D και όχι δευτερογενώς στη βελτίωση της χρόνιας ιατρικής πάθησης σε ασθενείς που είχαν μία ή περισσότερες σχετιζόμενες σταθερές συνυπάρχουσες καταστάσεις (Satyajeet, Sherman, Morani-Sparks, Schweiker, & Hunter, 2014).

Συμπερασματικά, όπως γίνεται κατανοητό από όλα τα παραπάνω, υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί που έχουν ενοχοποιηθεί ότι οδηγούν σε κόπωση, (Davis & Walsh, 2010), αλλά δεν θα πρέπει να παραλείψουμε πως μπορεί επίσης να προκληθεί ως παρενέργεια πολλών φαρμάκων, ενώ υπάρχει και μια ομάδα ασθενών όπου η αιτία της κόπωσης δεν διαγιγνώσκεται ποτέ. (Wedro, 2018). Αναλυτικά, οι κυριότερες αιτίες βρίσκονται στον πίνακα 1.2.1. που ακολουθεί.

Πίνακας 1.2.1. Κύρια συστήματα και αίτια κόπωσης(Davis & Walsh, 2010)

Κυριότερες αιτίες κόπωσης ανά παράγοντα	
Μεταβολικές/ ενδοκρινικού συστήματος	Αναιμία, Υποθυρεοειδισμός, Διαβήτης; Διαταραχές ηλεκτρολυτών, Νεφρική Νόσος, Ηπατική νόσος, Νόσος του Cushing
Λοιμώδεις	Λοιμώδης μονοπυρήνωση, ηπατίτιδα, φυματίωση, κυτταρομεγαλοϊός, λοίμωξη HIV, γρίπη, ελονοσία και πολλές άλλες μολυσματικές ασθένειες
Καρδιά και πνεύμονες	Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, βαλβιδική καρδιακή νόσος, αρρυθμίες, στεφανιαία νόσος, άσθμα, πνευμονία, ΧΑΠ
Φαρμακευτική αγωγή	Αντικαταθλιπτικά, αγχολυτικά φάρμακα, ηρεμιστικά φάρμακα, φαρμακευτική αγωγή και διακοπή του φαρμάκου, αντισταμινικά, στεροειδή, μερικά φάρμακα για την αρτηριακή πίεση,
Ψυχιατρικά αίτια	Κατάθλιψη, άγχος, κατάχρηση αλκοόλ, κατάχρηση ναρκωτικών ουσιών, διαταραχές διατροφής (για παράδειγμα, βουλιμία, ανορεξία). θλίψη και πένθος
Προβλήματα ύπνου	Άπνοια, έγερση από παλινδρόμηση λόγω οισοφαγίτιδας, αυπνία, ναρκοληψία, βάρδιες ή αλλαγές στις βάρδιες, εγκυμοσύνη, Επιπλέον νυχτερινές ώρες σε "εργασία"
Ανεπάρκεια βιταμινών	Ανεπάρκεια βιταμίνης Β12, έλλειψη βιταμίνης D, ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, ανεπάρκεια σιδήρου
Άλλες αιτίες	Καρκίνος, ρευματολογικές ασθένειες όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα και ο συστηματικός λύκος, ινομυαλγία, σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, φυσιολογική άσκηση μυών, παχυσαρκία, χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία

1.3. Μέθοδοι Διάγνωσης της κόπωσης

Η φύση της κόπωσης αποτελεί σημαντική ένδειξη για την διάγνωση. Η χρήση τυποποιημένων διαγνωστικών εξετάσεων κρίνεται αναγκαία για τη σωστή διερεύνηση του συμπτώματος, καθώς βοηθά στη διαφορική διάγνωση και στον αποκλεισμό υποθέσεων, ενώ αναγκαία κρίνονται και η λήψη ιστορικού μαζί με την κλινική εξέταση και αξιολόγηση (Swain, 2000).

Οι υποθέσεις ξεκινούν αρχικά από τη διαφοροποίηση ανάμεσα στο αν το σύμπτωμα είναι χρόνιο ή οξύ καθώς τόσο η οξεία κόπωση, (<6 μηνών) όσο και η χρόνια (> 6 μήνες), σχετίζονται με πολλές ασθένειες, αλλά οι περισσότεροι ασθενείς έχουν σημεία και συμπτώματα της κύριας νόσου. Αναφέρεται ότι στο 25% των ασθενών με ύπαρξη κόπωσης τουλάχιστον για 1 μήνα, υπάρχει ταυτόχρονη λειτουργική έκπτωση που παρεμβαίνει στις καθημερινές δραστηριότητες των ασθενών. Στην πρωτοβάθμια περίθαλψη έχουν καταγραφεί ποσοστά χρόνιας κόπωσης 11% με 12%, ενώ η κόπωση αποτελεί κύριο σύμπτωμα στο 1% -7% των επισκέψεων ενός ιατρείου από ενήλικες. Τέλος η οξεία κόπωση, είναι πιθανότερο να συσχετιστεί με μια ξεκάθαρη αιτία ή να επιλυθεί αυθόρμητα από τη χρόνια κόπωση (O'connell & Stokes, 2014).

Εξετάζοντας τα ποσοστά, 5% των ασθενών με κύριο παράπονο χρόνιας κόπωσης, έχει ψυχιατρική διάγνωση, 20% δεν έχει σαφή διάγνωση και 7% έχει σημαντική σωματική νόσο (4% έχουν ιατρική και ψυχιατρική νόσο και 3% έχουν μόνο ιατρική διάγνωση). Μπορούμε να παρατηρήσουμε, ότι η κόπωση είναι μη ειδική, κατά συνέπεια ένα προσεκτικό ιστορικό και μια σωματική εξέταση, είναι απαραίτητα και πρέπει να περιλαμβάνουν την περιγραφή της κόπωσης (π.χ., αν υπάρχει εξάντληση, δύσπνοια, έλλειψη ενδιαφέροντος), τους παράγοντες επιβάρυνσης και βελτίωσης (αν σχετίζεται με την εργασία, ή τα σαββατοκύριακα, αν επηρεάζεται από την ανάπαυση στο κρεβάτι, την έναρξη, τη σχέση με τις δραστηριότητες), καθώς και οποιαδήποτε συναφή σωματικά ή ψυχολογικά συμπτώματα (O'connell & Stokes, 2014)(Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine., 2015).

Έτσι η κόπωση, μπορεί να χαρακτηριστεί ως ένα φυσιολογικό σύμπτωμα σε υγιείς ενήλικες με έλλειψη ύπνου, γονείς μικρών παιδιών και εργαζόμενες μητέρες ή εργαζομένους που κάνουν κυκλικές βάρδιες ή υπερωρίες (Hardy, Shapiro, & Borrill, 1997), αλλά μπορεί επίσης να προκύψει από υπερβολική προπόνηση σε αθλητές, από υποσιτισμό και από έκθεση σε υψηλά επίπεδα θορύβου (Meeusen & Watson, 2007a).

Η ξεκούραση, η οργάνωση του καθημερινού προγράμματος και η προστασία από δυνατούς ήχους, συνήθως επιλύουν την κόπωση σε τέτοιες περιπτώσεις χωρίς να χρειαστεί

ιατρική παρέμβαση. Επίσης οι θέσεις εργασίας με χαμηλή αμοιβή που χαρακτηρίζονται από τους εργαζόμενους ως βαρετές, είναι πιο πιθανό να θεωρηθούν ως κοπιαστικές από ό,τι οι θέσεις εργασίας που έχουν μεγαλύτερα επίπεδα έντασης, ειδικά αν συνεπάγονται χαμηλά επίπεδα σωματικής κόπωσης (O'connell & Stokes, 2014).

Συμπερασματικά, η συμβολή του ασθενούς στην αναγνώριση της αιτίας της κόπωσης είναι σημαντική, καθώς οι ακριβείς απαντήσεις στις ερωτήσεις που θα του θέσουμε μπορεί να τον οδηγήσουν σε μια διάγνωση, ή τουλάχιστον, να προτείνουν ποιες ιατρικές εξετάσεις μπορεί να βοηθήσουν στη διάγνωση. (Davis & Walsh, 2010)

Οι ασθενείς οι οποίοι διαμαρτύρονται για παρατεταμένη "κόπωση" ή "κούραση", μπορεί να περιγράψουν οποιοδήποτε από ένα ευρύ φάσμα κλινικών φαινομένων, που κυμαίνονται από τη μυϊκή αδυναμία στη δύσπνοια ή την καταθλιπτική διάθεση. Το αρχικό σημείο στην κλινική πρακτική, είναι να διευκρινιστεί η φύση αυτής "της κόπωσης". Η κόπωση, όπως και ο πόνος, είναι μια αίσθηση που προκαλείται από τον εγκέφαλο. Όπως και με τον πόνο, οι περισσότεροι άνθρωποι αναφέρουν ότι η κούραση βιώνεται σαν ένα περιφερειακό φαινόμενο, που προφανώς εμφανίζεται σε μυοσκελετικές περιοχές. Όταν εξετάζονται προσεκτικά οι περισσότεροι άνθρωποι με ΣΧΚ, αναφέρουν ότι επίσης βιώνουν "πνευματική κόπωση", που συνήθως έρχεται στην επιφάνεια μετά από πολύπλοκες νευροψυχολογικές δοκιμασίες (Wessely & Powell, 1989)(Ellen, Norman, & Burrows, 1997).

Για να διαφοροποιηθούν οι διάφορες αιτίες της ψυχικής και της σωματικής κόπωσης, οι επαγγελματίες υγείας θα πρέπει να επικεντρώνονται στην περιγραφή του συμπτώματος που αναφέρει ο ασθενής (Πίνακας 1.3.1.).

Η κόπωση στους ασθενείς με ΣΧΚ, συνήθως επιδεινώνεται από χειρωνακτικές εργασίες που παλαιότερα μπορούσαν να επιτευχθούν με ευκολία, και η ανάρρωση μετά από περιόδους στις οποίες η κόπωση έχει επιδεινωθεί μπορεί να διαρκέσει ώρες ή ακόμα και ημέρες. Η παθολογική κόπωση μπορεί να διαφοροποιηθεί από:

- την υπνηλία που αναφέρει ο ασθενής, δεδομένου ότι δεν ανακουφίζεται με τον ύπνο (Royal Australasian College of Physicians., 2002),
- τη νευρομυϊκή αδυναμία, καθώς οι άνθρωποι με ΣΧΚ μπορούν να δημιουργήσουν μυϊκή δύναμη και αντοχή, όταν οι περιστάσεις το απαιτούν (Wilson et al., 1994)(Maes, Twisk, & Johnson, 2012) και
- την έλλειψη κινήτρων και την απώλεια της ευχαρίστησης από τις συνήθειες καθημερινές δραστηριότητες που χαρακτηρίζουν την καταθλιπτική διάθεση (Royal Australasian College of Physicians., 2002).

Στις περισσότερες περιπτώσεις, τα συμπτώματα του συνδρόμου χρόνιας κόπωσης πρέπει να διακριθούν από τα συμπτώματα της υπνηλίας, της μυϊκής αδυναμίας, της νευρομυϊκής εξασθένησης, της καταθλιπτικής διάθεσης ή της ανηδονίας με τα οποία σχετίζεται στενά (Royal Australasian College of Physicians., 2002).

Πίνακας 1.6.1.. Ερμηνεία όσων αναφέρουν οι ασθενείς με κόπωση

Τι περιγράφει το άτομο:	Ερμηνεία
Μειωμένη μυϊκή δύναμη κατά την ανάπαυση	→ Μυϊκή αδυναμία (π.χ., μυοπάθεια, Πολυμυοσίτιδα)
Δυσκολία στο περπάτημα ή την άρση βαρών	→ Νευρομυϊκή εξασθένηση (π.χ. μυασθένεια gravis)
Απώλεια μυϊκής δύναμης με την πάροδο του χρόνου κατά τη δραστηριότητα	→ Κεντρική κόπωση (π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκας)
Σωματική και ψυχική κόπωση σε κατάσταση ηρεμίας	→ Ανηδονία (π.χ. μείζων κατάθλιψη)
Έλλειψη κινήτρου να ξεκινήσει εργασίες	→ Υπνηλία (π.χ. υπνική άπνοια, ναρκοληψία)
Έλλειψη ευχαρίστησης από εργασίες που αναλαμβάνονται	→ Αδυναμία Δύσπνοια → (π.χ. περιορισμός της ροής) αέρα, Καρδιακή ανεπάρκεια, Αναιμία)
Υπνηλία κατά τη διάρκεια της ημέρας	→ Φλεγμονή (π.χ. συστηματικός ερυθηματώδης λύκος) λοίμωξη (π.χ. γρίπη)
Σύντομη λανθάνουσα περίοδος ύπνου	
Δύσπνοια κατά την ηρεμία ή σε άσκηση	
Μυϊκός πόνος, πόνος στις αρθρώσεις	
Πυρετός, αίσθημα κακουχίας	

1.3.1. Ιατρικό ιστορικό

Το κύριο σημείο, για την εύρεση της αιτίας που οδηγεί στο σύμπτωμα της κόπωσης σε έναν ασθενή, είναι το να φροντίσει ο επαγγελματίας υγείας να καταρτίσει ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό ώστε να καταγραφούν όσα περιγράφει ο ασθενής.

Είναι σημαντικό να γίνονται ερωτήσεις όχι μόνο για την απώλεια ενέργειας, αλλά και για άλλα πιθανά προβλήματα που μπορεί να αντιμετωπίζει ο ασθενής, όπως τη δύσπνοια, τα προβλήματα στον ύπνο, την τριχόπτωση, το χρώμα των κοπράνων ή οποιαδήποτε από τις πολλές ερωτήσεις που μπορεί να παρέχουν πληροφορίες σχετικά με το ποιο σύστημα οργάνων μπορεί να εμπλέκεται (Wedro, 2018).

Παραδείγματα μερικών από τις ερωτήσεις που μπορεί να ζητήσει ο επαγγελματίας υγείας, περιλαμβάνουν τα εξής:

- Ο ασθενής αισθάνεται καλά το πρωί όταν ξυπνά;
- Μήπως η κούραση εξελίσσεται μέσα στην ημέρα;
- Μήπως ο ασθενής πονάει απροσδόκητα ή λαμβάνει υπερβολικές ποσότητες διεγερτικών όπως καφεΐνη για να ολοκληρώσει τις καθημερινές του δραστηριότητες;
- Η κόπωση έρχεται σταδιακά ή απότομα;
- Είναι καθημερινό περιστατικό ή διαλείπουσα / περιοδική;
- Τι την βελτιώνει και τι την χειροτερεύει;
- Πώς έχει αλλάξει η ζωή του ασθενούς λόγω της κόπωσης;
- Είναι η κόπωση περισσότερο πνευματική από ότι σωματική;

Ταυτόχρονα, ό έλεγχος από τον επαγγελματία υγείας θα πρέπει να περιλαμβάνει και την ανίχνευση άλλων συναφών συμπτωμάτων με την κόπωση, που περιλαμβάνουν:

- απώλεια βάρους,
- πόνο στο στήθος και δύσπνοια,
- έμετος και διάρροια,
- πυρετούς και ρίγη,
- μυϊκή αδυναμία ή πόνο
- άγχος και κατάθλιψη.

Ενδείκνυται επίσης για τον επαγγελματία υγείας, να θέτει ερωτήματα σχετικά με την κοινωνική κατάσταση του ασθενούς και να ρωτά επίσης για την ψυχολογική του κατάσταση. Ερωτήσεις για τον έλεγχο κατάχρησης αλκοόλ και ναρκωτικών, πρέπει να αναμένονται ως ρουτίνα (Wedro, 2018).

Καθώς η κόπωση είναι ένα τέτοιο μη ειδικό σύμπτωμα, κάθε απάντηση μπορεί να κατευθύνει τον επαγγελματία υγείας να διερευνήσει μια διαφορετική πιθανή αιτία, αφού μπορεί να υπάρχουν άλλα συναφή συμπτώματα ανάλογα με την υποκείμενη αιτία.

Έτσι άτομα με καρδιακή νόσο, νόσο του αναπνευστικού ή αναιμία, ενδέχεται να παραπονιέται για σχετική δυσκολία στην αναπνοή ή να κουράζεται εύκολα με ελάχιστη δραστηριότητα, ενώ άτομα με διαβήτη μπορεί να διαμαρτύρονται για την πολυουρία (υπερβολική ούρηση), την πολυδιψία (υπερβολική δίψα) ή αλλαγή στην όραση τους. Άτομα με υποθυρεοειδισμό, μπορεί επίσης να εμφανίζουν συμπτώματα αίσθησης κρύου, ξηρού δέρματος και εύθραυστων τριχών. Είναι σημαντικό ο επαγγελματίας υγείας να εξετάσει το σύμπτωμα που φέρνει ο ασθενής στην περίπτωση της κόπωσης ολιστικά, για να προσπαθήσει να επιτύχει μια ακριβή διάγνωση της αιτίας που την προκάλεσε

(Bourdeaux, 2014). Αναφορικά με τους παράγοντες που οδηγούν στην κόπωση, το ιστορικό θα πρέπει να διερευνά τη λήψη φαρμάκων ή τοξινών (αλκοόλ, παράνομα ναρκωτικά, αγχολυτικά φάρμακα όπως αντισταμινικά, β-αναστολείς ή μη στεροειδή, συμπεριλαμβανομένων των φαρμάκων χωρίς ιατρική συνταγή και των φυτικών φαρμάκων και της έκθεσης σε τοξίνες).

Νευρολογικά νοσήματα (π.χ. σκλήρυνση κατά πλάκας, νόσος Πάρκινσον, πολιομυελίτιδα, επιληπτικές κρίσεις) (Gramigna et al., 2007)(Abhijit Chaudhuri & Behan, 2004) και ιατρικά νοσήματα μπορεί επίσης να προκαλέσουν κόπωση (J. F. Jones et al., 2009), αλλά συνήθως εμφανίζονται και άλλα συμπτώματα (π.χ. καρδιακή ανεπάρκεια, φυματίωση) (Lisa Kaufmann, 2009). Έτσι η ανεπάρκεια των επινεφριδίων μπορεί να παρουσιαστεί ως κόπωση, αλλά συνήθως σχετίζεται με ορθοστατική υπόταση. Ο υποθυρεοειδισμός (Yamamoto, 2015), ο υποσιτισμός, το άσθμα, η σαρκοείδωση, η αναίμια, ο λύκος, η ηπατίτιδα, οι χρόνιες λοιμώξεις και η κακοήθεια έχουν εντοπιστεί σε όλες τις περιπτώσεις.

Εκτός από την προφανή αιτία της κόπωσης κατά την αρχική αξιολόγηση, ο επαγγελματία υγείας θα πρέπει να ρωτήσει προσεκτικά όλους τους ασθενείς με κόπωση για παράγοντες κινδύνου που αφορούν τον ιό HIV, τη σύφιλη και την ηπατίτιδα Β και C, οι οποίοι μπορεί να εμφανιστούν ως απομονωμένη κόπωση (Rose et al., 1998)(E. A. Jones, 2004).

Άλλες διαταραχές που ανιχνεύονται συχνά, είναι η άπνοια κατά τον ύπνο (Rahman, Burton, Galbraith, Lloyd, & Vollmer-Conna, 2011), ο υποθυρεοειδισμός (Ott et al., 2011), η αναίμια (Ivanova & Zeller, 2009)(Aapro, Cella, & Zagari, 2002)(Balducci, 2015), η κοιλιοκάκη (coeliac) (Skowera et al., 2001)(Siniscalchi et al., 2005), η χρόνια ηπατίτιδα (Poynard et al., 2002)(Gershon, Margulies, Gorczynski, & Heathcote, 2000).

Τέλος ένα άλλο νόσημα, σπάνιο στην Ελλάδα, η νόσος του Lyme που εμφανίζεται σε εύκρατα δάση, καθώς και η κοκκιδιοειδομυκητίαση που προκαλείται από έναν ενδημικό μύκητα στην νοτιοδυτική έρημο και μπορεί να αποκτηθεί με σύντομη έκθεση, όπως η οδήγηση στην περιοχή, μπορούν να εμφανίζονται ως απομονωμένη κόπωση που μπορεί να εμφανιστεί μετά από ταξίδι στις αντίστοιχες περιοχές (Schwartz, Jandorf, & Krupp, 1993)(Lisa Kaufmann, 2010).

1.3.2. Αντικειμενική εξέταση

Μαζί με το ιατρικό ιστορικό, είναι απαραίτητη μία πλήρης κλινική εξέταση για την αναζήτηση σημείων και συμπτωμάτων. Η παρατήρηση της γενικής εμφάνισης του ασθενούς είναι σημαντική για τον έλεγχο της υγιεινής, των ζωτικών σημείων και ενδείξεις

άγχους ή διέγερσης. Η εξέταση και η αξιολόγηση των διαφόρων συστημάτων του σώματος (καρδιά, πνεύμονες, κοιλιακή χώρα, νευρολογικό σύστημα κλπ.) και ο συνδυασμός τυχόν μη φυσιολογικών ευρημάτων με τις ενδείξεις που εντοπίστηκαν στο ιστορικό, μπορεί επίσης να βοηθήσουν στη διάγνωση. (Holley, 2015)

Ιδιαίτερη προσοχή μπορεί να δοθεί στην ψηλάφηση (αίσθηση), για έλεγχο ύπαρξης διογκωμένου θυρεοειδή αδένα, διογκωμένους λεμφαδένες, ακρόαση παθολογικών ήχων του καρδιακού ρυθμού που περιλαμβάνουν και το φύσημα, καθώς και έλεγχο για ύπαρξη φυσιολογικού μυϊκού τόνου και αντανακλαστικών. (Wedro, 2018)

Η αντικειμενική εξέταση βοηθά επίσης στη διαφοροδιάγνωση από την ινομυαλγία, η οποία επηρεάζει περίπου το 3% των ενήλικων γυναικών στο γενικό πληθυσμό και χαρακτηρίζεται από επώδυνα σημεία που βρίσκονται συμμετρικά στην πρόσθια και την οπίσθια επιφάνεια του σώματος:

- Πρόσθιες πλάγιες επιφάνειες του λαιμού χαμηλά
- Πίσω μέρος της κεφαλής
- Πρόσθια άνω επιφάνεια του θώρακα
- Οπίσθια άνω επιφάνεια του θώρακα
- Στην κορυφή των ώμων
- Έσω επιφάνεια των αγκώνων
- Άνω έξω επιφάνεια των γλουτών
- Στα πλάγια των κατ' ισχίων αρθρώσεων
- Έσω επιφάνεια των γονάτων.

Τα επώδυνα αυτά σημεία, είναι γνωστά ως «trigger points» και συνυπάρχουν με απουσία άλλης νόσου που να μπορεί να εξηγήσει τα συμπτώματα (Goldenberg, 1989).

Παρόλο που τα κριτήρια της Αμερικανικής Ρευματολογικής Εταιρείας, απαιτούν 11 σημεία ευαισθησίας από 18 δοκιμασμένα, οι πληθυσμιακές μελέτες δείχνουν ότι υπάρχει ένα φάσμα συμπτωμάτων, με πόνο στους μυς και αυξανόμενο αριθμό ευαίσθητων σημείων που συσχετίζονται με διαταραχές του ύπνου, κόπωση και κατάθλιψη (Wolfe et al., 1990). Επίσης, έως και το 70% των ασθενών που πληρούν τα κριτήρια για σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, πληρούν επίσης κριτήρια για ινομυαλγία (L. A. Aaron, Burke, & Buchwald, 2000).

Επειδή και άλλες ρευματολογικές παθήσεις μπορεί να προκαλέσουν παρόμοια συμπτώματα, ο κλινικός θα πρέπει να προσθέτει στην υπόλοιπη αξιολόγηση και μια προσεκτική εξέταση των αρθρώσεων και του δέρματος, καθώς και έλεγχο των ρευματολογικών εργαστηριακών δεικτών όπως Κινάση Κρεατίνης (CPK), C αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), αντιπυρηνικά αντισώματα (ANA) και ρευματοειδή παράγοντας [RF] που

αποτελούν την εργαστηριακή αξιολόγηση της κόπωσης όταν υπάρχουν υπόνοιες για ινομυαλγία (Royal Australasian College of Physicians., 2002).

Όπως γίνεται κατανοητό από τα παραπάνω, ανάλογα με τα ευρήματα από το ιστορικό και τη σωματική εξέταση, μπορούν να ζητηθούν στη συνέχεια αιματολογικές εξετάσεις και άλλες εργαστηριακές εξετάσεις απεικόνισης.

1.3.3. Αιματολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις

Οι αρχικές εξετάσεις αίματος που μπορεί να ζητηθούν από τον κλινικό, περιλαμβάνουν:

- Γενική αίματος (CBC) (πλήρης γενική αίματος που περιλαμβάνει ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), λευκά αιμοσφαίρια (WBC) και αριθμό αιμοπεταλίων (PLT)).
- Ηλεκτρολύτες (κάλιο (K), νάτριο (Na) και προαιρετικά ασβέστιο (Ca), μαγνήσιο (Mg), φώσφορος (P)).
- Εξετάσεις ούρων και αίματος για γλυκόζη.
- Ουρία (URE)/ κρεατινίνη (CRE), (για τη μέτρηση της λειτουργίας των νεφρών).
- Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (TSH).
- Έλεγχος Λοιμώδους μονοπυρήνωσης – Monotest ή Monospot.
- Φερριτίνη ορού.
- Εξέταση για ανεπάρκεια στις βιταμίνες B12, D, φολικό οξύ και σίδηρο.
- Κινάση Κρεατινής (CPK) (αυξημένη σε ασθένειες που προκαλούν μυϊκή φλεγμονή) και
- Ταχύτητα καθίζησης ερυθροκυττάρων (ESR) (μη ειδικός δείκτης αίματος για φλεγμονή στο σώμα).

Το κολέγιο γενικών γιατρών της Γερμανίας (*Dutch College of General Practitioners*), έχει ορίσει ένα συγκεκριμένο αριθμό εξετάσεων που γίνονται σε περιστατικά ανεξήγητης κόπωσης και περιλαμβάνουν τις παρακάτω εξετάσεις:

1. Αλκαλική φωσφατάση (Alkaline phosphatase)
2. Αμινοτρανσφεράση αλανίνης (Alanine aminotransferase)
3. Ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (Aspartate aminotransferase)
4. Τρανσφερίνη με έλλειψη υδατανθράκων (Carbohydrate-deficient transferrin)
5. Κρεατινίνη (Creatinin)
6. Διαφορικός αριθμός λευκοκυττάρων (Differentiated leukocyte count)
7. Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών (Erythrocyte sedimentation rate)
8. Φερριτίνη (Ferritin)
9. Γαμμα-γλουταμυλο τρανσφεράση (Gamma-glutamyl transferase)
10. Γλυκόζη (Glucose)

11. Αιμοσφαιρίνη (Haemoglobin)
12. Κάλιο (Potassium)
13. Γαλακτική αφυδρογονάση (Lactate dehydrogenase)
14. Αριθμός λευκοκυττάρων (Leukocyte count)
15. Λοιμώδης μονοπυρήνωση (Monosticon)
16. Θυρεοειδοτρόπος ορμόνη (Thyroid-stimulating hormone)
17. Κορεσμός τρανσφερρίνης (Transferrin saturation) (Koch, van Bokhoven, ter Riet, van Alphen-Jager, van der Weijden, Dinant, et al.,2009)

Οι εξετάσεις προσυμπτωματικού ελέγχου, κινάση της κρεατίνης (CPK) και ταχύτητα καθίζησης αιμοσφαιρίων (ESR), σπάνια γίνονται αρχικά. Η απόφαση λήψης ακτίνων Χ, αξονικής τομογραφίας (CT), ηλεκτροκαρδιογραφήματος (ECG) και άλλων απεικονίσεων ή δοκιμών θα εξαρτηθεί από την εικόνα του κάθε ασθενούς και από το ποια υποψιάζεται ο επαγγελματία υγείας ότι μπορεί να είναι η υποκείμενη αιτία της κόπωσης. (Holley, The Evaluation and Management of Fatigue, 2015)

1.3.4. Ψυχοκοινωνική αξιολόγηση

Πέρα από την ινομυαλγία, καθώς οι περισσότεροι ασθενείς με συμπτώματα κόπωσης παρουσιάζουν ψυχιατρική διάγνωση, θα πρέπει παράλληλα να γίνεται είτε από τον κλινικό είτε από άλλο ειδικό και μία προσεκτική ψυχοκοινωνική αξιολόγηση. Επειδή όμως λίγοι από αυτούς τους ασθενείς πιστεύουν ότι τα συμπτώματά τους έχουν ψυχιατρική προέλευση, είναι χρήσιμο να διατηρηθεί μια ισχυρή θεραπευτική σχέση ώστε να μπορέσει ο επαγγελματίας υγείας να κάνει την αξιολόγηση εάν είναι δυνατόν (Lisa Kaufmann, 2010).

Έτσι κλειδί στη διαφοροδιάγνωση από τα ψυχικά νοσήματα, τις σωματόμορφες διαταραχές και τις διαταραχές μετατροπής, είναι το να εξετάσει ο κλινικός προσεκτικά το ιστορικό των προβλημάτων υγείας πριν από την έναρξη του. Όταν παρατηρείται ένα χρόνιο ιστορικό με συχνές επισκέψεις σε γιατρούς και θεραπείες για ανεξήγητα σωματικά συμπτώματα, επίμονος φόβος για τυχόν ύπαρξη προβλημάτων υγείας παρά την εμπειριστατωμένη και επαναλαμβανόμενη αξιολόγηση από γιατρούς, καθώς και υπερβολική ενασχόληση με ασυνήθιστες σωματικές εξηγήσεις για τις ασθένειες, αλλά και επίμονη απόρριψη της πιθανής συσχέτισης με ψυχοκοινωνικούς παράγοντες, τότε είναι πολύ πιθανό να φανερώνουν την ύπαρξη σωματόμορφων διαταραχών (American Psychiatric Association, 2000)(Lahmann, Henningsen, & Noll-Hussong, 2010)(Garralda, 2011)(van Staden, 2006).

Αξιολόγηση πρέπει να γίνεται επίσης για τη συνύπαρξη διαταραχής πανικού (Manu, Matthews, & Lane, 1991)(Kaiya, Sugaya, Iwasa, & Tochigi, 2008), γενικευμένης

αγχώδους διαταραχής (Fischler, Cluydts, De Gucht, Kaufman, & De Meirleir, 1997b), και τις διαταραχές μετατροπής (Klineberg et al., 2014)(Fink & Schröder, 2010)(van Staden, 2006).

Επίσης, θα πρέπει να πραγματοποιείται εξέταση της νοητικής κατάστασης των ατόμων που έχουν παρατεταμένη κόπωση, η οποία θα επικεντρώνεται στα χαρακτηριστικά της συμπεριφοράς που μπορεί να παρατηρήσει ο κλινικός και όχι μόνο σε εκείνα που αναφέρει ο ασθενής. Τα χαρακτηριστικά αυτά περιλαμβάνουν:

- την ύπαρξη ψυχοκινητικής επιβράδυνσης (η οποία μπορεί να φανερώσει σοβαρή καταθλιπτική διαταραχή),
- ύπαρξη γνωστικής εξασθένησης (που μπορεί να φανερώσει μέθη, παραλήρημα ή ύπαρξη άνοιας),
- εμφάνιση παράξενης ή περίεργης διαπροσωπικής συμπεριφοράς (που υποδηλώνει μια ψύχωση),
- και τέλος επιθετικές θυμωμένες ή υπερβολικά οξύθυμες απαντήσεις (γεγονός που συνάδει με ύπαρξη διαταραχής της προσωπικότητας) (Spitzer et al., 1994).

Η αξιολόγηση επίσης του κινδύνου αυτοκτονίας, αποτελεί σημαντικό καθήκον κυρίως των ψυχιάτρων και ψυχολόγων, αφού η κύρια αιτία κινδύνου που μπορεί να οδηγήσει έναν ασθενή σε αυτοκτονία, είναι η συνύπαρξη κατάθλιψης, όταν ο ασθενής δεν βρίσκεται σε θεραπευτική αγωγή. Το μεγαλύτερο όμως ποσοστό των ασθενών που επιχειρούν να αυτοκτονήσουν, καταφεύγουν αρχικά σε δομές υγειονομικής περίθαλψης, για μη ειδικά συμπτώματα, όπως δυσκολίες ύπνου, ανορεξία και αίσθημα κόπωσης και όχι για μελαγχολική διάθεση (Stanistreet, Gabbay, Jeffrey, & Taylor, 2004)(Appleby, Amos, Doyle, Tomenson, & Woodman, 1996).

Κατά συνέπεια, ο κλινικός που θα εξετάσει ένα ασθενή με κόπωση θα πρέπει να είναι πολύ προσεκτικός, αφού σύμφωνα με πιο πρόσφατες μελέτες η αυτοκτονία μπορεί να προβλεφθεί (Ram, Darshan, Rao, & Honagodu, 2012).

1.4. Αντιμετώπιση της κόπωσης

Πρέπει να γίνει αντιληπτό ότι το ΣΧΚ είναι μια σύνθετη, πολυσυστηματική, χρόνια ιατρική κατάσταση της οποίας η παθοφυσιολογία παραμένει άγνωστη. Δεν υπάρχουν καθιερωμένες διαγνωστικές εξετάσεις και δεν υπάρχουν διαθέσιμα φάρμακα εγκεκριμένα από την FDA για θεραπεία.

Λόγω του εύρους των συμπτωμάτων που έχει η νόσος, οι προσεγγίσεις της θεραπείας ποικίλουν ευρέως. Οι μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί έχουν διαφορετικούς μεθοδολογικούς σχεδιασμούς και περιορίζονται από το μέγεθος του δείγματος, τη διάρκεια παρακολούθησης, την εφαρμοσιμότητα και τη μεθοδολογική ποιότητα (Castro-Marrero, Sáez-Francàs, Santillo, & Alegre, 2017).

Δεδομένου ότι η κόπωση είναι ένα σύμπτωμα μιας υποκείμενης κατάστασης, η θεραπεία εξαρτάται από την κατάσταση που προκαλεί την κόπωση, ανεξάρτητα από το αν είναι σωματική, ψυχολογική ή συνδυασμός των δύο.

Μπορεί να υπάρχει χρονική υστέρηση μεταξύ του χρόνου θεραπείας της νόσου και της έντασης των συμπτωμάτων της κόπωσης. Έτσι ορισμένα συμπτώματα μπορεί να επιλυθούν μόλις αντιμετωπιστεί η υποκείμενη πάθηση. Για παράδειγμα, τα άτομα που το σύμπτωμα οφείλεται σε ύπαρξη αναιμίας, αισθάνονται πολύ καλύτερα μόλις ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων τους αυξηθεί, ενώ εκείνοι που αναρρώνουν από λοιμώδη μονοπυρήνωση μπορεί να χρειαστούν εβδομάδες για να επαναφέρουν το ενεργειακό τους επίπεδο στο φυσιολογικό. (Wedro, 2018)

Περίπου το 20% των ασθενών με χρόνια κόπωση δεν έχουν κάποια αναγνωρίσιμη σωματική ή ψυχιατρική αιτία, κατάσταση που απογοητεύει τόσο τον ασθενή όσο και τον γιατρό του. Πρέπει να ενθαρρύνονται οι ασθενείς να παραμείνουν όσο το δυνατόν πιο ενεργοί, αφού η υπερβολική ανάπαυση έχει ως αποτέλεσμα την αποδυνάμωση, γεγονός που επιδεινώνει και την κόπωση. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τον προγραμματισμό σημαντικών δραστηριοτήτων όταν η κόπωση είναι λιγότερο σοβαρή (σε αυτό βοηθάει να κρατάει ο ασθενής ένα ημερολόγιο συμπτωμάτων) και ενθαρρύνει την τακτική ήπια άσκηση (η οποία θα πρέπει να βαθμολογείται από τον ασθενή για να αποφευχθεί σοβαρή εξάντληση) (Liza Kaufmann, 2009).

Συνοπτικά, οι συνιστώμενες στρατηγικές θεραπείας θα πρέπει να περιλαμβάνουν κατάλληλη χορήγηση συμπληρωμάτων διατροφής σε ασθενείς με ΣΧΚ όταν υπάρχουν κλινικά ευρήματα ανεπάρκειας σε συγκεκριμένες βιταμίνες και ιχνοστοιχεία, καθώς και εξατομικευμένα προγράμματα άσκησης για την ανακούφιση των συμπτωμάτων και τη βελτίωση των επιδόσεων των καθημερινών δραστηριοτήτων. Όμως χρειάζονται περισσότερες μελέτες για την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων, αφού προς το παρόν δεν

μπορούν να εξαχθούν συμπεράσματα καθώς οι λίγες τυχαιοποιημένες μελέτες που έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα είναι μικρής κλίμακας, με υψηλό κίνδυνο μεροληψίας έχοντας χρησιμοποιήσει διαφορετικούς ορισμούς για τη διάγνωση των ατόμων που έχουν συμπεριληφθεί στις διάφορες μελέτες (Payne, Wiffen, & Martin, 2012). Επιπλέον, χρειάζονται μελέτες με αυστηρό πειραματικό σχεδιασμό και κατάλληλη στατιστική ανάλυση δεδομένων, με ιδιαίτερη έμφαση στη σύγκριση των αποτελεσμάτων με βάση την κλινική παρουσίαση, τα χαρακτηριστικά των ασθενών, τα κριτήρια περίπτωσης και το βαθμό αναπηρίας (Castro-Marrero et al., 2017).

Έτσι, καθώς η κόπωση αποτελεί ένα σύμπτωμα που η αιτία του δεν έχει αποσαφηνιστεί πλήρως στη βιβλιογραφία, η αντιμετώπιση της έχει να κάνει με την συντηρητική αντιμετώπιση του συμπτώματος. Καθώς μπορεί επίσης να οφείλεται σε θεραπεύσιμες παθολογικές καταστάσεις, όπως η κατάθλιψη, η νόσος του θυρεοειδή, η αναιμία, ή μπορεί να εμφανιστεί σαν παρενέργεια διαφόρων φαρμάκων ή να οφείλεται σε αδράνεια σε ασθενείς με συνυπάρχουσα παθολογική νόσο όπως ο διαβήτης, μπορούμε να συμπεράνουμε ότι οι ασθενείς αυτοί, θα πρέπει να ζητούν τη συμβουλή ενός ειδικού, εάν η κόπωση εξελιχθεί σε σοβαρό παράγοντα που επηρεάζει αρνητικά την καθημερινή λειτουργικότητά τους. Η συνολική αξιολόγηση μπορεί να βοηθήσει τον εντοπισμό των παραγόντων που συμβάλλουν στην κόπωση και να καταστεί δυνατό να αναπτυχθεί μια προσέγγιση προσαρμοσμένη στις ανάγκες του ατόμου (Segal & Ben-Zacharia, 2018).

Έτσι οι επιλογές για την αντιμετώπιση της κόπωσης περιλαμβάνουν:

- ❖ Εργασιοθεραπεία για την απλοποίηση των καθηκόντων στην εργασία και το σπίτι.
- ❖ Σωματική θεραπεία για να μάθουν οι ασθενείς τρόπους εξοικονόμησης ενέργειας από το περπάτημα (με ή χωρίς βοηθητικό εξοπλισμό) και από την εκτέλεση άλλων καθημερινών εργασιών, και να αναπτύξουν ένα τακτικό πρόγραμμα άσκησης.
- ❖ Ρύθμιση του ύπνου, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει τη θεραπεία άλλων συμπτωμάτων της συνυπάρχουσας νόσου που επηρεάζουν τον ύπνο (π.χ., σπαστικότητα, προβλήματα του ουροποιητικού συστήματος, αυξομειώσεις της γλυκόζης κλπ.) και τη χρήση φαρμάκων που υποβοηθούν τον ύπνο σε βραχυπρόθεσμη βάση.
- ❖ Ψυχολογικές παρεμβάσεις, όπως η διαχείριση του στρες, η χαλάρωση, η εκπαίδευση, η συμμετοχή σε μια ομάδα υποστήριξης, ή η ψυχοθεραπεία.

- ❖ Φαρμακοθεραπεία, ειδικά αν έχουν χρόνια πόνο ή κατάθλιψη, όπου η θεραπεία βοηθά συχνά την κόπωση. Ωστόσο, ορισμένα αντικαταθλιπτικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν ή να επιδεινώσουν την κόπωση. Η φαρμακευτική αγωγή, ενδέχεται να πρέπει να ρυθμιστεί για να αποφευχθούν αυτά τα προβλήματα. Δεν πρέπει οι ασθενείς από μόνοι τους να σταματούν ή να αλλάζουν οποιοδήποτε φάρμακο χωρίς πρώτα να συμβουλευτούν τον ιατρό τους.

Έχουν εκδοθεί κατευθυντήριες οδηγίες από το National Institute for Health and clinical excellence, που περιλαμβάνουν τη χρήση των παρακάτω θεραπευτικών μεθόδων:

- γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία
- προοδευτική άσκηση
- αντιμετώπιση συνυπάρχουσας κατάθλιψης και στρες

στους ασθενείς με κόπωση (National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical guideline CG53, 2010).

Ερευνητικά αποτελέσματα υποστηρίζουν, ότι εκτός από την προοδευτική άσκηση επειδή η κόπωση αποτελεί μια υποκειμενική εμπειρία, ίσως χρειάζεται η εφαρμογή των συμπεριφοριστικών τεχνικών που θα χρησιμοποιηθούν να είναι εξατομικευμένες για τον κάθε ασθενή (Neill, Belan, & Ried, 2006).

Σύμφωνα με μελέτες, η χρήση μιας σύντομης γνωστικής συμπεριφορικής θεραπείας που στοχεύει στον επαναπροσδιορισμό των στόχων και των προσδοκιών μαζί με προοδευτική έκθεση στην άσκηση, έχουν αποδειχθεί χρήσιμες σε ένα ποσοστό ασθενών (Fernie, Murphy, Wells, Nikčević, & Spada, 2016), ενώ ειδικά η προοδευτική έκθεση στην άσκηση, οδήγησε σε επιβάρυνση της κατάστασης σε άλλη μερίδα ασθενών σύμφωνα με τα αποτελέσματα μιας άλλης ανασκόπησης (Twisk & Maes, 2009).

Άλλα δεδομένα έδειξαν ότι η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία καθώς επίσης και η διαβαθμισμένη άσκηση, έχουν τη δυνατότητα να βελτιώσουν την κόπωση σε συνδυασμό με την ιατρική παρακολούθηση του ασθενή (White et al., 2011). Η ίδια ερευνητική ομάδα, σε επόμενη μελέτη για τη σχέση κόστους οφέλους στις θεραπείες για την χρόνια κόπωση, συμπέραναν ότι η γνωσιακή συμπεριφοριστική θεραπεία έχει 62% πιθανότητα να είναι αποδοτικότερη στη σχέση κόστους οφέλους, ενώ ακολουθεί η προοδευτική άσκηση με ποσοστό 26,8% (McCrone et al., 2012).

Αναφορικά με την άσκηση, ένας φυσιοθεραπευτής μπορεί να βοηθήσει στον καθορισμό του ποιες μορφές άσκησης είναι καλύτερες για το ασθενή. Έτσι, άτομα χωρίς προηγούμενη εμπειρία γυμναστικής συχνά ξεκινούν ένα κυκλικό πρόγραμμα, προοδευτικά

αυξανόμενης έντασης και διατακτικές ασκήσεις για λίγα λεπτά την ημέρα. Εάν νιώσουν εξάντληση την επόμενη μέρα, συνεχίζουν με μικρότερης βαρύτητας άσκηση. Τόσο η δύναμη όσο και η αντοχή του ατόμου θα βελτιωθεί σταδιακά όσο θα αυξάνεται σταδιακά και η ένταση της άσκησης με την πάροδο του χρόνου, ενώ παράλληλα η θεραπεία με ένα ψυχοθεραπευτή θα βοηθήσει τον ασθενή να καταλάβει τις επιλογές που έχει για να αντιμετωπίσει τους περιορισμούς που επιβάλλει η κόπωση στην καθημερινότητα του. Η αίσθηση ότι το άτομο αποκτά σε μεγαλύτερο επίπεδο τον έλεγχο της ζωής του, μπορεί να βελτιώσει τις προοπτικές της νόσου σε σημαντικό βαθμό (Sharpe, Chalder, Palmer, & Wessely, 1997).

Άλλη μία μέθοδος, που φάνηκε χρήσιμη στη μείωση της χρόνιας κόπωσης που σχετίζεται με την εργασία, είναι και η εφαρμογή ενός μονοήμερου σεμιναρίου βασισμένου στην γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία (Querstret, Cropely, Kruger, & Heron, 2016).

Σε ασθενείς με χρόνια κόπωση και συνοσηρότητα ψυχικής νόσου όπως είναι η μείζονα κατάθλιψη, οι διαταραχές άγχους και οι σωματόμορφες διαταραχές, υπάρχουν πολλοί ασθενείς χωρίς αντικειμενικές ενοχλήσεις κατάθλιψης ή άγχους, οι οποίοι θέλουν να αντιληφθούν την ασθένειά τους ως σωματική. Το γεγονός αυτό τους καθιστά πρόθυμους στο να λάβουν τα κατάλληλα φάρμακα εάν υπογραμμιστούν από τον ειδικό οι πιθανές βελτιώσεις στα σωματικά συμπτώματα που συνοδεύουν την κατάσταση τους όπως, η αϋπνία και η κόπωση. Έτσι η παρουσίαση μιας ψυχιατρικής παραπομπής ως βοήθειας για την αντιμετώπιση μιας γενικά δύσκολης κατάστασης ζωής μπορεί ορισμένες φορές να την κάνει πιο αποδεκτή (Liza Kaufmann, 2009).

Σε επίπεδο τέλος συμβουλευτικής μπορούν να δοθούν στους ασθενείς με κόπωση, οι παρακάτω οδηγίες σύμφωνα με το Ιατρικό Κέντρο του πανεπιστημίου του Maryland (Dugdale, 2011).

Τα άτομα με κόπωση:

- θα πρέπει να κοιμούνται κάθε βράδυ αρκετά,
- θα πρέπει να τρώνε μια υγιεινή ισορροπημένη διατροφή και να πίνουν άφθονο νερό καθ' όλη τη διάρκεια της μέρας,
- θα πρέπει να ασκούνται τακτικά,
- θα πρέπει να μάθουν κατάλληλους τρόπους για να χαλαρώνουν (π.χ. με γιόγκα ή διαλογισμό),
- θα πρέπει να διατηρούν ένα λογικό πρόγραμμα εργασίας και προσωπικής ενασχόλησης,

- θα πρέπει να διαφοροποιούν τους στρεσογόνους παράγοντες που τους επηρεάζουν (για παράδειγμα να αλλάζουν εργασία ή να πηγαίνουν διακοπές ή να ασχολούνται με τη επίλυση των προβλημάτων στη σχέση τους),
- θα πρέπει να παίρνουν μια πολυβιταμίνη, αφού επικοινωνήσουν με το γιατρό τους σχετικά με το τι είναι καλύτερο για εκείνους,
- θα πρέπει να αποφεύγουν το αλκοόλ, τη νικοτίνη και τη χρήση ναρκωτικών.

Όπως γίνεται κατανοητό από τα παραπάνω, η πιο αποτελεσματική θεραπεία για το σύνδρομο χρόνιας κόπωσης, είναι μια σύνθετη προσέγγιση που συνδυάζει την ψυχολογική υποστήριξη με ένα ήπιο πρόγραμμα άσκησης (Neill et al., 2006).

Καταλήγοντας, θα πρέπει να αναφερθεί ότι για τη χρήση των συμπληρωματικών μεθόδων θεραπείας της κόπωσης που αναφέροντα στο κεφάλαιο αυτό, πρέπει να έχει αποκλειστεί η ύπαρξη παθοφυσιολογικών προβλημάτων του οργανισμού όπως η ύπαρξη φλεγμονής, ανοσολογικής δυσλειτουργίας, οξειδωτικό στρες και διαταραχή στον άξονα υποθάλαμος- υπόφυση- φλοιός των επινεφριδίων καθώς σε τέτοιες περιπτώσεις έχει βρεθεί πως το συνδυαστικό μοντέλο άσκησης - γνωσιακής συμπεριφοριστικής ψυχοθεραπείας μπορεί να επιφέρει μεγαλύτερη κόπωση στον ασθενή (Twisk & Maes, 2009).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

2.1. Εισαγωγή

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες, είναι από τις πιο συνηθισμένες κληρονομικές, γενετικές ασθένειες στον κόσμο, αφορούν ποσοτικές και ποιοτικές διαταραχές της σύνθεσης της αιμοσφαιρίνης και περιέχονται σε αυτές κυρίως τα μεσογειακά σύνδρομα ή θαλασσαιμίες και η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Συγκεκριμένα, τα μεσογειακά σύνδρομα αποτελούν το πιο κοινό μονογονιδιακό νόσημα, (Weatherall, Hemoglobinopathies worldwide: Present and future, 2008). με 270 εκατομμύρια φορείς παγκοσμίως (Higgs, 2001). Η εξάπλωση των παθολογικών αλληλομόρφων, ευνοήθηκε στις τροπικές και υποτροπικές περιοχές εξ' αιτίας της ανθεκτικότητας των φορέων στην ελονοσία, ενώ η μετακίνηση των πληθυσμών καθώς και η εφαρμογή αποτελεσματικών προγραμμάτων πρόληψης έχουν αλλάξει τον επιδημιολογικό χάρτη της γης για τα σύνδρομα αυτά. (Steinberg, Forget, Higgs, & Nagel, 2001) Οι διαταραχές αυτές, αυξάνονται συνεχώς τα τελευταία χρόνια σε όλη την Ευρώπη λόγω της μετανάστευσης (Kohne, 2011) (Kohne, 2011), με αποτέλεσμα σε πολλά μέρη της Ευρώπης σήμερα, οι διαταραχές της αιμοσφαιρίνης (Hb) να εμφανίζονται σε υψηλά ποσοστά. (Steinberg, Forget, Higgs, & Nagel, 2001

Τα μεσογειακά σύνδρομα, περιλαμβάνουν ένα ευρύ φάσμα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από μειωμένη σύνθεση μιας ή περισσότερων αλυσίδων αιμοσφαιρίνης, οι οποίες σχηματίζουν το μόριο της αιμοσφαιρίνης των ερυθρών κυττάρων (Traeger-Synodinos, Vrettou, Papadakis, & Kanavakis, 2011).

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες παρουσιάζουν ένα ευρύ φάσμα γονιδιακών μεταλλάξεων :

- από την παραγωγή ενός δομικά ανώμαλου μορίου αιμοσφαιρίνης ή
- από τη σύνθεση ανεπαρκών ποσοτήτων φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης ή
- σπανιότερα και από τα δύο.

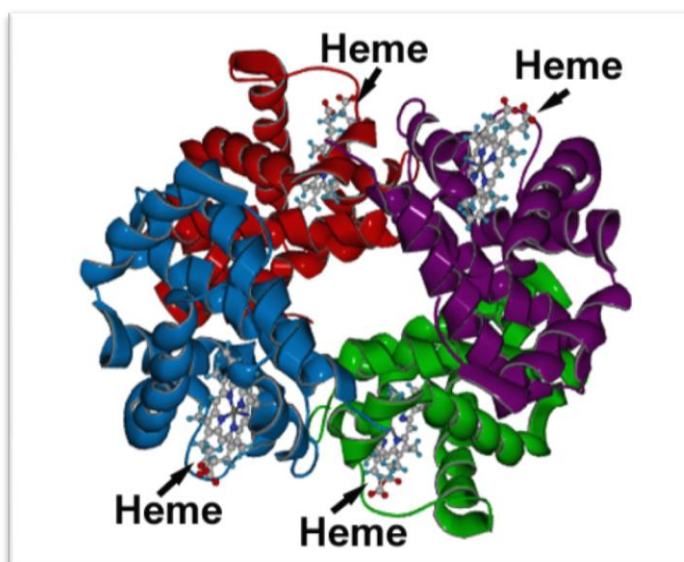
Η δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbB-S thal και τα σύνδρομα της θαλασσαιμίας, είναι αντιπροσωπευτικοί τύποι αιμοσφαιρινοπαθειών που μπορούν να παρουσιάσουν σοβαρές κλινικές συνέπειες (Weatherall, Clegg, Higgs, & Wood, 2001).

Τα σύνδρομα της θαλασσαιμίας χαρακτηρίζονται από αλλαγές στη σύνθεση μιας ή περισσότερων αλυσίδων αιμοσφαιρίνης (α και β). Η αλυσίδα που επηρεάζεται, δηλώνεται με την προσθήκη ενός προσθετικού όπως α -θαλασσαιμία (Weatherall, Clegg, Higgs, & Wood, 2001)(Viprakasit & Origa, 2014) (Thein, 2004) Τέλος, υπάρχουν πολλές μικτές μορφές που συνδυάζουν χαρακτηριστικά και των δύο ομάδων (Weatherall, Clegg,

Higgs, & Wood, 2000), όπως $\beta 0 / \beta +$ -θαλασσαιμίες, ασθένεια HbSC και α -θαλασσαιμίες HbE (Viprakasit & Origa, 2014).

2.2. Δομή, σύνθεση και λειτουργία αιμοσφαιρινών

Στους ανώτερους οργανισμούς, το οξυγόνο αποτελεί ένα στοιχείο που είναι απαραίτητο για τον προσπορισμό ενέργειας μέσω της οξείδωσης και μεταφέρεται στους ιστούς με διάφορες “αιμοπρωτεΐνες” οι οποίες αποτελούν σύμπλοκα πρωτεΐνης και ενός μικρού μορίου, στο κέντρο του οποίου υπάρχει ένα μέταλλο, συνήθως σίδηρος που συνδέεται με το Οξυγόνο. Στα ανώτερα θηλαστικά και τον άνθρωπο, η μεταφορά του οξυγόνου επιτελείται με την αιμοσφαιρίνη η οποία κυκλοφορεί στα αγγεία μέσα στα ερυθροκύτταρα (Loukoroulos, 2011).



Εικόνα 2.2.1. Οι αλυσίδες της αιμοσφαιρίνης. Πηγή: http://www.chemistry.wustl.edu/~courses/genchem/Tutorials/Hemoglobin/images/hhemo_rib1.jpg

Στην ενήλικη ζωή, το μεγαλύτερο ποσοστό της σύνθεσης της σφαιρίνης πραγματοποιείται κατά κύριο λόγο στους ερυθροβλάστες, στον μυελό των οστών. Οι αλυσίδες της σφαιρίνης, πρέπει να έχουν την σωστά καθορισμένη δομή και να είναι ισοσταθμισμένες με τέτοιο τρόπο, ώστε ο αριθμός των α -αλύσων να ταιριάζει ακριβώς με τον αριθμό των β -αλύσων. Όταν οι παραπάνω συνθήκες δεν εκπληρούνται, υπάρχει πλήρης ή μερική έλλειψη του ενός ή και των δύο αλληλών της σφαιρίνης (Viprakasit & Origa, 2014).

Τύποι αιμοσφαιρίνης

Στους φυσιολογικούς ενήλικες, η αιμοσφαιρίνη A (Hb A ($\alpha 2\beta 2$)) αναλογεί περίπου στο 97.5% της ολικής αιμοσφαιρίνης των ερυθροκυττάρων, ενώ δυο άλλες αιμοσφαιρίνες η

A2 (Hb A2 ($\alpha_2\delta_2$)) και η F (Hb F ($\alpha_2\gamma_2$)) περιορίζονται περίπου σε ποσοστά <2.5% και 1-2% αντίστοιχα (Traeger-Synodinos, Vrettou, Papadakis, & Kanavakis, 2011). Στο 4% του συνόλου της αιμοσφαιρίνης, αντιστοιχεί η αιμοσφαιρίνη A2 (HbA2). Το τετραμερές αυτό, έχει σύνθεση πολυπεπτιδικών αλύσων $\alpha_2\delta_2$, ενώ οι μεταλλάξεις του γονιδίου που κωδικοποιεί τη δ-σφαιρίνη δεν έχουν κλινικές εκδηλώσεις. Οι παραπάνω τύποι της αιμοσφαιρίνης του ενηλίκου, δεν διακρίνονται μεταξύ τους από λειτουργική άποψη. Μια άλλη ελάσων αιμοσφαιρίνη, είναι η εμβρυϊκή HbF, οι υπομονάδες της οποίας είναι οι α και γ σφαιρίνες. Η αιμοσφαιρίνη HbF, είναι η κύρια αιμοσφαιρίνη του εμβρύου κατά το δεύτερο και το τρίτο τρίμηνο της κύησης, ενώ στον ενήλικο αντιστοιχεί σε λιγότερο από 1% του συνόλου της αιμοσφαιρίνης. Η σύσταση αυτή της αιμοσφαιρίνης F, εμφανίζεται κατά τη διάρκεια των τελευταίων δύο τρίτων της ζωής του εμβρύου, ενώ λίγο μετά τη σύλληψη, τα έμβρυα συνθέτουν αλύσους ζήτα (ζ) (οι οποίες είναι σαν τις αλύσους άλφα α) και αλύσους έψιλον (ϵ) (που είναι σαν τις αλύσους β). Κατά τη διάρκεια της ζωής του εμβρύου, η ζ αντικαθίσταται από α και η ϵ αντικαθίσταται από γάμμα (γ), η οποία αντικαθίσταται από β . Έξι μήνες μετά τη γέννηση, κυριαρχεί η Hb A($\alpha_2\beta_2$) που υπάρχει σε ποσοστό 95% της ολικής κυτταρικής Hb, ενώ τα επίπεδα της Hb A2($\alpha_2\delta_2$) είναι περίπου 2-3%, και τα επίπεδα Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) είναι 0-2% (Virrakasit & Origa, 2014). Έξι μήνες μετά τη γέννηση, κυριαρχεί η Hb A($\alpha_2\beta_2$) που υπάρχει σε ποσοστό 95% της ολικής κυτταρικής Hb, ενώ τα επίπεδα της Hb A2($\alpha_2\delta_2$) είναι περίπου 2-3%, και τα επίπεδα Hb F ($\alpha_2\gamma_2$) είναι 0-2% (Virrakasit & Origa, 2014)

2.2.2. Λειτουργία της αιμοσφαιρίνης

Στον υγιή άνθρωπο, η ποσότητα ή “συγκέντρωση” της αιμοσφαιρίνης στο αίμα είναι περίπου 13-15 g/dl. Ένα διάλυμα σε τέτοια πυκνότητα, δύσκολα θα κυκλοφορούσε μέσα στα τριχοειδή. Από την άλλη πλευρά, το μοριακό βάρος της αιμοσφαιρίνης είναι 64,000 daltons. Αν ήταν απλά διαλυμένη στο πλάσμα, θα διέφευγε εύκολα από τον νεφρό. Κατά συνέπεια, τα ανθεκτικά αλλά και εύπλαστα ερυθροκύτταρα, αποτελούν ιδανική λύση για την απρόσκοπτη μεταφορά της αιμοσφαιρίνης σε μεγάλη ποσότητα (Loukoroulios, 2011).

Η αιμοσφαιρίνη κορέννυται (100%) εύκολα με οξυγόνο στους πνεύμονες (μερική πίεση 110 mmHg στον ατμοσφαιρικό αέρα, έως 90 mmHg στις κυψελίδες), αλλά το αποδίδει προοδευτικά στους ιστούς, όσο η μερική πίεση μειώνεται (μερική πίεση έως 40 mmHg-έπειτα φλεβικό αίμα με κορεσμό 70%), εξασφαλίζοντας έτσι επαρκή οξυγόνωση από τα στεφανιαία αγγεία μέχρι τα τριχοειδή στα ακροδάκτυλα. Η θερμοκρασία και το pH του αίματος, επηρεάζουν τη λειτουργία αυτή που αποδίδεται γραφικά με τη γνωστή καμπύλη

της “αποδέσμευσης του οξυγόνου από την αιμοσφαιρίνη”. Η ιδιότητα αυτή εξασφαλίζεται με την πολύπλοκη δομή του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Ένα μόριο αιμοσφαιρίνης, αποτελείται από δύο ζεύγη όμοιων “άλυσων” (πολυπεπτίδια 140 περίπου αμινοξέων), σε κάθε μία από τις οποίες προσαρτάται ένα μόριο αίμης. Υπάρχουν διάφορες αλυσίδες που προέρχονται από μια κοινή προγονική μορφή (η έναρξη της διαφοροποίησης υπολογίζεται περίπου πριν από 400 εκατομμύρια χρόνια), εμφανίζουν σχετική ομοιότητα (“ομολογία”) και χαρακτηρίζονται με μικρά γράμματα του ελληνικού αλφαβήτου ως αλυσίδες α, ζ, και θ [“ομάδα (cluster) α-αλυσίδων”] και β, γ, δ και ε [“ομάδα (cluster) β-αλυσίδων”]. Η σειρά των 140 περίπου αμινοξέων που αποτελούν κάθε αλυσίδα αιμοσφαιρίνης, είναι αυστηρά καθορισμένη και μεταβιβάζεται αναλλοίωτη από γονείς σε απογόνους εδώ και πολλές χιλιάδες χρόνια (πρωτογενής δομή. Οι άλυστοι, εμφανίζονται διαδοχικά κατά την οντογένεση και σχηματίζουν κατά σειρά τις πρωτοεμβρυϊκές (embryonic) αιμοσφαιρίνες Gower και Portland, την εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη F (HbF, από το fetal, $\alpha_2\gamma_2$), την αιμοσφαιρίνη του ενήλικου, (HbA από το adult, $\alpha_2\beta_2$) και μια εξελικτική μορφή της η οποία συντίθεται με πολύ βραδύ ρυθμό, που ονομάζεται αιμοσφαιρίνη A2 ($\alpha_2\delta_2$). Η διαδοχική εμφάνιση των παραπάνω αιμοσφαιρινών, εξασφαλίζεται με την αυστηρά ελεγχόμενη διαδοχική ενεργοποίηση και σίγαση των αντίστοιχων γονιδίων (Loukopoulos, 2011).

2.3. Δρεπανοκυτταρική νόσος

2.3.1. Εισαγωγή

Η δρεπανοκυτταρική νόσος(Δ.Ν), μεταδίδεται γενετικά και οι ασθενείς είναι ομοζυγώτες σε ένα μη φυσιολογικό γονίδιο που βρίσκεται σε αυτοσωμικό χρωμόσωμα. Γενικά ασθενείς που είναι ομόζυγοι για την αιμοσφαιρίνη S εμφανίζουν σχετικά ήπια χρόνια αιμολυτική αναιμία, ενώ δεν υποφέρουν από εμφραγματικές κρίσεις και δεν απαιτείται ειδική θεραπεία. Οι περιβαλλοντικοί και πολλαπλοί γενετικοί παράγοντες, τροποποιούν πολλές πτυχές της ΔΝ και κατά συνέπεια συμβάλλουν στην κλινική μεταβλητότητα της νόσου[Weatherall, 2011: Modell, Darlison, Birgens, Cario, Faustino, Giordano, et al., 2007]. Ο όρος δρεπανοκυτταρική νόσος, περιλαμβάνει μια ποικιλία από παθολογικές καταστάσεις οι οποίες προκύπτουν από την κληρονομικότητα του HbS γονιδίου ως ομόζυγο ή ως σύνθετο ετεροζυγωτό, το οποίο αλληλεπιδρά με άλλα γονίδια αιμοσφαιρίνης, μη φυσιολογικά. Η νόσος οφείλεται στην παρουσία της παθολογικής αιμοσφαιρίνης S, στην οποία έχει πραγματοποιηθεί αντικατάσταση ενός γλουταμινικού οξέος της β-αλυσίδας από βαλίνη με αποτέλεσμα να διαφέρει από την φυσιολογική HbA του ενήλικα (Weatherall DJ, 2001). Αυτή η χρόνια πολύπλοκη και μονογενετική αιματολογική κατάσταση που οδηγεί σε αιμολυτική αναιμία, σοβαρές οξείες επιπλοκές και χρόνιες βλάβες οργάνων ανακαλύφθηκε το 1874 από τον ιατρό Africanus Horton, ο οποίος πρωτοπεριγράφει μια τυπική δρεπανοκυτταρική κρίση και περιγράφηκε επίσημα το 1910 (Inusa, Casale, & Ward, 2016). Εκατό χρόνια μετά την αρχική έκθεση του Herrick, σημειώθηκαν σημαντικές προόδους στη διάγνωση και τη διαχείριση (Inati, 2009).

2.3.2 Επιδημιολογία ΔΝ

Το γονίδιο βS είναι ιδιαίτερα συχνό στην Μαύρη φυλή. Εμφανίζεται σε υψηλές συχνότητες στην Αφρική και τους Νέγρους της Αμερικής. Όμως σε σχετικά υψηλές συχνότητες, η δρεπανοκυτταρική νόσος διαπιστώνεται και στην Ινδία, την Βόρεια Αφρική, την Ανατολική περιοχή της Σαουδικής Αραβίας, στην Ν. Τουρκία, Ν. Ιταλία, Σικελία και την Ελλάδα. Σποραδικές περιπτώσεις, έχουν περιγραφεί στην Ισπανία και την Πορτογαλία, το Ισραήλ και άλλα κράτη (Chakravorty, & Williams, 2014; Piel, Patil, Howes, Nyangiri, Gething, Dewi, et al., 2013; Grosse, Odame, Atrash, Amendah, Piel, & Williams, 2011)

Σήμερα, υπολογίζεται ότι περί τα 100.000.000 άτομα φέρουν το γονίδιο της HbS (Serjeant, 2001). Η συχνότητα των ετεροζυγωτών της δρεπανοκυτταρικής νόσου στην Κεντρική Αφρική, κυμαίνεται γύρω στο 25% (Motulsky, 1973). Στις Ηνωμένες Πολιτείες,

υπολογίζεται ότι 100.000 Αφρο-Αμερικανοί έχουν τη νόσο, ενώ 1:12 Αφρο-Αμερικανούς είναι ετεροζυγώτες [Angastiniotis, & Modell, 1998; Serjeant, 2001; Biswas, 2013]. Στο Ηνωμένο Βασίλειο, διαγιγνώσκεται κατά τη γέννηση, κατά τη διάρκεια ελέγχου ρουτίνας στα νεογέννητα με συχνότητα περίπου 1 σε κάθε 2000 γεννήσεις (Modell, et al., 2007; Streetly, Latinovic, Hall, & Henthorn, 2009).

Στην Ελλάδα, υπολογίζεται ότι οι φορείς της HbS είναι το 0,53% του πληθυσμού, στην Αλβανία 3%, στην Τουρκία 0,44%, ενώ, στη Σκωτία, Σκανδιναβία και τις άλλες βόρειες χώρες, αντιθέτως το ποσοστό είναι 0,01-0,03% (Modell, et al., 2007). Ωστόσο, λόγω των μεγάλων μετακινήσεων των πληθυσμών που παρατηρούνται κατά τις τελευταίες δεκαετίες, αναμένεται ότι τα ποσοστά αυτά θα μεταβληθούν και η ΔN θα απασχολεί στο μέλλον όλο και περισσότερο τις υπηρεσίες υγείας (Weatherall, & Clegg, 2001).

Η HbC, έχει υψηλό επιπολασμό στη Δυτική Αφρική, ενώ η HbE που πιθανόν να είναι εξ ίσου συχνή αν όχι και συχνότερη από την HbS, απαντά κυρίως στην Ινδονησία, Μπούρμα, Ταϊλάνδη, Μαλαισία κ.α. αλλά όχι στην Κίνα. Τόσο η HbC όσο και η HbE φαίνεται ότι προσφέρουν κάποια προστασία έναντι της ελονοσίας (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Οι περιοχές με τις υψηλότερες συχνότητες, είναι η νοτιοδυτική Χαλκιδική, η βόρειος Εύβοια, η περιοχή της Καρδίτσας, η Βοιωτία (Ορχομενός), η Άρτα, η δυτική Πελοπόννησος και η Λακωνία., ενώ σποραδικά περιστατικά της νόσου εμφανίζονται στα νησιά του Αιγαίου, την Κρήτη, Λήμνο, και την Αθήνα.

Το αποτέλεσμα της διασποράς του γονιδίου βS στις περιοχές αυτές, εκτός από την εμφάνιση ατόμων με δρεπανοκυτταρική νόσου, είναι η δημιουργία σύνθετων ετεροζυγωτών β-MA/HbS, καθώς εμφανίζεται παρόμοια γεωγραφική κατανομή με τη β-Μεσογειακή αναιμία, που ενδημεί επίσης στην Ελλάδα (Σχίζας και συν, 1977).

Αναφορικά με την προέλευση του γονιδίου β^S στην Ελλάδα και τον εντοπισμό του στις γεωγραφικές περιοχές που αναφέρονται στην προηγούμενη παράγραφο, έχουν δοθεί διάφορες εξηγήσεις, με επικρατέστερη από αυτές τη μεταφορά του από τη Βόρεια Αφρική τους τελευταίους αιώνες, είτε μέσω των Σαρακηνών ή άλλων μετακινήσεων πληθυσμών στην λεκάνη της Μεσογείου. Παρατηρήσεις στο επίπεδο του DNA που περιβάλλει το παθολογικό γονίδιο, υποστηρίζουν επίσης την πιθανότητα αυτή (Boussiou et al, 1991).

2.3.3. Συσχέτιση ελονοσίας και HbS

Στις δεκαετίες του 40 και του 50, προέκυψε στην επιστήμη της πληθυσμιακής γενετικής ένα ερώτημα σχετικά με τη μεγάλη επικράτηση του γονιδίου β^S σε ορισμένες

περιοχές. Η επικρατέστερη άποψη ήταν, πως οι ετεροζυγώτες β^S έχουν καλύτερη αντοχή προς την ελονοσία. Η θνησιμότητα από το πλασμώδιο *falciparum* έχει σχέση με την πυκνότητα του παρασίτου στο αίμα, ως αποτέλεσμα η υψηλή θνησιμότητα από ελονοσία που παρατηρείται στον μη δρεπανοκυτταρικό πληθυσμό, πιθανώς να σχετίζεται με τον υψηλότερο δείκτη παρασιτισμού. Η εμφάνιση του πλασμοδίου της ελονοσίας με τη διαδικασία της φυσικής επιλογής, είχε ως αποτέλεσμα υψηλές συχνότητες ετεροζυγωτών, μιας και οι ετεροζυγώτες έχουν φυσική προστασία από τη νόσο. Το 1954, ο Allison παρατήρησε ότι οι ετεροζυγώτες HbA/HbS νοσούν από ελονοσία σπανιότερα, και ότι η κλινική τους εικόνα είναι ηπιότερη από τα άτομα που δεν είναι φορείς (Allison, 1954).

Λίγο αργότερα ο Raper (1955), διαπίστωσε ότι τα ερυθροκύτταρα των δρεπανοκυτταρικών ατόμων παρασιτούνται λιγότερο και ισχυρίστηκε ότι η HbS παρεμποδίζει και δεν προλαμβάνει την εγκατάσταση του πλασμοδίου της ελονοσίας στα άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο.

Δύο χρόνια αργότερα, οι Miller και συν (1956) έκαναν την υπόθεση ότι, όταν εισέρχονται πλασμώδια ελονοσίας στα ερυθροκύτταρα HbA/HbS, υφίστανται εύκολη δρεπάνωση και έτσι απομακρύνονται εκλεκτικά από το ΔΕΣ του σπληνός. Πρότειναν, ότι τα παρασιτισμένα HbA/HbS κύτταρα έχουν χαμηλότερο ενδοκυττάριο pH που ευνοεί τον πολυμερισμό της HbS και την δρεπάνωση. Τέλος, η Προστατευτική επίδραση της HbS απέναντι στην ελονοσία έχει παρατηρηθεί και στην Ελλάδα (Choremis et al., 1951, Deliyannis & Tavlarakis, 1955).

2.3.4 Παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής νόσου

Η παθοφυσιολογία της ΔΝ έχει φανεί εξαιρετικά πολύπλοκη. Σήμερα αναγνωρίζουμε δυο αλληλεπικαλυπτόμενους παθογενετικούς μηχανισμούς:

Ο πρώτος είναι η αιμόλυση και ο δεύτερος μηχανισμός είναι οι διαταραχές της ροής του αίματος με τη συνακόλουθη απόφραξη των αγγείων. Το βασικότερο συμβάν είναι η παρουσία της αιμοσφαιρίνης S, που ευθύνεται για το σχηματισμό άκαμπτων ερυθρών αιμοσφαιρίων, που ονομάζονται δρεπανοκύτταρα. Αυτό όμως δεν είναι αρκετό για να εξηγήσει τον πλούτο των κλινικών εκδηλώσεων που εμφανίζει η νόσος. Υπό συνθήκες υποξίας μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα μόρια της αναχθείσας HbS καθιζάνουν και μετά από κάποιο όριο σχηματίζουν πολυμερή. Αρχικά εάν οξυγονωθεί η HbS, η διαδικασία αυτή είναι αναστρέψιμη. Αργότερα όμως, παρουσιάζεται σοβαρή βλάβη της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης και μόνιμη παραμόρφωση του ερυθροκυττάρου με επακόλουθο πλήρη

μετατροπή των αιμοδυναμικών ιδιοτήτων του (Goldsmith, Bonham, Joiner, Kato, Noonan, & Steinberg, 2012).

Το αποτέλεσμα αυτών των διαταραχών, είναι η βλάβη να μην είναι ανατάξιμη. Όσο περισσότερη HbS έχει το ερυθροκύτταρο, τόσο πιο εύκολα γίνεται δρεπανοκύτταρο. Η παρουσία της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης, όχι μόνο «αραιώνει» την HbS, αλλά δρα επίσης και ανασταλτικά στην καθίζησή της (Schechter, Noguchi, & Rodgers 1987; Chiang and Frenette, 2005).

Τα επακόλουθα αυτής της δρεπάνωσης των ερυθρών, είναι δύο. Αρχικά, μειώνεται η ευκαμπτότητα των ερυθροκυττάρων, κάτι που επιφέρει αυξημένη καταστροφή τους από το σπλήνα και μείωση του χρόνου επιβίωσής τους (χρόνια αιμόλυση). Στη συνέχεια, λόγω της συνάθροισης πολλών δρεπανοκυττάρων στα μικροτριχοειδή της κυκλοφορίας, αυξάνεται τοπικά η γλοιότητα του αίματος με επακόλουθο επιβράδυνση της κυκλοφορίας και υποξία. Η υποξία αυτή, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία νέων δρεπανοκυττάρων (φαύλος κύκλος), κάτι που τελικά οδηγεί σε απόφραξη των τριχοειδών ή και μεγαλύτερων αγγείων και δημιουργία εμφράκτων. Τα έμφρακτα αυτά, εμφανίζονται συχνότερα στα σημεία που υπάρχει φτωχή αγγείωση όπως η κεφαλή του μηριαίου οστού. Τέλος, η δημιουργία δρεπανοκυττάρων είναι ευκολότερη και σε περιπτώσεις στις οποίες το ερυθροκύτταρο χάνει νερό, όπως συμβαίνει στο υπερτονικό περιβάλλον της μυελώδους μοίρας του νεφρού (Φερτάκης και Τραυλός, 1998).

Ωστόσο, η μεγάλη κλινική ετερογένεια τόσο ανάμεσα στους πάσχοντες, όσο και στο ίδιο άτομο σε διαφορετικές χρονικές περιόδους, δηλώνει ότι υφίστανται πολλαπλοί μηχανισμοί που συμβάλουν στην παθολογία της νόσου. Σήμερα, θεωρείται ότι η ΔΝ είναι μια χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση, στην οποία κεντρικό ρόλο κατέχει η δυσλειτουργία του αγγειακού ενδοθηλίου και στην οποία συμμετέχουν τα πολυμορφοπύρρηνα και μονοκύτταρα, τα αιμοπετάλια, το οξειδωτικό στρες, οι μηχανισμοί της πήξης, μόρια προσκόλλησης και συσχετιζόμενες με την αιμόλυση, διαταραχές του μεταβολισμού του οξειδίου του αζώτου (nitric oxide-NO), της αργινίνης, της απολιποπρωτεΐνης A-1 και άλλων μορίων (Καναβάκη, Ρόμπος, & Παπασωτηρίου, 2011). Παράλληλα, η πολυπλοκότητα της δομής του αγγειακού δικτύου και της αγγειακής κοίτης στα διάφορα όργανα και η παρουσία άλλων γονιδίων πέρα από το γονίδιο της β-σφαιρίνης συμβάλλουν στη φαινοτυπική ετερογένεια που εμφανίζει η πάθηση.

2.3.5. Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα

Ο όρος δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα (ΔΚΣ), περιλαμβάνει τις παθολογικές καταστάσεις οι οποίες οφείλονται στην παρουσία αιμοσφαιρίνης S (HbS).

Οι πιο γνωστοί γονότυποι είναι οι παρακάτω:

1. Η ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbS/HbS)
2. Ετερόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbA / HbS)
3. Η σύνθετη ετερόζυγη κατάσταση αιμοσφαιρινοπάθειας S και αιμοσφαιρινοπάθειας C (HbS /HbC) .
4. Σπανιότερα, οι συνδυασμοί HbS /HbD-Punjab και HbS/HbO-Arab. Ακόμη η διπλή μετάλλαξη (β6Glu-Val και β73Asp-Asn) που δημιουργεί την HbC-Harlem με βραδεία κινητικότητα στην ηλεκτροφόρηση όπως η HbC (Moo-Pen et al, 1975).
5. Η σύνθετη ετερόζυγη κατάσταση HbS και διαφόρων τύπων β-Μεσογειακής αναιμίας, με κύριο παράδειγμα τον συνδυασμό HbS και β-MA (μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, β-MA/HbS). Ο συνδυασμός αυτός χαρακτηρίζεται ως β⁰ όταν η βλάβη της β-MA αναστέλλει πλήρως την σύνθεση HbA, β⁺ όταν η β-MA επιτρέπει την σύνθεση ελάχιστου ποσού HbA και β⁺⁺ όταν το ποσό της HbA είναι κάπως μεγαλύτερο. Σε αυτή την κατηγορία περιλαμβάνονται και οι σπανιότεροι συνδυασμοί: HbS /δβ – MA και HbLepore / Πύλος και HbS / HPFH (κληρονομική παραμονή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης στον ενήλικο).
6. Τέλος, η HbS συνδυάζεται με διάφορες μορφές α – MA και άλλες παραλλαγές των α –αλύσων που είναι συχνές στους Νέγρους (Hb Stanleyville II, Hb G Philadelphia και Hb Memphis).

2.3.5.1. Διπλή ετεροζυγωτία ή Μικροδρεπανοκυτταρική Αναιμία

Λόγω της συχνότητας της Διπλής ετεροζυγωτίας ή Μικροδρεπανοκυτταρικής Αναιμίας στις χώρες της Μεσογείου και στον Ελλαδικό χώρο, όπου το γονίδιο της β Θαλασσαιμίας είναι συχνό (Loukopoulos, 1996; Weatherall, 2001), αλλά και λόγω του δείγματος της παρούσας διδακτορικής διατριβής, θα γίνει ιδιαίτερη αναφορά σε αυτήν. Η μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (HbS β0-thal και HbS β+ thal) είναι πολύ πιο συχνή στον Ελλαδικό χώρο από την ομοζυγωτία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας όπως φαίνεται από τα στατιστικά στοιχεία της τελευταίας δεκαετίας (Voscaridou, et al., 2012; Voscaridou et al., 2018). Στο γονότυπο HbS β+ thal η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται από το ποσοστό της HbA, η οποία κυμαίνεται από 3-25%. Ο γονότυπος HbS έχει παρόμοια βαρύτητα και κλινική εικόνα με τη ΔΝ. Στο επίχρισμα του περιφερικού αίματος, παρατηρείται υποχρωμία και μικροκυττάρωση καθώς και ικανός αριθμός στοχοκυττάρων και δρεπανοκυττάρων (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Οι πάσχοντες με HbS και αιμοσφαιρινοπάθεια α ($-\alpha/\alpha$ ή $-\alpha/-\alpha$), έχουν ηπιότερης βαρύτητας αναιμία, αλλά η κλινική τους εικόνα είναι παρόμοια με την κλασική ΔΝ. Τα άτομα με HbSC έχουν υψηλότερη τιμή αιμοσφαιρίνης και ηπιότερες αγγειοαποφρακτικές επιπλοκές, αλλά παρουσιάζουν σε υψηλό ποσοστό υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια από τη 2^η δεκαετία της ζωής. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι μικροκύτταρα με αυξημένη MCHC, ενώ παρατηρούνται και αρκετά στοχοκύτταρα και ενδοερυθροκυτταρικοί κρύσταλλοι και σπάνια δρεπανοκύτταρα (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Η προέλευση και μετανάστευση του παθολογικού γονιδίου β^s εμφανίζει ιδιαίτερο διαγνωστικό και προγνωστικό ενδιαφέρον, καθώς οι γεωγραφικές περιοχές με υψηλή συχνότητα του γονιδίου β^s συμπίπτουν με τις περιοχές που στο παρελθόν ενδημούσε η ελονοσία. Το γεγονός ότι εμφανίζεται μεγάλη συχνότητα φορέων HbS στις συγκεκριμένες πληθυσμιακές περιοχές, οφείλεται κατά πάσα πιθανότητα σε ένα είδος φυσικής επιλογής εξαιτίας του προστατευτικού ρόλου που παίζει η ετεροζυγωτία HbS απέναντι στην ενδοκυττάρια είσοδο του πλασμοδίου *falciparum*. Η διασπορά του γονιδίου β^s στις περιοχές αυτές, έχει ως αποτέλεσμα τη δημιουργία σύνθετων ετεροζυγωτών β -MA/HbS δεδομένου ότι η β -Μεσογειακή αναιμία που επίσης ενδημεί στον Ελλαδικό χώρο εμφανίζει παρόμοια γεωγραφική κατανομή (Σχίζας, Τέγος, Βουτσαδάκης, Αραμπατζής, Αγγελοπούλου, Χρυσανθόπουλος, Αθανασιάδου, και συν, 1977).

Στον ελληνικό πληθυσμό, η συχνότητα εμφάνισης της μεταλλαγής β^s έχει υπολογιστεί στο 11,8% του συνόλου των πιο συχνών μοριακών βλαβών σε φορείς κληρονομικών αιμοσφαιρινοπαθειών, με την πρώτη θέση και ποσοστό 85,3%, να κατέχουν οι θαλασσαιμικές μεταλλαγές (Παπανικολάου, 2008). Η συγκεκριμένη αιμοσφαιρινοπάθεια, αποτελεί διπλή ετερόζυγη κατάσταση γονιδίων δρεπανοκυτταρικής και μεσογειακής αναιμίας, στην οποία οι πάσχοντες κληρονομούν το γονίδιο της πρώτης πάθησης από τον ένα γονέα και της δεύτερης από τον άλλο (Φερτάκης και Τραυλός, 1998).

Η κλινική εικόνα της νόσου, είναι παρόμοια με την ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία, έχει όμως λιγότερες επώδυνες κρίσεις και συχνότερη εμφάνιση υπερπλαστικής αμφιβληστροειδοπάθειας και ισχαιμικής νέκρωσης. Ο τύπος του γονιδίου της β Θαλασσαιμίας, καθορίζει και τη διαφορετική βαρύτητα της Μικροδρεπανοκυτταρικής αναιμίας, που τις περισσότερες φορές είναι βαριά, με όλο το φάσμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Συγκεκριμένα, η βαρύτητα των εκδηλώσεων της νόσου, εξαρτάται σε υψηλό βαθμό από το ποσό της HbA που δύναται να παραχθεί. Εάν έχουμε μειωμένη ποσότητα HbA, όπως συμβαίνει και στη β^+ θαλασσαιμία, τότε η κλινική εικόνα είναι ηπιότερη, ενώ στην περίπτωση που απουσιάζει η HbA, όταν δηλαδή υπάρχει

συνδυασμός β⁰ θαλασσαιμίας, τότε ο ασθενής παρουσιάζει βαριά αναιμία και σπληνομεγαλία. Όταν δε η γονιδιακή βλάβη του β-σφαιρινικού γονιδίου, ενισχύει την παραγωγή ποσότητας HbF, τότε τα επώδυνα επεισόδια θα είναι ηπιότερα (Πάγκαλης, 2008).

2.3.6. Κλινικές εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου

Η ΔΝ παρουσιάζει τεράστια ανομοιογένεια της κλινικής εικόνας που συσχετίζεται με τον απλότυπο και το είδος της γονιδιακής βλάβης. Οι ασθενείς με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική (HbSS) και μικροδρεπανοκυτταρική HbS/β⁰ έχουν βαρύτερη κλινική εικόνα από αυτούς με μικροδρεπανοκυτταρική HbS/β+ ή με μικτή HbSC.

Οι κυτταρικές ανωμαλίες που αναφέρονται παραπάνω, έχουν ως αποτέλεσμα την εξαιρετική μείωση του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και τη δημιουργία διαλείποντων επεισοδίων αγγειακής απόφραξης, που προκαλούν οξεία και χρόνια ιστική δυσλειτουργία. Η νοσηρότητα και η θνησιμότητα των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων, είναι αποτέλεσμα της αγγειοαπόφραξης από δρεπανοκύτταρα της μικροκυκλοφορίας διαφόρων οργάνων, της απόφραξης των αρτηριών, της αιμολυτικής αναιμίας και της εμφάνισης λοιμώξεων. Επίσης, όσοι έχουν κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HPFH) ή έχουν απάλειψη ενός ή δυο γονιδίων της α-αλυσίδας εμφανίζουν πολύ ηπιότερη εικόνα. Γεγονός είναι, ότι υπάρχουν διαφορές που δεν μπορούν να ερμηνευτούν με ευκολία, τόσο μέσα στην ίδια ομάδα πασχόντων, όσο και στο ίδιο άτομο σε διαφορετικές χρονικές στιγμές (Ballas, 2011).

Γενικά, οι πάσχοντες ανέχονται καλώς την αναιμία και περνούν περιόδους σταθερότητας οι οποίες όμως διακόπτονται από «κρίσεις» επώδυνες αγγειοαποφρακτικές, απλαστικές, αιμολυτικές και σπληνικού εγκλωβισμού (splenic sequestration). Τόσο ο βαθμός της αναιμίας, όσο και οι εκδηλώσεις της νόσου, ποικίλλουν ανάλογα με το γονότυπο του δρεπανοκυττάρου, την ηλικία, και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι ασθενείς που εμφανίζουν βαρύτερη αναιμία, έχουν υψηλότερη πιθανότητα αγγειακών συμβαμάτων και νεφρικής βλάβης, ενώ αντίθετα, οι ασθενείς με ηπιότερη αναιμία εμφανίζουν συχνότερα επώδυνες κρίσεις και οξύ θωρακικό σύνδρομο. Η προσβολή των διαφόρων οργάνων, μπορεί να είναι οξεία ή χρόνια, σιωπηλή ή θορυβώδης, συνεχής ή κατά ώσεις και σταδιακά οδηγεί σε μείωση της λειτουργικότητας, ενώ τα όργανα που προσβάλλονται συχνότερα είναι το καρδιαγγειακό σύστημα, οι πνεύμονες, το νευρικό σύστημα, οι νεφροί και το μυοσκελετικό (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Οι σημαντικότερες **κλινικές εκδηλώσεις** της Δρεπανοκυτταρικής νόσου, διακρίνονται σε δύο κατηγορίες:

A) **Συνέπειες της Αιμόλυσης** με παρόμοια ευρήματα και συμπτώματα με αυτά των άλλων χρόνιων αιμολυτικών αναιμιών όπως η χρόνια αναιμία, ο ίκτερος και η χολολιθίαση, με πιθανότητα ταχείας επιδείνωσης της ήδη υπάρχουσας αναιμίας στις απλαστικές κρίσεις (λοίμωξη από parvovirus).

B) **Συνέπειες της Αγγειακής απόφραξης** με εμφάνιση αγγειοαποφρακτικών φαινομένων τα οποία εκδηλώνονται ως επώδυνες κρίσεις και ως χρόνια βλάβη οργάνων. Στα φαινόμενα αυτά αποδίδεται η αυξημένη βαρύτητα και κατά κύριο λόγο η θνητότητα της νόσου. Η συχνότερη αιτία θανάτου στους ενήλικες δρεπανοκυτταρικούς σχετίζεται με επιπλοκές της αγγειακής απόφραξης όπως είναι το Αγγειακό Εγκεφαλικό Επεισόδιο το Οξύ Θωρακικό Σύνδρομο και η Νεφρική Ανεπάρκεια.

Επώδυνες κρίσεις

Είναι η σημαντικότερη εκδήλωση της ΔΝ, καθώς επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των πασχόντων και οδηγούν σε προοδευτική ανεπάρκεια οργάνων. Οι επώδυνες κρίσεις μπορούν να εκδηλωθούν σε οποιοδήποτε μέρος του σώματος, αλλά συχνότερα προσβάλλουν το θώρακα, την οσφύ και τα άκρα, ενώ οι σπλαχνικές κρίσεις μιμούνται οξεία κοιλία.. Χαρακτηρίζονται από έντονο πόνο, ο οποίος μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό. Στα μικρά παιδιά προσβάλλονται συνήθως τα οστά και οι κρίσεις εμφανίζονται ως δακτυλίτιδα ή σύνδρομο χεριού-ποδιού. (Institutes of Health, 2002).

Απλαστικές κρίσεις

Οι απλαστικές κρίσεις, χαρακτηρίζονται από παροδική καταστολή της ερυθροποίησης (ολική ή μερική), που γίνεται αντιληπτή από μείωση της αιμοσφαιρίνης (>20% σε σχέση με τη συνήθη για τον ασθενή τιμή) και των δικτυοερυθροκυττάρων ($\Delta\text{EK} < 50000/\text{mm}^3$ ή δυσανάλογα χαμηλά σε σχέση με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης) ή των ερυθροβλαστών σε επίκρισμα μυελού. Κατά πάσα πιθανότητα, σχετίζονται με το σημαντικά μειωμένο χρόνο ζωής του δρεπανοκυττάρου σε σχέση με το φυσιολογικό ερυθροκύτταρο, κάτι που καθιστά τους ασθενείς με ΔΝ ιδιαίτερα ευαίσθητους σε παράγοντες που καταστέλλουν προσωρινά την ερυθροποίηση. Το 70-100% των περιπτώσεων, οφείλεται σε λοίμωξη από παρβοϊό Β19 (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Έξαρση της αιμόλυσης (αιμολυτικές κρίσεις)

Οι αιμολυτικές κρίσεις, χαρακτηρίζονται από μεγάλη πτώση της αιμοσφαιρίνης (>20% σε σχέση με τη συνήθη για τον ασθενή τιμή), λόγω της αυξημένης καταστροφής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, χωρίς όμως να υπάρχουν ενδείξεις σπληνικού εγκλωβισμού, ενώ υπάρχει παρουσία δεικτών αιμόλυσης, όπως αύξηση ΔΕΚ >25%, αύξηση της γαλακτικής αφυδρογονάσης (LDH) και έμμεσης χολερυθρίνης. Οι αιμολυτικές κρίσεις μπορεί να εμφανισθούν, κατά την αποδρομή μιας αγγειοαποφρακτικής κρίσης, ή ως απομακρυσμένη αιμολυτική αντίδραση μετά από μετάγγιση (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Σπληνικός εγκλωβισμός

Ο σπληνικός εγκλωβισμός, αφορά την ταχεία ενδοσπληνική παγίδευση κυτταρικών στοιχείων του αίματος, κάτι που προκαλεί απότομη πτώση των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης (συχνά με συνυπάρχουσα θρομβοπενία και υποογκαιμία). Στην συγκεκριμένη κλινική εκδήλωση, εμφανίζεται αύξηση των ΔΕΚ και του μεγέθους του σπληνός (>2cm). Το πρώτο επεισόδιο σπληνικού εγκλωβισμού τις περισσότερες φορές εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας από 3 μηνών έως και 5 ετών και οι κρίσεις συχνά σχετίζονται με ιογενή ή βακτηριακή λοίμωξη και πολλές φορές υποτροπιάζουν. Η θεραπευτική αντιμετώπιση πρέπει να είναι άμεση, δεδομένου ότι μπορεί να επέλθει θάνατος εντός λίγων ωρών και βασίζεται πρωτίστως στην αποκατάσταση της υποογκαιμίας με μεταγγίσεις αίματος. Μετά την έναρξη των μεταγγίσεων, τα ερυθρά απεγκλωβίζονται και η σπληνομεγαλία υποχωρεί. Η αιμοσφαιρίνη συχνά αυξάνεται σε επίπεδα που υπερβαίνουν τα αναμενόμενα από τις χορηγούμενες μεταγγίσεις (Ballas, Kesen, Goldberg, Luty, Dampier, Osunkwo, et al., 2012)

Οξύ θωρακικό σύνδρομο και επιπλοκές από το αναπνευστικό

Ως οξύ θωρακικό σύνδρομο, ορίζεται η ύπαρξη πυρετού και συμπτωμάτων από το αναπνευστικό σύστημα σε συνδυασμό με νέες πνευμονικές διηθήσεις που εμφανίζονται στην ακτινογραφία θώρακος σε ασθενείς με ΔΝ. Αποτελεί τη συχνότερη αιτία θανάτου και τη δεύτερη συχνότερη αιτία νοσηλείας στους ενήλικες με ΔΝ, καθώς και την πιο συχνή επιπλοκή στις χειρουργικές επεμβάσεις και την αναισθησία στους ασθενείς αυτούς. Ο κίνδυνος εμφάνισής του, είναι μεγαλύτερος στο γονότυπο βs/βs, ενώ είναι σχετικά μικρότερος στο γονότυπο βs/β+. Το σύνδρομο, είναι συχνότερο στα παιδιά, αλλά έχει μικρότερη θνητότητα (<2%) σε σχέση με τους ενηλίκους (4-9%). Επιπλέον, στα παιδιά το σύνδρομο εμφανίζεται συχνότερα το χειμώνα, πιθανότατα λόγω της αυξημένης συχνότητας εμφάνισης λοιμώξεων του αναπνευστικού κατά τη διάρκεια της χειμερινής περιόδου (Boyd, Macklin, Strunk, & DeBaun, 2006; Khoury, Musallam, Mroueh, & Abboud, 2011; Miller, &

Gladwin, 2012). Τα συμπτώματα του οξέος θωρακικού συνδρόμου, ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία. Σύμφωνα με μελέτες, σχεδόν στο 50% των περιπτώσεων το σύνδρομο δεν αναγνωρίζεται από την αρχή και οι ασθενείς εισάγονται στο νοσοκομείο με διάγνωση διαφορετική αυτής του οξέος θωρακικού συνδρόμου, (72% χαρακτηρίζονται ως επώδυνη αγγειοαποφρακτική κρίση) ενώ τα κλινικά και ακτινολογικά ευρήματα του συνδρόμου εμφανίζονται κατά τις πρώτες τρεις ημέρες νοσηλείας.. (National Institutes of Health, 2002).

Παρά το γεγονός, ότι το οξύ θωρακικό σύνδρομο αποδράμει συνήθως με την παραπάνω θεραπευτική αγωγή, είναι δυνατό σε μερικές περιπτώσεις να οδηγήσει σε μη καρδιογενές πνευμονικό οίδημα και σοβαρή υποξία. Ασθενείς με αυτού του τύπου τη σοβαρή αναπνευστική ανεπάρκεια θα πρέπει να υποστηρίζονται σε ΜΕΘ.

Επιπλέον, οι πάσχοντες από ΔΝ εμφανίζουν σε σημαντικά μεγαλύτερο ποσοστό χρόνιες βλάβες του αναπνευστικού, όπως άσθμα, περιοριστική και χρόνια αποφρακτική νόσο, ενώ τα τελευταία χρόνια, το άσθμα αναγνωρίζεται ως προδιαθεσικός παράγων για την εμφάνιση επώδυνων κρίσεων, οξέος θωρακικού συνδρόμου και πνευμονικής υπέρτασης (Newaskar, Hardy, & Morris, 2011).

Μια άλλη σοβαρή επιπλοκή που συχνά υποδιαγιγνώσκεται, και εμφανίζεται σχεδόν στο 30% των ασθενών με ΔΝ είναι η TRV (tricuspid regurgitation velocity) >2.5m/s. Από αυτούς στο 25% επιβεβαιώνεται, μετά από καθετηριασμό, πνευμονική υπέρταση.

Επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα

Οι επιπλοκές από το καρδιαγγειακό σύστημα, έχουν γίνει γνωστές από τις αρχές του 20ου αιώνα, εμφανίζονται συχνά και καθορίζουν σε μεγάλο βαθμό την πρόγνωση της νόσου (Tsironi and Aessopos, 2005). Οι πάσχοντες με ΔΝ, εμφανίζουν συχνά καρδιοαναπνευστικά ενοχλήματα. Η δύσπνοια προσπάθειας, η κόπωση στην άσκηση και το αίσθημα παλμών που περιγράφουν υποδηλώνουν μειωμένα αποθέματα στο σύστημα μεταφοράς του οξυγόνου. Επίσης έχει περιγραφεί στο παρελθόν, θωρακικό άλγος που είναι ενδεικτικό μυοκαρδιακής ισχαιμίας κατά τη διάρκεια αγγειοαποφρακτικών κρίσεων (Allison, 1954). Ένα άλλο συχνό εύρημα σε παιδιά με ομόζυγο δρεπανοκυτταρική αναιμία, είναι η καρδιομεγαλία, από την ηλικία του ενός έτους. Η ανατομική βάση της καρδιομεγαλίας, πιστεύεται ότι είναι ένας συνδυασμός της καρδιακής διάτασης και υπερτροφίας που είναι αναγκαία για τη διατήρηση της αυξημένης καρδιακής παροχής (Stevens, Crooks, & Serjeant, 1985).

Επιπροσθέτως, σε μεγάλο αριθμό παθολογοανατομικών μελετών βρέθηκε αύξηση βάρους της καρδιάς και διάταση. Η αύξηση της διαμέτρου των στεφανιαίων αγγείων, αποτελεί πιθανή απάντηση στη χρόνια αναιμία και τον αυξημένο όγκο παλμού, ενώ η συσσώρευση δρεπανοκυττάρων στα τριχοειδή αποτελεί εξίσου συχνό εύρημα (Tsironi, Aessopos, 2005).

Τέλος, έχει διαπιστωθεί η παρουσία μυοκαρδιακής ισχαιμίας, τόσο κλινικά ως οξεία στεφανιαία σύνδρομα, όσο και απεικονιστικά ως διαταραχές της αιματώσεως στο σπινθηρογράφημα του μυοκαρδίου, οι οποίες υπάρχουν ακόμη και επί σημαντικών στενώσεων στις επικαρδιακές στεφανιαίες αρτηρίες. Λόγω της δρεπανώσεως είναι δυνατό να πυροδοτηθεί επώδυνη κρίση στους μικροδρεπανοκυτταρικούς ασθενείς, με φυσιολογικά στεφανιαία αγγεία (Aessopos, Tsironi, Vassiliadis, Farmakis, Fountos, Voskaridou, et al, 2001).

Λειτουργική ασπληνία

Η «αυτόματη σπληνεκτομή», οφείλεται σε επανειλημμένες θρομβώσεις του σπληνός και οδηγεί σε παντελή ή μερική κατάργηση της λειτουργικότητας στο σύστημα μονοκυττάρων-μακροφάγων του σπληνός και άρα σε επιρρέπεια σε λοιμώξεις. Χαρακτηρίζεται από την παρουσία σωματίων Howell-Jolly στο επίχρισμα περιφερικού αίματος και απουσία πρόσληψης ραδιοφαρμάκου στο σπινθηρογράφημα ήπατος-σπληνός ακόμα και όταν το όργανο μπορεί να ψηλαφηθεί (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Λοιμώξεις

Οι λοιμώξεις, αποτελούν σημαντική αιτία θανάτου, καθώς οι ασθενείς με ΔΝ (ιδιαίτερα τα βρέφη και τα μικρά παιδιά) είναι επιρρεπείς σε αυτές (Booth, Inusa, B., & Obaro, 2010). Το γεγονός αυτό, αποδίδεται στη μειωμένη λειτουργικότητα του σπληνός, σε διαταραχές της ενεργοποίησης του συμπληρώματος και κατά πάσα πιθανότητα σε ανεπάρκεια ψευδαργύρου (Prasad, 2013). Η επιδημιολογία στις λοιμώξεις, διαφέρει ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή. Έτσι, στο Δυτικό κόσμο τα συχνότερα και απειλητικότερα μικρόβια είναι ο πνευμονιόκοκκος, ο αιμόφιλος της ινφλουένζας και ο μηνιγγιτιδόκοκκος.

Streptococcus pneumoniae

Σύμφωνα με μελέτες, η επίπτωση της πνευμονιοκοκκικής σηψαιμίας, είναι 10 ανά 100 παιδιά/έτη σε παιδιά <3 ετών. Τα εμβόλια, αν και ενδείκνυνται, δεν προφυλάσσουν πλήρως τα παιδιά αυτής της ηλικιακής ομάδας. Συνεπώς, η προφυλακτική χορήγηση

πενικιλίνης είναι απαραίτητη. Παιδιά ηλικίας άνω των 5 ετών, δεν κρίνεται απαραίτητο να λαμβάνουν προφυλακτικά πενικιλίνη εφόσον είναι εμβολιασμένα, ενώ ορισμένοι γιατροί προτείνουν τη χορήγηση πενικιλίνης στην περίπτωση εμφάνισης πυρετού και μέχρι η κατάσταση του παιδιού να εκτιμηθεί από γιατρό (πρέπει να τονισθεί ότι θερμοκρασία > 38.5°C είναι επείγουσα κατάσταση που απαιτεί πάντα ιατρική εκτίμηση) (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Hemophilus Influenzae και Neisseria Meningitidis

Ο αιμόφιλος της ινφλουένζας, είναι ένα συχνό παθογόνο τόσο σε παιδιά με ΔΝ, όσο και σε φυσιολογικά παιδιά, αν και ο εμβολιασμός έχει μειώσει σημαντικά τη νοσηρότητα. Ο μηνιγγιτιδόκοκκος, αν και προσβάλλει άτομα με μειωμένη λειτουργικότητα του σπληνός, εντούτοις δεν φαίνεται να προσβάλλει συχνά ασθενείς με ΔΝ. Το αναπνευστικό σύστημα, προσβάλλεται επίσης από άτυπους μικροοργανισμούς όπως τα *Mycoplasma pneumoniae* και *Chlamydia pneumoniae*. Ιογενείς λοιμώξεις (γρίπη, αναπνευστικός συγκυτιακός ιός), είναι δυνατόν να προκαλέσουν σημαντική νοσηρότητα και για το λόγο αυτό κρίνεται απαραίτητος ο ετήσιος εμβολιασμός των ασθενών για γρίπη. Οι λοιμώξεις του ουροποιητικού, προκαλούνται συνήθως από gram(-) μικρόβια, με συνηθέστερα τα *Escherichia Coli*, ενώ τα οστά και αρθρώσεις προσβάλλονται από σαλμονέλα ή σταφυλόκοκκο (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Νευρολογικές επιπλοκές- Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (strokes)

Σύμφωνα με μελέτες, το 4% του συνόλου των πασχόντων με ΔΝ εμφανίζουν ισχαιμικά ή αιμορραγικά αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ΑΕΕ) επιπλοκές που αποτελούν μείζονα εκδήλωση της ΔΝ (Strouse, Lanzkron, & Urrutia, 2011). Τα παιδιά και οι μεγαλύτεροι ενήλικες, αποτελούν τους πληθυσμούς που πλήττονται περισσότερο. Ο γονότυπος HbSS, η χαμηλή τιμή αιμοσφαιρίνης και η υπέρταση, θεωρούνται προδιαθεσικοί παράγοντες. Τα αιμορραγικά ΑΕΕ έχουν βαρύτερη εικόνα και χειρότερη πρόγνωση από τις θρομβώσεις. Στο παρελθόν, τα παιδιά με ΔΝ, εμφάνιζαν τη μεγαλύτερη επίπτωση αγγειακών εγκεφαλικών επεισοδίων σε σχέση με τους υπόλοιπους παιδιατρικούς πληθυσμούς, όμως η χρήση του διακρανιακού υπερηχογραφήματος (transcranial Doppler-TCD) έχει βοηθήσει αρκετά στον εντοπισμό των παιδιών με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση εγκεφαλικών επεισοδίων, με αποτέλεσμα τα παιδιά αυτά να μπαίνουν σε πρόγραμμα τακτικών αφαιμαξομεταγγίσεων, με σκοπό την ελάττωση του ποσοστού της HbS (National Institutes of Health, 2002).

Συχνά, τα παιδιά που έχουν υποστεί αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια σε πολύ νεαρή ηλικία, εμφανίζουν έκπτωση των νοητικών λειτουργιών τους. Παρόλα αυτά, φαίνεται ότι η συχνότερη νευρολογική νόσος στα παιδιά, είναι τα σιωπηλά εγκεφαλικά έμφρακτα, στα οποία παρατηρούνται βλάβες στην MRI χωρίς ιστορικό ΑΕΕ, σπασμών ή άλλων νευρολογικών διαταραχών (DeBaun, Armstrong, McKinstry, Ware, Vichinsky, & Kirkham, 2012). Σε αρκετές περιπτώσεις, τα παιδιά αυτά παρουσιάζουν μαθησιακές δυσκολίες και ίσως διαταραχές συμπεριφοράς. Τόσο τα παιδιά, όσο και οι έφηβοι που παρουσιάζουν συχνές επώδυνες κρίσεις ή άλλες εκδηλώσεις που δυσχεραίνουν την καθημερινότητά τους, ωφελούνται από την παρακολούθηση από ομάδα υποστήριξης με τη συμμετοχή παιδοψυχολόγων. Εκτός από τα παιδιά, σιωπηλά έμφρακτα εμφανίζονται και σε ενηλίκους και ευθύνονται για εμφάνιση έκπτωσης των ανώτερων λειτουργιών. Επίσης, νοητικές διαταραχές οι οποίες εμφανίζονται σε ασθενείς που δεν έχουν νευρολογική σημειολογία και άλλες ανιχνεύσιμες βλάβες, με τις συνήθεις απεικονιστικές μεθόδους, οφείλονται πιθανόν σε εγκεφαλική υποξία (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Οφθαλμολογικές επιπλοκές

Η βασικότερη οφθαλμική επιπλοκή της ΔΝ, είναι η υπερπλαστική αμφιβληστροειδοπάθεια (proliferative sickle retinopathy, εξαιτίας μικροεμφράκτων, η οποία οδηγεί στην ισχαιμία του αμφιβληστροειδούς και μπορεί να οδηγήσει σε αποκόλληση αμφιβληστροειδούς ή/και αιμορραγία (Fadugbagbe, Gurgel, Mendonça, Cipolotti, Dos Santos, & Cuevas, 2010).

Νεφρολογικές επιπλοκές/Δρεπανοκυτταρική νεφροπάθεια

Οι βλάβες του ουροποιητικού συστήματος, αποτελούν την πιο συχνή χρόνια επιπλοκή της ΔΝ. Παρατηρείται υποξία στη μυελώδη μοίρα του νεφρού, χαμηλό pH και υπέρπυκνο περιβάλλον, συνθήκες οι οποίες ευνοούν τη δρεπάνωση των ερυθρών με αποτέλεσμα την απόφραξη των μικρών αγγείων. Επίσης, έχει παρατηρηθεί υπερδιήθηση, δηλαδή αύξηση του ρυθμού σπειραματικής διήθησης (GFR) >140 mL/min/1.73 m² στο 71% των πασχόντων, κάτι που αποτελεί την πρώτη ένδειξη νεφρικής βλάβης στους πάσχοντες με ΔΝ, ενώ μικροαλβουμινουρία στο 37% των πασχόντων. Σε κλινικό επίπεδο, αυτό εκδηλώνεται με υποσθενουρία (ειδικό βάρος κάτω 1010) από τον πρώτο χρόνο της ζωής, ενοούρηση και νυκτουρία, ενώ στη συνέχεια εμφανίζεται μικροαλβουμινουρία και τελικά πρωτεϊνουρία/ νεφρωσικό σύνδρομο και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια στο ένα τέταρτο των ενηλίκων. Οι αναστολές του μετατρεπτικού ενζύμου και ίσως η υδροξυκαρβαμίδη,

σύμφωνα με κάποιες μελέτες, μπορεί να επιβραδύνουν την εξέλιξη προς νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου (Sharpe, & Thein, 2011; Aygun, Mortier, Smeltzer, Shulkin, Hankins, & Ware, 2013), ενώ η παρατηρούμενη αιματοουρία οφείλεται συνήθως σε νέκρωση των νεφρικών θηλών.

Πριαπισμός

Η εμφάνιση πριαπισμού, χρήζει άμεσης αντιμετώπισης εξαιτίας του μεγάλου κινδύνου δευτεροπαθούς ανικανότητας που μπορεί να προκαλέσει. Η πρόληψη του επικεντρώνεται στη αποφυγή της υπεργλοιοτότητας, με την εφαρμογή θεραπευτικών αφαιμάξεων σε περίπτωση ανόδου του αιματοκρίτη (Βαλλας, et al., 2012; Kato, 2012)

Δερματολογικές επιπλοκές/άτονα έλκη

Τα άτονα έλκη, συνήθως επουλώνονται με αργούς ρυθμούς και συχνά υποτροπιάζουν. Πέρα από την τοπική θεραπεία, είναι δυνατόν -για περιορισμένο χρονικό διάστημα- να πραγματοποιηθούν αφαιμαξομεταγγίσεις, με σκοπό να επιταχυνθεί η επούλωση. Φαίνεται ότι η εφαρμογή βουτυρικής αργινίνης έχει καλά αποτελέσματα (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου

Η άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου, φαίνεται να είναι λιγότερο συχνή σε ασθενείς που βρίσκονται σε μακροχρόνια αγωγή με υδροξυκαρβαμίδη. Ο προληπτικός έλεγχος (screening) με MRI, επιτρέπει μια πιο συντηρητική χειρουργική αντιμετώπιση έτσι ώστε να επιβραδυνθεί ή και να αποτραπεί ανάγκη για αρθροπλαστική ισχίου (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Επιπλοκές σχετιζόμενες με μετάγγιση

Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την μετάγγιση, είναι η ευαισθητοποίηση σε αντιγόνα ερυθρών αιμοσφαιρίων και η αιμοσιδήρωση η οποία οφείλεται στις πολλαπλές μεταγγίσεις. Η αιμοσιδήρωση, διαπιστώνεται με βιοψία ή MRI ήπατος και αντιμετωπίζεται με τη χορήγηση θεραπείας αποσιδήρωσης (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

2.3.7. Διάγνωση

Η διάγνωση της ΔΝ, βασίζεται αρχικά στην κλινική εικόνα και στο ατομικό οικογενειακό αναμνηστικό, αλλά επιβεβαιώνεται με την κλινική εξέταση και τον

εργαστηριακό έλεγχο. Έχει πολύ μεγάλη σημασία για την εργαστηριακή διάγνωση, η γνώση της συχνότητας εμφάνισης της ΔΝ στον πληθυσμό, καθώς και η ετερογένεια των γενετικών ατελειών της σχέσης γονοτύπου/φαινοτύπου. Η μεθοδολογία της εργαστηριακής διερεύνησης της ΔΝ, είναι αυτή που εφαρμόζεται για τη διερεύνηση των αιμοσφαιρινοπαθειών και περιλαμβάνει:

- ❖ τον αιματολογικό έλεγχο
- ❖ τη βιοχημική μελέτη της αιμοσφαιρίνης
- ❖ τον ποσοτικό προσδιορισμό της HbA₂ και της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF)
- ❖ τη δοκιμασία δρεπάνωσης
- ❖ τον έλεγχο ερυθροκυτταρικών εγκλείστων και
- ❖ την ωσμωτική αντίσταση των ερυθροκυττάρων

Στον προγεννητικό έλεγχο, χρησιμοποιούνται οι μοριακές τεχνικές, κυρίως για την διερεύνηση των δρεπανοκυτταρικών συνδρόμων, ενώ η προγεννητική διάγνωση είναι εφικτή από την 8^η εβδομάδα με λήψη δείγματος από τις χοριακές λάχνες (Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013).

Στην Ελλάδα, υπάρχουν ειδικά κέντρα προγεννητικού ελέγχου, στα οποία θα πρέπει να κατευθύνονται οι ενδιαφερόμενοι (Βρεττού, Traeger-Συνοδινού, & Καναβάκης, 2011).

Όσον αφορά στην **περιγεννητική διάγνωση**, στην Ελλάδα δεν έχει καθιερωθεί ακόμη ο μαζικός έλεγχος ρουτίνας των νεογνών (screening) για τη ΔΝ (Thogmartin, Wilson, Palma, Ignacio, Shuman, & Flannagan, 2011). Πάντως νεογνά γονέων με ΔΝ και ατόμων που ανήκουν σε πληθυσμιακές ομάδες με υψηλό επιπολασμό της ΔΝ είναι απαραίτητο να εξετάζονται, για να διαπιστωθεί εάν πάσχουν από τη νόσο. Σε κάθε περίπτωση όμως, το βρέφος επανεξετάζεται σε ηλικία 1-2 μηνών και οι γονείς ενημερώνονται αναλόγως.

2.3.8. Θεραπευτική Αντιμετώπιση

Λόγω της ποικιλίας των παθολογικών καταστάσεων που σχετίζονται με τη ΔΝ, οι πάσχοντες θα πρέπει να παρακολουθούνται από υπηρεσίες υγείας που έχουν εμπειρία στο χειρισμό της νόσου και παράλληλα είναι επανδρωμένες με εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό. Όσον αφορά τα γενικά μέτρα αντιμετώπισης της νόσου, σε αυτά περιλαμβάνονται η καλή ενυδάτωση ή αποφυγή αφυδάτωσης, ανάλογα με την κλινική εικόνα του πάσχοντα, χορήγηση συχνών μεταγγίσεων για τη διατήρηση ικανοποιητικής

τιμής αιμοσφαιρίνης έως 12g/dL και χαμηλού ποσοστού HbS, πρόληψη, όπως και έγκαιρη και στοχευμένη καταπολέμηση των λοιμώξεων, χορήγηση αναλγησίας και αντιφλεγμονώδους θεραπείας για την αντιμετώπιση των επώδυνων κρίσεων (Bartolucci, & Galacteros, 2012). Ωστόσο, η σημαντικότερη πρόοδος είναι η ένταξη της υδροξυκαρβαμίδης (υδροξουρία) στη θεραπεία των πασχόντων με ΔN.

Οι πάσχοντες με ΔN, είναι απαραίτητο να έχουν κοινωνική υποστήριξη, καθώς και εύκολη πρόσβαση στις μονάδες νοσηλείας που είναι εξειδικευμένες για τη ΔN και τις άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες, ώστε να έχουν τακτική ιατρική παρακολούθηση από ειδικούς ιατρούς (π.χ. παιδίατρο, παθολόγο και αιματολόγο), (Πάγκαλης, 2008). Ειδικά, για το κομμάτι των μεταγγίσεων που αφορά και τον πληθυσμό της παρούσας μελέτης, θα πρέπει να αναφερθεί ότι η απλή μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών αιμοσφαιρίων πραγματοποιείται, τόσο για την αντιμετώπιση της βαριάς αναιμίας, (αιμοσφαιρίνη <4g/dl, η οποία συνοδεύει την επιδείνωση της αιμόλυσης ή την εμφάνιση της απλαστικής κρίσης), όσο και για τη μείωση των κυκλοφορούντων δρεπανοκυττάρων, (πχ σε αγγειοαποφρακτικά φαινόμενα ή προεγχειρητικά) (Πάγκαλης, 2008). Όπως δε αναφέρεται και παραπάνω, απλή μετάγγιση προτείνεται σε οξύ νευρολογικό επεισόδιο, οξύ θωρακικό επεισόδιο, οξεία πολυοργανική ανεπάρκεια, σπληνικό εγκλωβισμό, πριαπισμό, υποτροπιάζουσες κρίσεις (Weatherall, 2001, Πάγκαλης, 2008; Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013)

Η αφαιμαξομετάγγιση αποτελεί μια πολύ χρήσιμη τεχνική που χρησιμοποιείται λιγότερο, η οποία όμως είναι δυνατόν να ωφελήσει ασθενείς με σοβαρά αγγειοαποφρακτικά επεισόδια, όπως, εγκεφαλικό επεισόδιο, θωρακικό σύνδρομο, θρόμβωση μεσεντερίου, πριαπισμό και επιπλέον σε επείγουσες καταστάσεις (Weatherall, 2001, Πάγκαλης, 2008; Μεγαλακάκη, & Σταμούλη, 2013). Η αφαιμαξομετάγγιση, μπορεί να περιορίσει τη δραματική αύξηση του ενδοαγγειακού όγκου, σε σχέση με την απλή μετάγγιση και είναι χρήσιμη σε ασθενείς με καρδιαγγειακή νόσο, ενώ φαίνεται να ενισχύει τη σταθερότητα των επιπέδων του σιδήρου. Ταυτόχρονα, έχει αποδειχθεί ιδιαίτερα αποτελεσματική σε πάσχοντες με ΔN κατά τη διάρκεια απλών χειρουργικών επεμβάσεων σε σχέση με αυτούς που δεν μεταγγίστηκαν καθόλου, καθώς μειώνει τον κίνδυνο μετεγχειρητικών επιπλοκών (Swerddlow, 2006).

Ασφαλή κρίνονται τα όρια στους πάσχοντες με ΔN, όταν η HbS κυμαίνεται σε επίπεδα <30% ή τα δρεπανοκύτταρα στο περιφερικό αίμα να είναι <30% (Weatherall, 2001). Πριν την μετάγγιση, κατά τη διασταύρωση των μονάδων αίματος, πρέπει των να γίνει πλήρης έλεγχος του φαινοτύπου των ερυθρών του δέκτη, προς αποφυγή αλλοανοσοποίησης (Πάγκαλης, 2008). Τέλος, σε μεταγγιζόμενους ασθενείς πρέπει να

ληφθεί υπόψη η υπερφόρτωση με σίδηρο καθώς και η πιθανή ανάγκη χορήγησης θεραπειάς με χηλικούς παράγοντες, όταν τα επίπεδα της φερριτίνης ξεπερνούν τα 2000 mg/ml (Πάγκαλης, 2008).

Άλλες θεραπευτικές προσεγγίσεις - Διέγερση της παραγωγής της HbF

Η αύξηση του επιπέδου της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια, μπορεί να ελαττώσει τη βαρύτητα της νόσου.. Επιπλέον σε μελέτες που πραγματοποιήθηκαν τη δεκαετία 2000-2010, με τη χορήγηση υδροξυουρίας φάνηκε ότι αυξάνεται ο χρόνος επιβίωσης και μειώνεται η θνησιμότητα των πασχόντων (Steinberg et al, 2003, Voskaridou et al, 2008). Στο παρελθόν, η υδροξυουρία είχε χρησιμοποιηθεί σαν παράγοντας χημειοθεραπείας και υπάρχει κάποια ανησυχία ότι η μακροχρόνια χρήση της μπορεί να είναι επιβλαβής, όμως ο κίνδυνος αυτός έχει αποδειχθεί ότι είναι μικρός, ενώ πιθανόν τα οφέλη της να υπερτερούν των κινδύνων. (<http://www.news-medical.net/health/Sickle-Cell-Disease-Treatment.aspx>). Σημαντικό, είναι οι πάσχοντες σε θεραπεία υδροξυουρίας που βρίσκονται στην αναπαραγωγική φάση της ζωής τους, είτε να λαμβάνουν αντισυλληπτικά σκευάσματα, είτε να διακόπτουν την χορήγηση υδροξυουρίας κατά τη διάρκεια προσπάθειας τεκνοποίησης.

Καθώς δεν υπάρχουν ασφαλή φάρμακα και συχνά υπάρχουν ανεπιθύμητες αντιδράσεις, ιδιαίτερα σε έναν αντινεοπλασματικό παράγοντα, θα πρέπει πριν την χορήγηση του να λαμβάνονται υπόψη και να αξιολογούνται από τον θεράποντα ιατρό, όλοι οι παράμετροι της νόσου και της κατάστασης του ασθενούς.

Νεότερες θεραπείες

Αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων

Οι προσπάθειες θεραπευτικής αντιμετώπισης με μεταμόσχευση μυελού των οστών, έδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα (Rombos et al, 2002), όμως η μεταμόσχευση μυελού δεν είναι εφαρμόσιμη σε όλους τους ασθενείς, αφενός επειδή μπορεί να μην βρεθεί συμβατός δότης, αφετέρου επειδή πρέπει να συνεκτιμηθεί η περιμεταμοσχευτική θνητότητα, σε σχέση με το γεγονός ότι η πρόγνωση της νόσου έχει βελτιωθεί με την κατάλληλη αγωγή (Πάγκαλης, 2008). Προς το παρόν, η αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, αποτελεί το μόνο τρόπο ριζικής θεραπείας της ΔN και όταν εφαρμόζεται σε επιλεγμένες περιπτώσεις έχει πολύ καλά αποτελέσματα. Ένδειξη έχουν πάσχοντες ηλικίας κάτω των 16 ετών με επικείμενη βλάβη οργάνου, όπως ο εγκέφαλος, οι πνεύμονες, οι νεφροί και οι οφθαλμοί ή άτομα με υψηλές ανάγκες σε

μεταγγίσεις. Ως δότες, καταλληλότεροι θεωρούνται οι συγγενείς συμβατοί δότες, αλλά έχουν χρησιμοποιηθεί μοσχεύματα και από άλλες πηγές με εξ ίσου καλά αποτελέσματα (Shenoy, 2011; Hsieh, Fitzhugh, & Tisdale, 2011; Matthes-Martin, Lawitschka, Fritsch, Lion, Grimm, Breue, et al , 2013). Ωστόσο, λόγω της σχετικά υψηλής θνησιμότητας και των απώτερων επιπλοκών της μεταμόσχευσης, πρέπει να γίνεται προσεκτική επιλογή των υποψηφίων για μεταμόσχευση πασχόντων.

Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία παρέχει τη δυνατότητα οριστικής θεραπείας χωρίς να ενέχει τους κινδύνους της μεταμόσχευσης του μυελού. Ωστόσο, υπάρχουν ακόμη σημαντικά προβλήματα τα οποία θα πρέπει να ξεπεραστούν και μάλλον θα απαιτηθούν αρκετά χρόνια πριν την καθιέρωση της εφαρμογής της γονιδιακής θεραπείας.

Σε θεωρητικό επίπεδο, η εισαγωγή ενός γονιδίου που θα περιόριζε την HbS στο 70-80% θα είχε πολύ καλά κλινικά αποτελέσματα. Προς το παρόν όμως, η γονιδιακή θεραπεία είναι στα πρώτα της βήματα, καθώς έχουν γίνει ικανοποιητικές προσπάθειες σε μοντέλα ποντικών, όμως η εφαρμογή στον άνθρωπο έχει ακόμα αρκετές –και συχνά απροσδόκητες– δυσχέρειες. Γεγονός είναι, ότι μέχρι σήμερα αναφέρεται ένας ασθενής με θαλασσαιμία, στον οποίον εφαρμόστηκε η γονιδιακή θεραπεία με επιτυχία (Payen, & Leboulch, 2012; Dong, Rivella, & Breda, 2013).

2..4. Θαλασσαιμίες

Ο όρος «θαλασσαιμία», αναφέρεται σε μια ομάδα ασθενειών του αίματος που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ή απουσία σύνθεσης φυσιολογικών αλύσων σφαιρίνης. Σύμφωνα με την αλυσίδα της οποίας η σύνθεση είναι ελλιπής, οι θαλασσαιμίες ονομάζονται α-, β-, γ-, δ-, δβ-, ή εγδβ-θαλασσαιμίες (Virprakasit & Origa, 2014). Ο όρος αυτός περιλαμβάνει όλες τις διαταραχές της θαλασσαιμικής σύνθεσης της Hb. Οι διαταραχές αυτές, αποτελούν αυτοσωματικές υπολειπόμενες καταστάσεις, ενώ οι α- και β-θαλασσαιμία που προκύπτουν από τη μείωση ενός από τους δύο τύπους πολυπεπτιδικών αλυσίδων (α ή β) που σχηματίζουν το φυσιολογικό μόριο ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης (HbA, α2β2) έχουν τη μεγαλύτερη κλινική σημασία (Musallam, Cappellini, & Taher, 2008).

Οι φορείς της ετερόζυγης θαλασσαιμίας, δεν είναι εντελώς υγιείς, έχουν πάντα συμπτώματα που απαιτούν διάκριση από την ήπια, ανθεκτική στο σίδηρο, μικροκυτταρική υποχρωμική αναιμία. Οι ομοζυγωτικές κύριες μορφές της θαλασσαιμίας συνοδεύονται από σοβαρές, υποχρωμικές αιμολυτικές αναιμίες και σύνθετες ασθένειες (Kohne, 2011).

Οι κληρονομικές διαταραχές της αιμοσφαιρίνης, υπάρχουν κυρίως στις χώρες της τροπικής ζώνης που εκτείνεται από την υποσαχάρια Αφρική, μέσω της Μεσογείου και της Μέσης Ανατολής έως τη Νότια και Νοτιοανατολική Ασία (Weatherall, 2010). Αυτό οφείλεται κατά κύριο λόγο, στην υψηλή συχνότητα των γάμων μεταξύ συγγενών σε αυτές τις περιοχές, καθώς και στην προσδοκώμενη αντίσταση των φορέων σε σοβαρές μορφές ελονοσίας, σε περιοχές όπου η μόλυνση υπήρχε ή εξακολουθεί να επικρατεί (Weatherall, 2010) (Weatherall, 2008). Οι βελτιώσεις στα πρότυπα δημόσιας υγείας στις περιοχές αυτές, συνέβαλαν στη βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών που πάσχουν. Ωστόσο, η συνεχιζόμενη μετανάστευση έχει διευρύνει σημαντικά την εμβέλεια αυτών των ασθενειών σε μεγάλες πόλεις στην Ευρώπη και τη Βόρεια Αμερική που έχουν γίνει πύλη εισόδου μεταναστών (Weatherall, 2010).

Τα δεδομένα σχετικά με την παγκόσμια επιδημιολογία των θαλασσαιμιών, ιδιαίτερα αυτών που δεν είναι μεταγγισιοεξαρτώμενες, είναι λιγοστά (Weatherall, 2012). Περίπου 68.000 παιδιά γεννιούνται με διάφορα σύνδρομα θαλασσαιμίας κάθε χρόνο (Weatherall, 2010) (Christianson, Howson, & Modell, 2006) (Modell & Darlison, 2008).

Η β-θαλασσαιμία, είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη με 80 έως 90 εκατομμύρια άτομα να αναφέρεται ότι είναι φορείς σε όλο τον κόσμο (1,5% του παγκόσμιου πληθυσμού). Περίπου οι μισοί από αυτούς τους φορείς, προέρχονται από τη Νοτιοανατολική Ασία (Colah, Gorakshakar, & Nadkarni, 2010). Περίπου 23.000 παιδιά γεννιούνται κάθε χρόνο με μεταγγισιοεξαρτώμενη μείζονα β-θαλασσαιμία, ενώ ένας μικρότερος αριθμός ασθενών έχει τον τύπο που δεν εξαρτάται από την μετάγγιση της ενδιάμεσης β-θαλασσαιμίας (Weatherall, Clegg, Higgs, & Wood, 2001) (Weatherall, 2010) (Modell & Darlison, 2008). Ανεξάρτητα από αυτό, η μορφή αυτή έχει σχετικά χαμηλό και ποικίλο επιπολασμό σε κάθε πληθυσμό με υψηλή συχνότητα φορέων β-θαλασσαιμίας και είναι ιδιαίτερα συχνή σε τμήματα της Ανατολικής Μεσογείου και της Αφρικής όπου κυριαρχούν τα ήπια αλληλία β-θαλασσαιμίας (Weatherall, Clegg, Higgs, & Wood, 2001).

Ο υψηλότερος επιπολασμός της δομικά παραλλαγμένης αιμοσφαιρίνης E, παρατηρείται σε όλη την Ινδία, το Μπαγκλαντές, την Ταϊλάνδη, το Λάος και την Καμπότζη, όπου οι συχνότητες των φορέων μπορούν να φθάσουν το 80% (Weatherall, 2005) (Weatherall, 2001) καθώς και στις περιοχές της Κίνας, της Μαλαισίας, της Ινδονησίας και της Σρι Λάνκα (Weatherall, 2010) (Olivieri, Pakbaz, & Vichinsky, HbE/beta-thalassemia: basis of marked clinical diversity, 2010). Η αιμοσφαιρίνη E / β-θαλασσαιμία, επηρεάζει σήμερα περίπου 1.000.000 άτομα παγκοσμίως (Olivieri, Pakbaz, & Vichinsky, 2011). Στη Βόρεια Αμερική, έχει γίνει η πιο συνηθισμένη μορφή β-θαλασσαιμίας που εντοπίστηκε σε πολλά

προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου νεογέννητων (Lorey, et al., 2001). Στην Καλιφόρνια, 1 στις 4 γεννήσεις από άτομα που προέρχονται από την Καμπότζη και 1 στους 9 τοκετούς από άτομα που προέρχονται από την Ταϊλάνδη είναι φορείς της αιμοσφαιρίνης E , ενώ περισσότερα από 19.000 παιδιά γεννιούνται κάθε χρόνο με αιμοσφαιρίνη E / β-θαλασσαιμία (Weatherall, 2010) (Modell & Darlison, 2008).

Η α-θαλασσαιμία, είναι η συνηθέστερη κληρονομική διαταραχή της αιμοσφαιρίνης, με περίπου το 5% του παγκόσμιου πληθυσμού να είναι φορείς και περίπου 1.000.000 ασθενείς να επηρεάζονται από τα διάφορα σύνδρομα α-θαλασσαιμίας παγκοσμίως (Cohen, Galanello, Pennell, Cunningham, & Vichinsky, 2004) (Vichinsky, 2010). Παρουσιάζεται με ιδιαίτερα υψηλή συχνότητα σε πληθυσμούς από την υποσαχάρια Αφρική, στην ινδική υπο-ήπειρο και την Ανατολική και Νοτιοανατολική Ασία (Weatherall, Clegg, Higgs, & Wood, 2001) και την Κίνα, με το 40% του πληθυσμού να είναι φορείς και λιγότερο συχνά στην Ινδία, την περιοχή του Κόλπου, τη Μέση Ανατολή, την Ελλάδα, την Ιταλία και τη Βόρεια Ευρώπη. Στη Νοτιοανατολική Ασία, η συχνότητα είναι τόσο υψηλή που προκαλεί σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας, εξαιτίας του αυξημένου αριθμού των ασθενών με σοβαρή νόσο Hb H (Viprakasit & Origa, 2014).

Οι πρόσφατες παγκόσμιες μετακινήσεις πληθυσμών, έχουν οδηγήσει επίσης σε αυξανόμενες επιπτώσεις και σε άλλες περιοχές του κόσμου, όπως η Βόρεια Ευρώπη και η Βόρεια Αμερική, που προηγουμένως ήταν σχετικά ανεπηρέαστες από αυτή την κατάσταση (Harteveld & Higgs, 2010). Ο ετήσιος αριθμός των γεννήσεων, για τις μη μεταγγισιοεξαρτώμενες μορφές της α-θαλασσαιμίας, της ενδιάμεσης α-θαλασσαιμίας ή της αιμοσφαιρίνης H είναι περίπου 10.000 (Weatherall, 2010) (Modell & Darlison, 2008). Ωστόσο, αυτοί οι αριθμοί μπορεί να μην είναι ακριβείς και να υποεκτιμώνται, καθώς υπάρχουν περιορισμένες μελέτες γενετικής επιδημιολογίας για τα σύνδρομα α-θαλασσαιμίας σε διάφορα μέρη του κόσμου, ιδιαίτερα στην Άπω Ανατολή.

2. 4.1. β-θαλασσαιμία ή β-Μεσογειακή αναιμία

Η β- Μεσογειακή αναιμία, αναγνωρίστηκε αρχικά ως ξεχωριστή οντότητα, ανεξάρτητα από εργαζόμενους στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ιταλία το 1925. Έλαβε το όνομά της από τις ελληνικές ρίζες που σημαίνουν, «θάλασσα» και «αίμα», με την εσφαλμένη πεποίθηση ότι περιοριζόταν σε άτομα με Μεσογειακή καταγωγή. Σήμερα, η β θαλασσαιμία ή όπως αλλιώς ονομάζεται Μεσογειακή αναιμία (β-Μ.Α.), αποτελεί σημαντικό πρόβλημα σε όλο τον κόσμο και όχι μόνο στις χώρες όπου πρωτοδιαγνώσθηκε, δηλ. γύρω από την Μεσόγειο, την Μέση Ανατολή, τον Καύκασο και την Ινδία. Πρόσφατα

στοιχεία δείχνουν ότι 94 εκατομμύρια άνθρωποι είναι φορείς β Μεσογειακής Αναιμίας και ότι 127.000 παιδιά γεννιούνται κάθε χρόνο με σοβαρή μείζονα μορφή της νόσου (Kirbi, 2011). Υψηλότερες συχνότητες ετεροζυγωτίας (φορείας) β-θαλασσαιμίας αναφέρονται στις Μαλδίβες (18%), την Κύπρο (14%), τη Σαρδηνία (10,3%) και τη Νοτιοανατολική Ασία (3-5%) (Virakasit & Origa, 2014).

Στην Ευρώπη αντίστοιχα, η ετήσια επίπτωση συμπτωματικών πασχόντων, είναι 1/10000 κατοίκους ενώ οι υψηλότερες συχνότητες ετεροζυγωτίας (φορείας), καταγράφονται όπως φαίνεται και στην ανωτέρω παράγραφο, στην Κύπρο (14%) και στη Σαρδηνία (10,3%) (Virakasit & Origa, 2014). Στην Ελλάδα, σύμφωνα με τα πιο πρόσφατα στοιχεία που δημοσιεύθηκαν μετά τη δημιουργία του μητρώου θαλασσαιμικών ασθενών, συνολικά 4.506 ασθενείς είναι εγγεγραμμένοι σε όλη τη χώρα, ενώ ο αριθμός των προσβεβλημένων νεογνών μειώθηκε σημαντικά τα τελευταία 3 χρόνια (Voskaridou, Ladis, Kattamis, Hassaropoulou, Economou, Kourakli, et al., 2012)

Μεγάλη εξάπλωση έχουν λάβει επίσης, οι θαλασσαιμίες και ειδικά η β-ΜΑ και σε χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες, ο Καναδάς, η Αυστραλία, η Νότιος Αφρική, το Ηνωμένο Βασίλειο και η Γαλλία, καθώς και στις χώρες αυτές υπήρξε ένα μεταναστευτικό κύμα πριν από έναν αιώνα με αποτέλεσμα οι μεγάλες εθνικές μειονοτικές ομάδες να μπαίνουν πλέον στην τέταρτη ή ακόμη και πέμπτη γενιά (Kirbi, 2011). Το έντονο μεταναστευτικό κύμα των τελευταίων ετών, οδήγησε σε αύξηση των ποσοστών και σε χώρες στη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη, όπου ο επιπολασμός των αιμοσφαιρινοπαθειών στον αυτόχθονα πληθυσμό ήταν πολύ χαμηλός, για παράδειγμα στη Γερμανία, στην Ολλανδία και στο Βέλγιο, αλλά και στη Σκανδιναβία (Kohne & Kleihauer, 2010). Είναι πολύ πιθανό, οι αιμοσφαιρινοπάθειες να καταστούν η κυριότερη υπολειπόμενη διαταραχή στην περιοχή, δημιουργώντας ένα σοβαρό πρόβλημα δημόσιας υγείας (Kulozik, 2010).

2.4.2. Παθογένεια Της β-Μεσογειακής αναιμίας

Ο μοριακός μηχανισμός που δημιουργεί τις β θαλασσαιμίες, περιλαμβάνει την πλήρη αναστολή ή μείωση της απόδοσης των γονιδίων σφαιρίνης που χαρακτηρίζεται ως α-, ή β-, ή γ- κ.ο.κ. ανάλογα με τα γονίδια που αφορά, και ως ετερόζυγη ή ομόζυγη, όταν η βλάβη εντοπίζεται στο ένα ή και τα δύο αλληλικά γονίδια στην περίπτωση των αλύσεων της ομάδας β, ή στο ένα ή περισσότερα γονίδια της ομάδας α. Όλες οι παραπάνω περιπτώσεις εντάσσονται στο κεφάλαιο “Μεσογειακή Αναιμία”, που προοδευτικά υποκαθίσταται με τον όρο “θαλασσαιμία” που τείνει να επιβληθεί διεθνώς (Loukopoulos, 2011). Έτσι η β-θαλασσαιμία περιλαμβάνει τρεις κύριες μορφές:

- την μείζονα ή μείζων Θαλασσαιμία (Thalassaemia Major) ή BT major, που αναφερόταν παλαιότερα ως "Αναιμία του Cooley" και ως "Μεσογειακή αναιμία",
- την ενδιάμεση θαλασσαιμία (Thalassaemia Intermedia) (intermedia ; BTI) και
- την ελάσσονα θαλασσαιμία ή Ελάσσων(Thalassaemia Minor) ή BT-minor, BT trait που ονομάζεται επίσης "φορέας β-θαλασσαιμίας", ή ετεροζυγωτική β-θαλασσαιμία".

Άλλες μορφές περιλαμβάνουν την BT, που συνδυάζεται με άλλες διαταραχές της Hb (HbE - β-MA) που οδηγεί σε BTI, ή λιγότερο συχνά, BTmajor, HbC - β-μεσογειακή αναιμία, δέλτα-β-θαλασσαιμία και κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής Hb που οδηγεί σε μη-σταθερές εκδηλώσεις τύπου BTI; δείτε αυτούς τους όρους). Έχουν επίσης περιγραφεί σπάνιες, αυτοσωματικές επικρατείς μορφές (επικρατής β-μεσογειακή αναιμία). Στην BT-major, η HbA απουσιάζει ή είναι σημαντικά μειωμένη και κυριαρχεί η HbF. Στην BT-minor, τα επίπεδα της HbA2 είναι αυξημένα και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης HB- A είναι συνήθως φυσιολογικά έως χαμηλά, με μικροκυτταρικό και υποχρωμικό προφίλ. Η Κληρονομικότητα της νόσου είναι αυτοσωματική υπολειπόμενη και έχουν ταυτοποιηθεί περίπου 200 μεταλλάξεις (B0 ή B +) (Taher, 2011).

Το βασικό μειονέκτημα στη β-θαλασσαιμία,- είναι η μείωση στην παραγωγή ή η παντελής έλλειψη της παραγωγής των β αλύσων με αποτέλεσμα τη συσσώρευση αδέσμευτων α-αλύσων. Οι άμεσες συνέπειες, είναι μια καθαρή μείωση της παραγωγής αιμοσφαιρίνης και μια ανισορροπία της σύνθεσης της αλύσου της σφαιρίνης. Το πρώτο συμβαίνει κυρίως στους φορείς της νόσου, οδηγώντας σε μείωση της μέσης αιμοσφαιρίνης και του μέσου κυτταρικού όγκου και έχει μικρή κλινική σημασία, ενώ το δεύτερο έχει δραματικές επιδράσεις στους προδρόμους των ερυθροκυττάρων, καταλήγοντας τελικά σε εκτεταμένη πρόωρη καταστροφή τους στο μυελό των οστών και στις εξωμυελικές θέσεις. Αυτή η διαδικασία, αναφέρεται ως "αναποτελεσματική ερυθροποίηση" και αποτελεί το σήμα κατατεθέν της β-θαλασσαιμίας (Virakasit & Origa, 2014).

Αυτό συμβαίνει, καθώς η συσσώρευση των αδέσμευτων α-αλύσεων στο ερυθροκύτταρο, δημιουργεί ερυθροκυτταρικά έγκλειστα με αποτέλεσμα τα ερυθρά αιμοσφαίρια να καταστρέφονται πρόωρα από τον σπλήνα και να αιμολύονται ευκολότερα. Παράλληλα, η αναιμία διεγείρει την ερυθροβλαστική δραστηριότητα του μυελού των οστών με αποτέλεσμα να αυξάνεται σε μάζα προκαλώντας έτσι σκελετικές παραμορφώσεις όσο η ερυθροποίηση παραμένει «μη αποδοτική». Ταυτόχρονα, το ήπαρ και ο σπλήνας αναλαμβάνουν και αυτά ερυθροποιητική δραστηριότητα με τελικό αποτέλεσμα να

δημιουργείται ηπατοσπληνομεγαλία. Πέρα από αυτό, η αναιμία δημιουργεί το ερέθισμα της αυξημένης γαστρεντερικής απορρόφησης σιδήρου (Taher, 2011).

Όταν στον πάσχοντα, υπάρχει συγκληρονόμηση δύο ελαττωματικών β-γονιδίων τότε εμφανίζεται ένα ευρύ φάσμα κλινικών καταστάσεων με κυρίαρχη την ανάγκη τακτικών μεταγγίσεων (σε πάσχοντες με μείζονα θαλασσαιμία) μέχρι εκδήλωση ήπιας ή μέτριας αναιμίας (σε πάσχοντες με ενδιάμεση θαλασσαιμία). Η βαρύτητα των κλινικών εκδηλώσεων, έχει συσχετισθεί με συγκεκριμένους τύπους μεταλλάξεων, χωρίς αυτό να ισχύει σε κάθε περίπτωση, ενώ έχουν αναφερθεί περισσότερες από 200 θαλασσαιμικές μεταλλάξεις. Αντίθετα, στους ετερόζυγους φορείς β-θαλασσαιμίας (όπου υπάρχει ένα ελαττωματικό αλληλίο) εμφανίζεται χαμηλή μέση τιμή αιμοσφαιρίνης ανά κύτταρο (MCH), χαμηλός μέσος όγκος ερυθρών (MCV), με ήπιες μορφολογικές μεταβολές στα ερυθροκύτταρα τους και αυξημένα επίπεδα HbA2 και χαμηλό βιοσυνθετικό λόγο β/α των αλύσων σφαιρίνης, χωρίς όμως σημαντική κλινική έκφραση, καθώς η δραστηριότητα του φυσιολογικού β-γονιδίου στο αντίστοιχο αλληλίο έρχεται και αντισταθμίζει το έλλειμμα (Viprakasit & Origa, 2014).

2.4.3. Κλινική εικόνα της β-μεσογειακής αναιμίας

Ανάλογα με τη μορφή της β- θαλασσαιμίας, είναι και η κλινική εικόνα της νόσου. Έτσι, στην ελάσσονα θαλασσαιμία (BT-minor, BT trait) που είναι η ετερόζυγη μορφή, είναι συνήθως ασυμπτωματική. Η μείζων θαλασσαιμία (μεσογειακή αναιμία, αναιμία Cooley; BT-major) που είναι η ομόζυγη μορφή, συνδυάζει σπληνομεγαλία και μικροκυτταρική, υποχρωμική αναιμία που οφείλεται σε δυσερυθροποίηση και αιμόλυση. Η έναρξη των συμπτωμάτων παρατηρείται συνήθως στους 6-24 μήνες ζωής. Η σοβαρή αναιμία, απαιτεί συστηματικές μεταγγίσεις αίματος για τη διατήρηση των επιπέδων Hb πάνω από 90-100 gr/dL και για να καταστεί δυνατή η φυσιολογική δραστηριότητα του πάσχοντος. Η μακροχρόνια μετάγγιση συμπτωμένων ερυθρών, προκαλεί αιμοσιδήρωση που επηρεάζει το προσδόκιμο ζωής (κυρίως λόγω καρδιακής συμμετοχής) και προκαλεί σημαντική νοσηρότητα (λόγω της εναπόθεσης σιδήρου στους ενδοκρινείς αδένες και το ήπαρ). Τέλος, στην ενδιάμεση θαλασσαιμία (intermedia; BTI), στην οποία η αναιμία είναι λιγότερο σοβαρή και διαγιγνώσκεται σε μεγαλύτερη ηλικία σε σχέση με τη BT-major, οι ασθενείς (intermedia; BTI) μπορεί να χρειάζονται ή να μην χρειάζονται περιστασιακές μεταγγίσεις. Ο υπερσπληνισμός, η χολολιθίαση, η εξωμυελική αιμοποίηση, οι θρομβωτικές επιπλοκές και η προοδευτική υπερφόρτωση με σίδηρο αποτελούν τις κύριες επιπλοκές της πορείας της BTI (Viprakasit & Origa, 2014).

Η κλινική εικόνα που περιγράφεται στη βιβλιογραφία του ωχρού, ικτερικού πάσχοντος με τις οστικές παραμορφώσεις στα μακρά οστά των κάτω άκρων και τα οστά του κρανίου, την ηπατοσπληνομεγαλία, την καθυστέρηση στην ανάπτυξη και τα άτονα έλκη στα κάτω άκρα δεν υφίσταται πλέον μετά την ευρεία εφαρμογή προγραμματισμένων μεταγγίσεων και αποσιδήρωσης (με στόχο την απομάκρυνση της περίσσειας σιδήρου από τα ζωτικά όργανα του θαλασσαιμικού ασθενή) (Viprakasit & Origa, 2014).

2.4.4. Επιπλοκές στη β μεσογειακή αναιμία

2.4.4.1. Αιμοσιδήρωση

Η αιμοσιδήρωση στη θαλασσαιμία, είναι το αποτέλεσμα της αυξημένης πρόσληψης σιδήρου, είτε εξαιτίας των μεταγγίσεων, είτε λόγω της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το πεπτικό σύστημα. Η κύρια αιτία όμως που οδηγεί στην αιμοσιδήρωση στην μείζονα θαλασσαιμία, είναι οι μεταγγίσεις, ενώ στην ενδιάμεση θαλασσαιμία, την κύρια αιτία αποτελεί η αυξημένη απορρόφηση σιδήρου μιας και στο μεγαλύτερο ποσοστό ασθενών δεν γίνονται τακτικές μεταγγίσεις (Porter & Viprakasit, 2014).

Καθώς ο σίδηρος εναποτίθεται στα διάφορα όργανα του οργανισμού και κυρίως στο ήπαρ, την καρδιά και τους ενδοκρινείς αδένες, δημιουργεί δυσλειτουργία στα όργανα αυτά, αυτή δε η περίσσεια σιδήρου είναι τοξική, ενώ ανομοιογενής είναι και η ευαισθησία του κάθε οργάνου στην περίσσεια του σιδήρου που εναποτίθεται στα όργανα αυτά. Το ίδιο διαφέρει και η σειρά με την οποία γίνεται η εναπόθεση, με το ήπαρ να είναι συνήθως το πρώτο όργανο που προσβάλλεται από την αιμοσιδήρωση (Porter & Viprakasit, 2014).

Αυτή η περίσσεια σιδήρου, οδηγεί αρχικά σε σχηματισμό κολλαγόνου και στην συνέχεια σε ίνωση του ήπατος. Έτσι, οι πάσχοντες με βαριά αιμοσιδήρωση στο ήπαρ έχουν αυξημένο κίνδυνο για ίνωση σε σχέση με όσους δεν έχουν ηπατική αιμοσιδήρωση, ενώ η ίνωση, αν ο πάσχων δεν κάνει θεραπεία αποσιδήρωσης, οδηγεί σταδιακά σε κίρρωση του ήπατος, η οποία μπορεί αρχικά να είναι αντιρροπούμενη και χωρίς ιδιαίτερα συμπτώματα, όμως σταδιακά εξελίσσεται σε μη αντιρροπούμενη, κάτι που σημαίνει ηπατική ανεπάρκεια και θάνατο από τις επιπλοκές αυτής. Σε ένα μικρό ποσοστό πασχόντων, μπορεί να αναπτυχθεί ηπατοκυτταρικός καρκίνος λόγω της κίρρωσης και κυρίως αν συνυπάρχει χρόνιας ηπατίτιδα C ή B (Porter & Viprakasit, 2014).

Όσον αφορά στο δεύτερο κύριο όργανο που γίνεται η εναπόθεση σιδήρου την καρδιά (μυοκάρδιο), 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, που εισέρχεται

στα μυοκαρδιακά κύτταρα μέσω των διαύλων ασβεστίου τύπου L. Ο συγκεκριμένος μηχανισμός δεν υπόκειται σε αντιρροπιστικούς μηχανισμούς ελέγχου, ενώ το μυοκαρδιακό κύτταρο στερείται μηχανισμών αποβολής του σιδήρου. Έτσι, ο εισερχόμενος σίδηρος, εναποτίθεται με τη μορφή φερριτίνης, αιμοσιδηρίνης και ελεύθερου σιδήρου. Ο ελεύθερος σίδηρος είναι ιδιαίτερα τοξικός, καθώς οδηγεί στο σχηματισμό δραστικών ριζών οξυγόνου (reactive oxygen species), οι οποίες προκαλούν βλάβες στις κυτταρικές δομές όταν υπερκεράσουν τους αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς του κυττάρου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο να έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη ειδικού τύπου μυοκαρδιοπάθειας (Gujja, Rosing, Tripodi, & Shizukuda, 2010) (Kremastinos, Farmakis, Aessoros, Nahalis, Hamodraka, Tsiapras, et al, 2010). Πέρα όμως 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 σε λοιμώξεις (Farmakis, Tsironi, & Aessoros, 2011).

Έτσι σήμερα, η υπερφόρτωση της καρδιάς με σίδηρο αποτελεί τον κύριο παθογενετικό μηχανισμό καρδιακής βλάβης στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με μείζονα MA. Αντίθετα, στους μη μεταγγιζόμενους ή περιστασιακά μεταγγιζόμενους ασθενείς με ενδιάμεσο MA ή δρεπανοκυτταρική νόσο, η υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω κυρίως της αυξημένης απορρόφησης από το πεπτικό δεν προκαλεί σημαντική επιβάρυνση της καρδιάς, μπορεί να επιβαρύνει όμως το ήπαρ (Aessoros Berdoukas, & Tsironi, 2008)(Farmakis, Tsironi, & Aessoros, 2011).

Η αιμοσιδήρωση στην καρδιά, μπορεί επίσης να προκαλέσει αρρυθμίες που δύναται να επιταχύνουν την πορεία προς την καρδιακή ανεπάρκεια ή να επιβαρύνουν ακόμη περισσότερο μία ήδη υπάρχουσα ανεπάρκεια. Έτσι, οι πάσχοντες που είναι μεταγγισιοεξαρτώμενοι και δεν υποβάλλονται σε θεραπεία αποσιδήρωσης, προβλέπεται ότι σε ένα διάστημα περίπου 10 ετών θα παρουσιάσουν τα πρώτα καρδιολογικά συμπτώματα (Porter & Viprakasit, 2014).

Σημαντική εναπόθεση σιδήρου, έχουμε και στους ενδοκρινείς αδένες και κυρίως στην υπόφυση, ένα πολύ ευαίσθητο ενδοκρινή αδένιο στο κομμάτι της αιμοσιδήρωσης, αφού προσβάλλεται συχνά από μικρή ηλικία οδηγώντας σε υπογοναδισμό (διαταραγμένη σεξουαλική ωρίμανση – ενήβωση, δευτεροπαθής αμηνόρροια, μειωμένη γονιμότητα), ενώ όταν η αιμοσιδήρωση γίνεται στο θυρεοειδή αδένιο, το αποτέλεσμα είναι η εμφάνιση πρωτοπαθούς υποθυρεοειδισμού. Τέλος, το πάγκρεας είναι άλλος ένας αδένιο στον οποίο γίνεται εναπόθεση σιδήρου, η οποία οδηγεί σε διαταραχές του μεταβολισμού της γλυκόζης

και σακχαρώδη διαβήτη, ενώ πιο σπάνια προσβάλλονται και οι παραθυρεοειδείς αδένες, οδηγώντας σε υποπαραθυρεοειδισμό, που εκδηλώνεται με υπασβεστιαϊμία (Porter & Virakasit, 2014).

Για να εκτιμήσουμε το βαθμό αιμοσιδήρωσης, στηρίζομαστε σε ειδικούς δείκτες που εκτιμούν το συνολικό φορτίο σιδήρου του οργανισμού, ενώ είναι πολύ σημαντικό να παρακολουθούμε στην πορεία των ετών τις μεταβολές των τιμών τους. Ο ευρύτερα χρησιμοποιούμενος δείκτης, είναι η **φερριτίνη** ορού, ένας δείκτης που μετράται εύκολα σε όλα τα αιματολογικά εργαστήρια, και αντανακλά τις αποθήκες του οργανισμού σε σίδηρο. Είναι μια πρωτεΐνη οξείας φάσης, που αυξάνεται επίσης σε λοιμώξεις, .

Μια πιο ακριβής μέθοδος προσδιορισμού του φορτίου σιδήρου, είναι η **βιοψία ήπατος**, μια παρεμβατική και σχετικά επώδυνη μέθοδος, με αποτέλεσμα να μην μπορεί να πραγματοποιηθεί ως εξέταση ρουτίνας. Άλλη μια απεικονιστική μέθοδος είναι η **μέθοδος SQUID** που όμως και αυτή απαιτεί ειδικό εξοπλισμό, ο οποίος δεν είναι διαθέσιμος σε ευρεία κλίμακα (Porter & Virakasit, 2014).

Τέλος, η **μαγνητική τομογραφία ήπατος – μυοκαρδίου (MRI)**, είναι μία εξέταση που υπολογίζει με ακρίβεια την αιμοσιδήρωση του ήπατος και της καρδιάς με ειδικό πρόγραμμα που χρησιμοποιεί τις παραμαγνητικές ιδιότητες του σιδήρου, που εκφράζεται σε msec (με την μέθοδο των T2* ακολουθιών), και όσο μεγαλύτερη είναι η τιμή του T2* τόσο μικρότερος είναι ο βαθμός αιμοσιδήρωσης. Υπάρχει αντιστοίχιση των τιμών των msec, με τα mg του σιδήρου και κατά συνέπεια με την βαρύτητα του φορτίου σιδήρου, ενώ πολλές μελέτες έχουν αποδείξει την αξιοπιστία και την προγνωστική της αξία (Porter & Virakasit, 2014). Ενδεικτικά, τιμές T2* μυοκαρδίου < 20 msec θεωρούνται αυξημένης αιμοσιδήρωσης (Cohen, Galanello, Pennell, Cunningham, & Vichinsky, 2004), ενώ για το ήπαρ, τιμές T2* > 6,7 msec αντιστοιχούν σε φυσιολογικά επίπεδα αιμοσιδήρωσης (Wood, Enriquez, Ghugre, Tyzka, Carson, Nelson, & Coates, 2005).

Ολοκληρώνοντας, πρέπει να αναφερθεί πως στην καθημερινή κλινική πράξη, η φερριτίνη ορού είναι πολύ χρήσιμη για τον προσδιορισμό των τάσεων. Μία πτωτική τάση στην φερριτίνη αποτελεί καλή ένδειξη της μείωσης της φόρτισης του σιδήρου στο σώμα, αλλά η απουσία τάσης μείωσης, δεν αποκλείει τη μείωση του φορτίου σιδήρου. Ωστόσο, μια τάση αύξησης της φερριτίνης συνεπάγεται μια αυξανόμενη επιβάρυνση του σιδήρου, που μπορεί επίσης να οφείλεται σε φλεγμονή ή βλάβη ιστών, οπότε πρέπει να χρησιμοποιείται κλινική αξιολόγηση για την ερμηνεία αυτών των τάσεων. Ο έλεγχος της φερριτίνης ορού ως ρουτίνα αποτελεί επίσης ένα χρήσιμο οδηγό για τον κίνδυνο επιπλοκών από αιμοσιδήρωση στις θαλασσαιμίες και πολλές μελέτες έχουν δείξει μια

σχέση μεταξύ του ελέγχου της φερριτίνης ορού και της πρόγνωσης (Borgna-Pignatti, et al., 2004) (Olivieri, et al., 1994).

Άλλες μελέτες, έχουν εντοπίσει σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρδιακής νόσου και θανάτου σε τουλάχιστον δύο τρίτα των περιπτώσεων όπου τα επίπεδα φερριτίνης ορού διατηρήθηκαν κάτω από 2.500 $\mu\text{g} / \text{L}$ (με δεφεροξαμίνη ή DFO), σε μια περίοδο μιας δεκαετίας ή περισσότερο (Olivieri, et al., 1994). Τέλος, παρατηρήσεις με μεγαλύτερους αριθμούς ασθενών, δείχνουν ότι η διατήρηση μιας ακόμη μικρότερης φερριτίνης ορού των 1000 $\mu\text{g} / \text{L}$ μπορεί να σχετίζεται με πρόσθετα κλινικά πλεονεκτήματα (Borgna-Pignatti, et al., 2004).

2.4.4.2. Καρδιολογικές επιπλοκές

Η συσσώρευση του καρδιακού σιδήρου, είναι ο μείζων παράγοντας κινδύνου για την καρδιακή δυσλειτουργία στη θαλασσαιμία. Η συσσώρευση του σιδήρου στην καρδιά, συμβαίνει όταν η καρδιά εκτίθεται σε υψηλά επίπεδα για μεγάλο χρονικό διάστημα, με αποτέλεσμα οι καρδιακές επιπλοκές να συνεχίζουν να αποτελούν μία από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας στη β -M.A και την κύρια αιτία θανάτου στους μεταγγισιοεξαρτώμενους πάσχοντες. Η καρδιακή δυσλειτουργία με τη μορφή της συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας (ΣΚΑ), οι αρρυθμίες και τελικά ο πρώιμος θάνατος αποτελούν στοιχεία της κλινικής πορείας της νόσου (Walker & Wood, 2014).

Η αυξημένη καρδιακή παροχή, προκαλείται από το συνδυασμό της χρόνιας αναμίας με άλλους παράγοντες, ενώ ο σίδηρος στην καρδιά μπορεί να συσσωρευτεί ακόμη και με την παρουσία αρνητικού σιδήρου στο ήπαρ, ή σε εξαιρετικά χαμηλές συγκεντρώσεις σιδήρου ήπατος (<5 mg / g ξηρού βάρους). Η ισορροπία της συγκέντρωσης σιδήρου στην καρδιά, φαίνεται να εξαρτάται από τις ώρες εβδομαδιαίας κάλυψης με θεραπεία αποσιδήρωσης, παρά από τα γραμμάρια ανά εβδομάδα χορηγούμενου φαρμάκου (Ross, 2011). Όταν δεν επιτελείται αποτελεσματική θεραπεία αποσιδήρωσης, πολλοί ασθενείς αναπτύσσουν βλάβη στο μυοκάρδιο λόγω της τοξικότητας του σιδήρου, με αποτέλεσμα την εμφάνιση καρδιακής ανεπάρκειας, καρδιακής αρρυθμίας, ξαφνικού θανάτου ή προοδευτικής ΣΚΑ (Brittenham G. M., 1994).

Όπως γίνεται κατανοητό, είναι αναγκαία η τακτική κλινικοεργαστηριακή εκτίμηση της καρδιολογικής κατάστασης, για την πρώιμη αναγνώριση της καρδιακής νόσου και την άμεση παρέμβαση, καθώς ακόμα και μια σημαντική καρδιακή έκπτωση λόγω αυξημένου φορτίου σιδήρου, μπορεί να είναι ασυμπτωματική ή τα υποκλινικά σημεία να αποδίδονται στην υποκείμενη πάθηση (Walker & Wood, 2014).

Η μυοκαρδιοπάθεια της αριστερής κοιλίας, αποτελεί σήμερα την κύρια καρδιολογική εκδήλωση σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με υπερφόρτωση με σίδηρο και άρα αφορά κυρίως στους ασθενείς με μείζονα MA που δε λαμβάνουν επαρκή αγωγή αποσιδήρωσης. Η νόσος εκδηλώνεται αρχικά συνήθως ως διαστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας (Kremastinos, Tsiapras, Tsetsos, Rentoukas, Vretou, & Toutouzas, 1993).

Η διαταραχή εξελίσσεται προοδευτικά, με διάταση και έκπτωση της συσταλτικότητας της αριστερής κοιλίας στην πλειονότητα των ασθενών, λαμβάνοντας το φαινότυπο της διατατικής μυοκαρδιοπάθειας. Σε ένα μικρό ποσοστό 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. Αυτή η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα υποκλινική και εκδηλώνεται κλινικά με πνευμονική συμφόρηση, ή σε πιο προχωρημένα στάδια εκδηλώνεται με εικόνα πνευμονικής και περιφερικής συμφόρησης. Σημαντικό ρόλο, παίζει η παρουσία εκλυτικών παραγόντων που μπορεί να οδηγήσουν σε 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 (Farmakis, Tsironi, & Aessoros, 2011) (Walker & Wood, 2014).

Αν και ο σίδηρος, είναι η σημαντικότερη αιτία της καρδιακής δυσλειτουργίας, οι ανεπάρκειες του οργανισμού σε καρνιτίνη, θειαμίνη, βιταμίνη D και σεληνίο μπορεί επίσης να επιδεινώσουν την καρδιακή λειτουργία, καθώς αυτά τα θρεπτικά συστατικά είναι συνήθως ανεπαρκή στη θαλασσαιμία (Claster, et al., 2009).

Η θεραπευτική στρατηγική για τη μείωση του κινδύνου καρδιακών επιπλοκών σε ασθενείς με θαλασσαιμία, περιλαμβάνει ορισμένα γενικά μέτρα, που είναι η διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης πριν τη μετάγγιση τουλάχιστον 10 gr/dl μαζί με ειδικές καρδιαγγειακές επεμβάσεις (Rogers, 2018). Έμφαση πρέπει να δίνεται στην ενθάρρυνση της τακτικής θεραπείας αποσιδήρωσης και τη διατήρηση της τιμής CMR T2 > 20 ms. Η παρακολούθηση της καρδιακής λειτουργίας, μπορεί να αποτελέσει χρήσιμο οδηγό για τη συνολική μελλοντική πορεία του πάσχοντος. Η μειωμένη λειτουργία του μυοκαρδίου, μπορεί να απαιτεί ειδική καρδιολογική θεραπεία, αλλά κάνει επίσης έκδηλη την άμεση ανάγκη για πολύ αυστηρότερη τήρηση του πρωτοκόλλου αποσιδήρωσης, ή την έναρξη ενός πιο εντατικού προγράμματος θεραπείας αποσιδήρωσης, προκειμένου να αποφευχθεί μια γρήγορη εξέλιξη σε σοβαρή καρδιακή δυσλειτουργία (Walker & Wood, 2014). Έτσι, το πρωταρχικό μέτρο της θεραπείας της καρδιολογικής νόσου, θα πρέπει να είναι η επιθετική

θεραπεία αποσιδήρωσης με στόχο την ταχεία εξουδετέρωση της τοξικότητας του σιδήρου και τη σημαντική μείωση της περίσσειας του αποθηκευμένου σιδήρου (Davis & Porter, 2000), καθώς έχει φανεί ότι ακόμα και μετά από σημαντική βλάβη του μυοκαρδίου με ύπαρξη συμπτωμάτων καρδιακής ανεπάρκειας, η εντατική αποσιδήρωση δύναται να αποκαταστήσει την καρδιακή λειτουργία.

2.4.4.3. Ηπατικές επιπλοκές

Μεταξύ των διαφόρων οργάνων, που είναι επιρρεπή σε βλάβες σε ασθενείς με θαλασσαιμία, το ήπαρ αποτελεί σημαντικό στόχο, με κύρια αιτία της ηπατικής νόσου στη θαλασσαιμία την αιμοσιδήρωση (Voskaridou, et al., 2012) και τις ιογενείς ηπατίτιδες Β και C (Lai, et al., 2013) αν και τα πρόσφατα προληπτικά μέτρα έχουν μειώσει σημαντικά νέες περιπτώσεις λοίμωξης (Brissot, Liver Disease, 2014).

Ο ενδεχόμενος επιβαρυντικός ρόλος που μπορεί να έχουν άλλοι συνυπάρχοντες ηπατοτοξικοί παράγοντες, όπως ο μειωμένος μεταβολισμός και το αλκοόλ, πρέπει επίσης να ληφθούν υπόψη. Ο κύριος κίνδυνος, χρόνιας ηπατικής νόσου, είναι η ανάπτυξη κίρρωσης (Li 2002) με κίνδυνο εμφάνισης ηπατοκυτταρικού καρκινώματος (HCC) (Maakarop 2013, Mancuso 2010), επιπλοκές που γίνονται όλο και συχνότερες λόγω της αύξησης του προσδόκιμου στη θαλασσαιμία (Brissot, Liver Disease, 2014).

Για τον υπολογισμό της συνολικής φόρτισης σιδήρου του οργανισμού, χρησιμοποιείται η συγκέντρωση σιδήρου ήπατος (LIC) επίσης (LIC σε mg/g ξηρού βάρους x 10,6 = συνολικός αποθηκευμένος σίδηρος στον οργανισμό σε mg/kg) (Angelucci, et al., 2000). Η αύξηση του ηπατικού σιδήρου, σχετίζεται με μεγαλύτερο κίνδυνο για παθολογική ανοχή γλυκόζης, εκδήλωση σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακή νόσο και θάνατο. Επίσης οι αποθήκες σιδήρου στο ήπαρ, έχουν χρησιμοποιηθεί και ως δείκτες της αποτελεσματικότητας της αποσιδήρωσης και της πρόγνωσης. Πάραυτα, πρόσφατες μελέτες εμφανίζουν μια δυσαναλογία ηπατικού και μυοκαρδιακού φορτίου σιδήρου, πριν και μετά την εφαρμογή θεραπείας αποσιδήρωσης (Brissot, Liver Disease, 2014) .

Αναφορικά με την επίδραση των λοιμώξεων της ηπατίτιδας β και c στους πάσχοντες με β-ομόζυγο MA(βMA), έχει βρεθεί πως σχετίζεται με τον επιπολασμό των νοσημάτων στη δεξαμενή των αιμοδοτών και αυξάνει με την πάροδο της ηλικίας. Έτσι, στην ηλικία των 7 ετών, σε ένα ποσοστό ανάμεσα σε 7-14% ανιχνεύεται HBsAg(+) και σε ένα ποσοστό 12%, αντι-HCV. Αντίθετα στους ενηλίκους πάσχοντες αντι-HCV(+), ανιχνεύεται σε ένα ποσοστό 35-80% και HCV-RNA(+) σε ποσοστό 72% αντίστοιχα. Κατά συνέπεια, ο εμβολιασμός για τον ιό της ηπατίτιδας Β και ο μοριακός έλεγχος των αιμοδοτών για την

ηπατίτιδα C, αποτελούν τα βασικά μέτρα ελέγχου και περιορισμού της μετάδοσης των ιών αυτών (Brissot, Liver Disease, 2014).

2.4.5. Θεραπευτική αντιμετώπιση

Παρά το γεγονός, ότι έχουν περάσει ήδη τριανταπέντε χρόνια από την εμφάνιση των πρώτων μεταμοσχεύσεων αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT) στη θαλασσαιμία και αυτή η διαδικασία αποτελεί σήμερα μια ευρέως εφαρμοζόμενη θεραπεία για την οριστική θεραπεία της μείζονος θαλασσαιμίας, με περισσότερα από 3000 επιτυχημένες περιπτώσεις μεταμόσχευσης μυελού σε όλο τον κόσμο (Angelucci, 2010), εντούτοις, η θεραπευτική αντιμετώπιση της β-Μ.Α εξακολουθεί να έχει δύο κύριες μεθόδους, τις μεταγγίσεις και την αποσιδήρωση, με ταυτόχρονη αντιμετώπιση των επιπλοκών (λοιμώξεις που αποτελούσαν και την δεύτερη αιτία θανάτου μετά την καρδιά, και τις ενδοκρινολογικές επιπλοκές).

2.4.5.1. Μεταγγίσεις

Από το 1980, που οι τακτικές μεταγγίσεις και η παρεντερική χορήγηση δεφεροξαμίνης έγιναν η θεραπεία επιλογής για τη β θαλασσαιμία, η αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, επιβεβαίωσε πως οι τακτικές μεταγγίσεις αίματος στη μείζονα θαλασσαιμία πρέπει να αποτελούν τη συνιστώμενη θεραπεία επιλογής (Kirbi, 2011).

Οι βασικές αρχές στο πρωτόκολλο για την τακτική χορήγηση ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενείς με θαλασσαιμία, είναι να έχουν τεθεί οι κατάλληλοι στόχοι της θεραπείας μετάγγισης και να διατηρείται η βέλτιστη ασφάλεια του μεταγγισθέντος αίματος.

Οι κύριοι στόχοι είναι:

- Χρήση ερυθροκυττάρων δότη με βέλτιστη ανάκτηση και χρόνο ημίσειας ζωής στον λήπτη.
- Επίτευξη κατάλληλου επιπέδου αιμοσφαιρίνης.
- Αποφυγή ανεπιθύμητων ενεργειών, συμπεριλαμβανομένης της μετάδοσης λοιμωδών παραγόντων (Trompeter & Cohen, 2014)

Αναφορικά με την ποιότητα του αίματος, προκειμένου να διασφαλιστεί η υγεία των ασθενών με θαλασσαιμία, το αίμα θα πρέπει να λαμβάνεται από προσεκτικά επιλεγμένους εθελοντές μη αμειβόμενους δότες και θα πρέπει να συλλέγεται, να υποβάλλεται σε επεξεργασία, να αποθηκεύεται και να διανέμεται, μέσω αποκλειστικών κέντρων μετάγγισης αίματος με διασφάλιση ποιότητας.

Η συμμόρφωση προς τις οδηγίες της Ευρωπαϊκής Ένωσης (ΕΕ), της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ), της Αμερικανικής Ένωσης Τραπεζών Αίματος (AABB) ή και άλλων

διεθνών οργανισμών, με πρόσθετη συνεκτίμηση των εθνικών αναγκών, πόρων και της επικράτησης των λοιμωδών παραγόντων, θα πρέπει να διασφαλίζουν την ποιότητα των υπηρεσιών μετάγγισης αίματος. Οι μέθοδοι αιμοδοσίας, η επιλογή των δοτών (π.χ. μέσω ερωτηματολογίων) και η ειδική εξέταση των παραγώγων του αίματος για ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C, HIV, σύφιλη και σε ορισμένες χώρες για άλλες μολυσματικές ασθένειες όπως HTLV I / II, ελονοσία, τοξοπλάσμωση, ηπατίτιδα Α, ιό του Νείλου και νόσο Chagas αποτελούν μερικές από τις σημαντικότερες στρατηγικές που συμβάλλουν στην ασφάλεια και την επάρκεια του αίματος (Trompeter & Cohen, 2014).

Κατά τη διάρκεια των τεσσάρων ετών, έχουν δημοσιευθεί έξι βασικές κατευθυντήριες οδηγίες για τη διαχείριση των μεταγγισιοεξαρτώμενων θαλασσαιμιών (Transfusion Dependent Thalassaemias-TDT), για χρήση από τους παρόχους φροντίδας της θαλασσαιμίας (οδηγίες TIF, ΗΠΑ, Καναδά, Ηνωμένου Βασιλείου, Ιταλίας και Αυστραλίας). Πριν μερικά χρόνια, δημοσιεύθηκε μια συγκριτική μελέτη μεταξύ αυτών των κατευθυντήριων οδηγιών (Musallam, Angastiniotis, Eleftheriou, & Porter, 2013). Για να ληφθεί η απόφαση του ποιος πρέπει να μεταγγισθεί, θα πρέπει να πληρούνται κάποια κριτήρια που είναι:

Επιβεβαιωμένη διάγνωση της θαλασσαιμίας.

• Εργαστηριακά κριτήρια:

- Επίπεδο αιμοσφαιρίνης (Hb) ώστε να διατηρούνται τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης 9-10 gr/dl (TIF, 2000),

Κλινικά σημαντική εξωμυελική αιμοποίηση κυρίως σε πάσχοντες με ενδιάμεση μεταγγισιοεξαρτώμενη θαλασσαιμία (Trompeter & Cohen, 2014).

Όπως γίνεται κατανοητό, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη, οι υποκείμενες μοριακές μεταλλαγές, η βαρύτητα της αναιμίας σε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις, το επίπεδο της μη αποδοτικής ερυθροποίησης και κλινικά κριτήρια όπως είναι η αναστολή της ανάπτυξης και η παρουσία οστικών παραμορφώσεων. Σε βαριά θαλασσαιμία, όπως έχει αναφερθεί και παραπάνω, η θεραπεία με χορήγηση μεταγγίσεων, ξεκινά συνήθως τα πρώτα δύο έτη της ζωής. Πάσχοντες με ηπιότερες μορφές θαλασσαιμίας, που χρειάζονται σποραδικές μεταγγίσεις κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων δεκαετιών της ζωής τους, αργότερα ίσως χρειαστούν τακτικές μεταγγίσεις λόγω μείωσης των επιπέδων αιμοσφαιρίνης ή ανάπτυξης σοβαρών επιπλοκών. Και όπως σε όλες τις περιπτώσεις μείζονος θαλασσαιμίας, οι μεταγγίσεις θα πρέπει να χορηγούνται συνήθως κάθε δύο έως πέντε εβδομάδες με σκοπό να διατηρήσουν επίπεδα αιμοσφαιρίνης προ της μετάγγισης μεγαλύτερα από 9-10,5 gr/dl. (Trompeter & Cohen, 2014)

Η θεραπευτική αυτή αγωγή, προάγει την φυσιολογική ανάπτυξη, επιτρέπει τη διατήρηση φυσιολογικής δραστηριότητας, καταστέλλει ικανοποιητικά την έντονη δραστηριότητα του μυελού στους περισσότερους πάσχοντες και ελαχιστοποιεί την συσσώρευση του σιδήρου από τις μεταγγίσεις (Cazzola, et al., 1997). Επιθυμητά επίπεδα υψηλότερης αιμοσφαιρίνης προ της μετάγγισης, της τάξεως των 11-12 gr/dl μπορεί να είναι κατάλληλα σε ασθενείς με καρδιοπάθεια ή άλλες ιατρικές παθήσεις και σε εκείνους τους ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν επαρκή καταστολή της δραστηριότητας του μυελού με χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Τέλος, αν και τα μικρότερα διαλείμματα μεταξύ των μεταγγίσεων μπορεί να μειώσουν τις συνολικές απαιτήσεις σε αίμα, η επιλογή του διαστήματος πρέπει να λαμβάνει υπόψη και άλλους παράγοντες, όπως το σχολικό πρόγραμμα ή το πρόγραμμα εργασίας του ασθενούς και άλλα θέματα του τρόπου ζωής. Στην δε περίπτωση εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας, το σχήμα των μεταγγίσεων τροποποιείται και χορηγείται μικρότερη ποσότητα αίματος, με πολύ αργό ρυθμό και μικραίνουν τα μεσοδιαστήματα των μεταγγίσεων (Trompeter & Cohen, 2014).

Η μετάγγιση αίματος, εκθέτει τον ασθενή σε διάφορους κινδύνους και ανεπιθύμητες ενέργειες, επομένως, είναι ζωτικής σημασίας να συνεχιστεί η βελτίωση της ασφάλειας του αίματος και να εξευρεθούν τρόποι μείωσης των απαιτήσεων μετάγγισης και της έκθεσης των ασθενών σε δότες. Συνολικά οι ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονται με τις μεταγγίσεις περιλαμβάνουν τις:

- *Μη αιμολυτικές εμπύρετες αντιδράσεις μετάγγισης,*
- *Αλλεργικές αντιδράσεις,*
- *Οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις,*
- *Αλλοανοσοποίηση,*
- *Όψιμες αντιδράσεις μετάγγισης,*
- *Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία,*
- *Οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με μετάγγιση (TRALI),*
- *Σύνδρομο μοσχεύματος έναντι ξενιστή λόγω μετάγγισης (TI-GVHD),*
- *Υπερφόρτωση του κυκλοφορικού συστήματος από μεταγγίσεις,*
- *Μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων.*

2.4.5.2. Θεραπεία αποσιδήρωσης

Στόχοι της θεραπείας αποσιδήρωσης είναι:

1) **Θεραπεία πρόληψης:** Ο πρωταρχικός στόχος της θεραπείας αποσιδήρωσης είναι η διατήρηση ασφαλών επιπέδων σιδήρου του αίματος στη διάρκεια της θεραπείας,

εξισορροπώντας την πρόσληψη σιδήρου από τη μετάγγιση αίματος με την απέκκριση σιδήρου με τη θεραπεία αποσιδήρωσης (ισορροπία σιδήρου) (Porter & Virakasit, 2014).

2) **Εντατική Θεραπεία αποσιδήρωσης:** Στις περιπτώσεις που έχει δημιουργηθεί υπερφόρτωση σιδήρου, πρέπει να αφαιρεθεί περισσότερος σίδηρος από ότι συσσωρεύεται ως αποτέλεσμα της μετάγγισης αίματος..Η πρόληψη είναι προτιμότερη από την εντατική θεραπεία αποσιδήρωσης ή διάσωσης (Rescue therapy) ενώ η θεραπεία αποσιδήρωσης πρέπει να ξεκινήσει πριν από τη συσσώρευση τοξικών επιπέδων σιδήρου (Porter & Virakasit, 2014).

3) **Θεραπεία έκτακτης ανάγκης:** Σε περίπτωση που εκδηλωθεί καρδιακή ανεπάρκεια, απαιτείται λήψη άμεσων μέτρων τα οποία συνήθως απαιτούν αλλαγή ή και εντατικοποίηση της θεραπείας (Porter & Virakasit, 2014) .

4) **Ρύθμιση της δόσης της θεραπείας:** Η δοσολογία και το είδος της θεραπευτικής αγωγής, απαιτούν προσαρμογή στις περιστάσεις όταν υπάρχουν μεταβολές που μπορούν να εντοπιστούν με προσεκτική παρακολούθηση του σιδήρου και της εναπόθεσης του.

Η δοσολογία και το σκεύασμα, πρέπει να προσαρμόζονται περιοδικά ώστε να λαμβάνονται υπόψη αυτοί οι παράγοντες (Porter & Virakasit, 2014).

5) **Συμμόρφωση στη θεραπεία:** Η θεραπεία αποσιδήρωσης πρέπει να λαμβάνεται τακτικά για να λειτουργεί αποτελεσματικά. Αυτό απαιτεί καλή συμμόρφωση στον παράγοντα αποσιδήρωσης. Η διαλείπουσα υψηλή δόση αποσιδήρωσης, μπορεί να επάγει αρνητικό ισοζύγιο σιδήρου αλλά δεν παρέχει συνεχή προστασία από τον ασταθή σίδηρο και υπάρχει κίνδυνος αυξημένης τοξικότητας από τον χηλικό παράγοντα αποσιδήρωσης. Η φτωχή συμμόρφωση, μπορεί να προκύψει από πρακτικά ζητήματα όπως η δυσκολία στις εγχύσεις του σκευάσματος αποσιδήρωσης, η δυσανεξία σε ένα συγκεκριμένο χηλικό παράγοντα ή εξαιτίας ψυχολογικών / ψυχοκοινωνικών ζητημάτων. Ένας βασικός ρόλος του θεραπευτικού κέντρου, είναι η παρακολούθηση και ενθάρρυνση της συμμόρφωσης στη θεραπεία αποσιδήρωσης, παράλληλα με την υποστήριξη από την οικογένειά του πάσχοντα. Εντούτοις, η ενθάρρυνση ενός πάσχοντα να αναλάβει τον έλεγχο ή να κάνει «αυτοδιαχείριση», είναι συχνά μια χρήσιμη προσέγγιση με μακροπρόθεσμο όφελος (Porter & Virakasit, 2014).

Όπως γίνεται κατανοητό, ο «ελεύθερος σίδηρος» είναι η αιτία καταστροφής πολλών ιστών στο σώμα και αν δεν αντιμετωπισθεί με αποσιδήρωση αποτελεί μια αιτία θανάτου. Η θεραπεία αποσιδήρωσης, ξεκινά όταν υπάρχουν ενδείξεις στον πάσχοντα για υπερφόρτιση σιδήρου, κάτι που συμβαίνει όταν η φερριτίνη είναι μεγαλύτερη από 1000 ή έχουν προηγηθεί τουλάχιστον 10 μεταγγίσεις. Αναφορικά με το σκεύασμα επιλογής σε

κάθε ασθενή, αυτό εξαρτάται από τους περιορισμούς του κάθε σκευάσματος, οπότε η στενή παρακολούθηση και η ακριβέστερη εκτίμηση της υπερσιδήρωσης είναι απαιτούμενα στοιχεία για την επιλογή αποτελεσματικών σχημάτων αποσιδήρωσης, ανάλογα με τον ασθενή (Ward, 2011).

Τα φάρμακα που χορηγούνται μέχρι σήμερα για τη θεραπεία αποσιδήρωσης είναι τρία (εικόνα 2.4.1) και είναι κατά χρονολογική σειρά εμφάνισής τα εξής:



Εικόνα 4.3.1: διαθέσιμοι χηλικοί παράγοντες

1. Δεσφερριοξαμίνη (Desferal® ή δεφεροξαμίνη)

Η δεσφερριοξαμίνη κυκλοφόρησε τη δεκαετία του 1970 (Ward, 2011) και χρησιμοποιείται ευρέως στην κλινική πρακτική. Ο τρόπος χορήγησης είναι με υποδόρια έγχυση, από το 1980 περίπου. Για τη χορήγηση της, προϋπόθεση είναι ότι η θεραπεία θα ξεκινήσει μέσα σε 2-3 χρόνια από την έναρξη των μεταγγίσεων, θα γίνεται τακτική χορήγηση και σε επαρκείς δόσεις. Η χρήση της έχει επιφέρει σαφή βελτίωση στην επιβίωση των ασθενών και μείωση κυρίως των καρδιολογικών αλλά και άλλων επιπλοκών (Brittenham G. M., 1994) (Borgna-Pignatti, και συν., 2004).

Τα κύρια μειονεκτήματα της θεραπείας με δεφεροξαμίνη είναι το κόστος της και η παρεντερική οδός χορήγησης.

Η συνήθης δοσολογία είναι 40-60 mg/kg/ημέρα για 5-7 ημέρες/βδομάδα, ενώ στα παιδιά συνιστάται χαμηλότερη δόση μέχρι να ολοκληρωθεί η σκελετική ανάπτυξη. Σε βαριές καταστάσεις έχουν χρησιμοποιηθεί και υψηλότερες δοσολογίες κυρίως με ενδοφλέβια χορήγηση.

Η δεφεροξαμίνη, λόγω υψηλού μοριακού βάρους και υδροφιλικότητας χορηγείται αποκλειστικά παρεντερικά. Ο συχνότερος τρόπος χορήγησης είναι με υποδόρια έγχυση με

τη χρήση ειδικής αντλίας σταθερής έγχυσης για 8-12 ώρες 5 με 7 φορές την εβδομάδα. Ο χρόνος δράσης του φαρμάκου περιορίζεται κατά τη διάρκεια έγχυσης, ενώ η απέκκριση γίνεται στα κόπρανα και στα ούρα (Ward, 2011) (Porter & Viprakasit, 2014).

Η κυριότερη επίδραση της είναι στην καρδιακή λειτουργία, καθώς η υποδόρια θεραπεία βελτιώνει την ασυμπτωματική καρδιακή νόσο (Aldouri, et al., 1990). Μετά την κυκλοφορία της δεσφερριοξαμίνης, η συχνότητα εμφάνισης καρδιοπάθειας λόγω του σιδήρου φθίνει προοδευτικά σε ομάδες ασθενών. Καθοριστικός παράγοντας είναι η ηλικία έναρξης της θεραπείας (Borgna-Pignatti, et al., 2004), όμως, αν αναπτυχθεί προχωρημένη καρδιακή ανεπάρκεια πριν από την εντατικοποίηση της θεραπείας, οι πιθανότητες επιτυχούς αντιμετώπισης είναι μειωμένες.

Η δεσφερριοξαμίνη, έχει επίσης επίδραση στη νοσηρότητα, καθώς η τακτική υποδόρια θεραπεία που ξεκινά πριν από την ηλικία των 10 ετών μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης υπογοναδισμού (Bronspiegel-Weintrob, Olivieri, Andrews, Freedman, & Holland, 1990) καθώς και άλλων ενδοκρινικών διαταραχών, όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης (Olivieri, et al., 1994) (Brittenham, et al., 1993) (Borgna-Pignatti, et al., 2004)

Τέλος, η θεραπεία με δεφεροξαμίνη είχε επίδραση στην επιβίωση και στις επιπλοκές από την υπερσιδήρωση και τα οφέλη της τακτικής χρήσης του συγκεκριμένου χηλικού παράγοντα, καταδεικνύονται σαφώς από την μέχρι τώρα βελτίωση της επιβίωσης των ασθενών που γεννήθηκαν από τη δεκαετία του 1960 μέχρι σήμερα. Πρέπει να σημειωθεί ότι μόνο οι ασθενείς που γεννήθηκαν μετά το 1980 ξεκίνησαν θεραπεία σε μικρή ηλικία και ότι η ηλικία αποτελεί ένα καθοριστικό παράγοντα για την έκβαση (Borgna-Pignatti, και συν., 2004)(Bernard A. Davis, O'Sullivan, Jarritt, & Porter, 2004).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δεσφερριοξαμίνης περιλαμβάνουν:

- Προβλήματα ακοής, με μείωση ή απώλεια της ακοής στις υψηλές συχνότητες (νευροαισθητήριος) και εμβοές.
- Γενικευμένες αντιδράσεις, που περιλαμβάνουν πυρετό, μυϊκούς πόνους και σπάνια αναφυλακτικές αντιδράσεις.
- Τοπικές αντιδράσεις, με εμφάνιση κνησμού, ερυθήματος, σκλήρυνσης και ήπιου έως μέτριου βαθμού δυσφορίας
- Οφθαλμολογικά προβλήματα, που παρατηρούνται σε υψηλές δόσεις του φαρμάκου και περιλαμβάνουν μείωση της οπτικής οξύτητας ή και απώλεια της όρασης, δυσκολία στην διάκριση των χρωμάτων (δυσχρωματοψία), δυσκολία στην νυχτερινή όραση, περιορισμό οπτικών πεδίων, οπτικά σκοτώματα, αμφιβληστροειδοπάθεια, οπτική νευρίτιδα και καταρράκτης.

- Αναστολή ανάπτυξης και σκελετικές αλλοιώσεις, οι οποίες συμβαίνουν όταν γίνεται έναρξη της δεφεροξαμίνης με υψηλές δόσεις σε ηλικία < 3 ετών.
- Λοιμώξεις, όπως *Yersinia (enterocolitica)*, *Klebsiella* και άλλα μικρόβια.

2. Δεφεριπρόνη (Ferriprox®, Kelfer®, L1)

Η δεφεριπρόνη αποτελεί ένα δραστικό σιδηροδεσμευτικό παράγοντα, που χορηγείται από το στόμα. Οι κλινικές μελέτες του χηλικού παράγοντα ξεκίνησαν το 1980 στο Ηνωμένο Βασίλειο και αρχικά χορηγήθηκε άδεια μόνο στην Ινδία, ενώ ακολούθησε η Ευρωπαϊκή Ένωση και άλλες χώρες στα τέλη της δεκαετίας του 1990 (Porter & Virrakasit, 2014), εκτός των Η.Π.Α που εγκρίθηκε το 2011 (Ward, 2011), και του Καναδά που δεν έχει εγκριθεί ακόμη. Αν και έχουν διεξαχθεί κάποιες αναδρομικές αναφορές χρήσης της δεφεριπρόνης σε παιδιά, η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου δεν έχει εκτιμηθεί επίσημα σε παιδιά κάτω των 10 ετών.

Η δοσολογία της δεφεριπρόνης είναι 75-100 mg/kg/ημέρα διαιρεμένο σε 3 δόσεις, δεδομένου ότι το φάρμακο απομακρύνεται σχετικά γρήγορα από το σώμα.

Λόγω χαμηλού μοριακού βάρους και λιποφιλικότητας ο τρόπος χορήγησης είναι από το στόμα σε μορφή δισκίων ή πόσιμου διαλύματος.

Η απέκκριση του παράγοντα γίνεται στα ούρα και πολύ λίγο στα κόπρανα.

Η κυριότερη επίδραση της δεφεριπρόνης είναι στην καρδιακή λειτουργία, καθώς σε μια προοπτική μονοετή μελέτη διαπιστώθηκε ότι σε ασθενείς με φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας, η χορήγηση υψηλών δόσεων δεφεριπρόνης (92 mg/kg) βελτίωσε την καρδιακή λειτουργία (Pennell et al., 2006). Παράλληλα, η δράση της μονοθεραπείας με δεφεριπρόνη στη συγκέντρωση σιδήρου στην καρδιά έχει καταγραφεί σε δύο προοπτικές μελέτες, όπου διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση στην τιμή T2* μετά από ένα έτος με δόση δεφεριπρόνης 92 mg/kg ημερησίως, ενώ οι ασθενείς που είχαν αρχικές τιμές T2* από 8 έως 20 ms εμφάνισαν μέση αύξηση από 13 ms έως 16,5 ms στην ομάδα δεφεριπρόνης και από 13,3 έως 14,4 ms στην ομάδα δεσφερριοξαμίνης (Pennell et al., 2006), ενώ σε μεταγενέστερη μελέτη δεν ανιχνεύθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες (Pennell et al., 2008). Σε μία άλλη μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε μια νέα τεχνική multislice, multiecho T2*, βρέθηκαν βελτιωμένες τιμές T2* στην ομάδα δεφεριπρόνης έναντι της ομάδας δεσφερριοξαμίνης (Pepe et al., 2011).

Αναφορικά με την επίδραση της δεφεριπρόνης στην επιβίωση, σε έξι τυχαιοποιημένες προοπτικές μελέτες όπου συγκρίθηκε η δεφεριπρόνη με τη

δεσφερριοξαμίνη, δεν αναφέρθηκε σε καμία μελέτη η θνησιμότητα ως έκβαση, ενώ σε μια ακόμη μελέτη, αναφέρθηκε ένας θάνατος στο σκέλος δεφεριπρόνης, ο οποίος θεωρήθηκε ότι οφείλεται σε καρδιολογικές επιπλοκές και κανέναν θάνατος στο σκέλος της δεσφερριοξαμίνης (Ha, et al., 2006). Αντίθετα σε μια αναδρομική μελέτη ασθενών που έλαβαν δεφεριπρόνη ή δεσφερριοξαμίνη, δεν αναφέρθηκαν θάνατοι (n =157) στο σκέλος της δεφεριπρόνης, σε αντίθεση με το σκέλος της δεσφερριοξαμίνης (Borgna-pignatti et al., 2009).

Τέλος οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δεφεριπρόνης περιλαμβάνουν:

- Γαστρεντερικές διαταραχές με ναυτία, εμέτους, κοιλιακό άλγος και διάρροιες, που αποτελούν συχνές παρενέργειες του φαρμάκου κυρίως στην αρχή της θεραπείας.
- Αύξηση στις τιμές των τρανσαμινασών (7%), που όμως στις περισσότερες περιπτώσεις η αύξηση στα ηπατικά ένζυμα είναι ασυμπτωματική και παροδική και υποχωρεί με την συνέχιση της ίδιας δόσης ή την μείωση της δόσης του φαρμάκου.
- Ουδετεροπενία- ακοκκιοκυτταραιμία (πτώση ουδετερόφιλων λευκοκυττάρων κάτω από 500/mm³), που αποτελεί και την πιο σοβαρή ανεπιθύμητη ενέργεια του συγκεκριμένου χηλικού παράγοντα , η οποία όμως δεν είναι συχνή (περίπου 0,5-1 %), αλλά μετά την εκδήλωση της αντενδείκνυται η επαναχορήγηση της δεφεριπρόνης.
- Αύξηση της όρεξης, εμφανίζεται σε αρκετούς ασθενείς (5,5 %), καθώς και αύξηση του σωματικού βάρους.
- Αρθραλγίες που είναι συνήθως προσωρινές και σπανιότερα εμφανίζεται αρθρίτιδα. Κυρίως ο πόνος στις αρθρώσεις φαίνεται να είναι αρκετά συχνός σε ασθενείς με βαριά αιμοσιδήρωση, ενώ οίδημα (πρήξιμο) των αρθρώσεων εμφανίζεται σπανιότερα (Porter & Viprakasit, 2014).

3. Δεφερασιρόξ (Exjade®)

Η δεφερασιρόξη, αναπτύχθηκε ως μια από του στόματος θεραπεία αποσιδήρωσης, που χορηγείται άπαξ ημερησίως για την αντιμετώπιση της υπερσιδήρωσης από τις μεταγγίσεις. Το σκεύασμα έχει εγκριθεί ως μονοθεραπεία πρώτης γραμμής στη μείζονα θαλασσαιμία σε περισσότερες από 70 χώρες παγκοσμίως, συμπεριλαμβανομένων των Ηνωμένων Πολιτειών Αμερικής (2005) και της Ευρωπαϊκής Ένωσης (2006). Η χορήγηση άπαξ ημερησίως, παρέχει 24ωρη δέσμευση του ασταθούς σιδήρου πλάσματος λόγω της

μεγάλης ημίσειας ζωής του παράγοντα (9-11 ώρες), (Nisbet-Brown, et al., 2003). Προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες, έχουν μελετήσει την επίδραση της δεφερασιρόξης σε παιδιά ηλικίας από δύο ετών και άνω (Borgna-rignatti et al., 2009)(Piga et al., 2006). Η δεφερασιρόξη, αντενδείκνυται σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια ή σημαντική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας ενώ σε ασθενείς με ενδείξεις σημαντικής έκπτωσης της καρδιακής λειτουργίας υπάρχει ελάχιστη κλινική εμπειρία, οπότε δεν είναι δυνατό προς το παρόν να συσταθεί για τη θεραπεία ασθενών με καρδιακή ανεπάρκεια ή δυσλειτουργία αριστερής κοιλίας. Επίσης ο συνδυασμός δεφερασιρόξης με άλλους παράγοντες αποσιδήρωσης δεν έχει εκτιμηθεί επισήμως (Porter & Viprakasit, 2014).

Η δοσολογία της δεφερασιρόξης, είναι 20-30 mg/kg/ημέρα διαιρεμένο σε 1 δόση, δεδομένου ότι έχει αργή απέκκριση από το σώμα, ενώ έχουν χρησιμοποιηθεί και δόσεις μέχρι 40 mg/kg/ημέρα χωρίς αυξημένη τοξικότητα.

Όπως και με τη δεφεριπρόνη, λόγω χαμηλού μοριακού βάρους και λιποφιλικότητας η δεφερασιρόξη, χορηγείται από το στόμα σε μορφή διαλυόμενων δισκίων. Το σκεύασμα διαλύεται σε νερό ή χυμό μήλου/πορτοκαλιού και η λήψη του συνιστάται να γίνεται μακριά από τα γεύματα.

Τέλος ο παράγοντας απεκκρίνεται κυρίως στα κόπρανα.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες της δεφερασιρόξης περιλαμβάνουν:

- Γαστρεντερικές διαταραχές όπως κοιλιακό άλγος, ναυτία, έμετοι, διάρροιες, ενώ σε σπάνιες περιπτώσεις μπορεί να εμφανιστεί γαστρίτιδα, γαστροδωδεκαδακτυλικά έλκη και γαστρεντερική αιμορραγία
- Αύξηση κρεατινίνης (δείκτης νεφρικής λειτουργίας)
- Εμφάνιση δερματικού εξανθήματος
- Αύξηση στις τρανσαμινάσες (δείκτες ηπατικής λειτουργίας)
- Σπανιότερες παρενέργειες που μπορεί να εμφανιστούν είναι η κεφαλαλγία, η ζάλη, ο ίλιγγος, η ανησυχία, οι διαταραχές ύπνου, οι διαταραχές μελάγχρωσης, χολολιθίαση, πυρεξία, κόπωση, φαρυγγαλγία – λαρυγγαλγία, καταρράκτης, και απώλεια ακοής (Porter & Viprakasit, 2014)..

4. Συνδυαστική θεραπεία δεσφερριοξαμίνης και δεφεριπρόνης

Ο συνδυασμός της δεσφερριοξαμίνης και δεφεριπρόνης, είναι ένας κλασικός συνδυασμός. Συστήνεται περισσότερο στη σοβαρή υπερφόρτωση της καρδιάς με σίδηρο (Hejazi et al., 2016), ενώ ο συνδυασμός της δεφεριπρόνης και της δεφερασιρόξης είναι μάλλον μια νέα εμπειρία (Voskaridou & Terpos, 2011) (Karami, Kosaryan, Amree, Darvishi-

Khezri, & Mousavi, 2017). Οι χηλικοί παράγοντες, μπορούν να χορηγηθούν είτε την ίδια στιγμή (ταυτόχρονα) είτε ο ένας μετά τον άλλο (διαδοχικά). Η σύγχρονη χορήγηση μπορεί να δοθεί ταυτόχρονα (π.χ. και τα 2 φάρμακα μέσα στην ημέρα), ή διαδοχικά (π.χ. το ένα φάρμακο το βράδυ και το άλλο την ημέρα). Η σύγχρονη χορήγηση αυτών των φαρμάκων έχει αθροιστική και συχνά συνεργική δράση στην απέκκριση του σιδήρου.

Τα δεδομένα από μελέτες δείχνουν, ότι η διαδοχική (ή εναλλασσόμενη) χρήση αυτών των παραγόντων επιτυγχάνει έλεγχο της υπερσιδήρωσης και βελτίωση της συγκέντρωσης καρδιακού σιδήρου (Karami et al., 2017).

Όσον αφορά την ασφάλεια της συνδυαστικής θεραπείας, τα επίσημα δεδομένα είναι περιορισμένα. Σε μια προοπτική μελέτη που δημοσιεύτηκε πριν μερικά χρόνια, παρατηρήθηκαν μία περίπτωση ακοκκιοκυτταραιμίας και δύο περιπτώσεις ουδετεροπενίας στο ένα έτος στο σκέλος συνδυαστικής θεραπείας, στο οποίο είχαν ενταχθεί 32 ασθενείς (Tanner et al., 2007), ενώ δεν παρατηρήθηκε αύξηση στην επίπτωση αρθροπάθειας στην ίδια ομάδα ασθενών.

Η συνδυαστική θεραπεία με διαφορετικούς συνδυασμούς εκτός της δεφεριπρόνης και δεφεροξαμίνης, δεν έχουν δοκιμασθεί επαρκώς όπως αναφέρεται και παραπάνω οπότε πρέπει να γίνονται μόνο στα πλαίσια οργανωμένων μελετών (Karami et al., 2017) .

Συγκρίνοντας και τους τρεις χηλικούς παράγοντες αποσιδήρωσης, θα πρέπει να αναφέρουμε ότι σύμφωνα με μία πρόσφατη μετανάλυση, τα ευρήματα έδειξαν ότι οι πλέον αποτελεσματικοί και ασφαλείς παράγοντες αποσιδήρωσης, θα πρέπει να αποδειχθούν καθώς δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, ενώ απαιτούνται περαιτέρω μακροχρόνιες μελέτες μεγάλης κλίμακας για να επιτευχθεί κάτι τέτοιο (Xia, Zhang, Huang, & Jiang, 2013).

Τέλος, σύμφωνα με την πιο πρόσφατη μελέτη της δεφερασιρόξης, δεν φαίνεται να είναι ανώτερη από τη δεφεροξαμίνη στην συνιστώμενη συνήθως αναλογία 1 mg δεφερασιρόξης σε 2 mg δεφεροξαμίνης. Ωστόσο, παρόμοια αποτελεσματικότητα φαίνεται να είναι εφικτή ανάλογα με τη δόση και τη σχέση της δεφερασιρόξης σε σύγκριση με τη δεφεροξαμίνη. Το εάν αυτό θα οδηγήσει σε παρόμοια αποτελεσματικότητα και θα μεταφραστεί σε παρόμοια οφέλη μακροπρόθεσμα, όπως έχει αποδειχθεί για τη δεφεροξαμίνη, πρέπει να επιβεβαιωθεί. Τα δεδομένα από τυχαίοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες σχετικά με τις σπάνιες τοξικότητες και τη μακροπρόθεσμη ασφάλεια, εξακολουθούν να είναι περιορισμένα. (Bollig et al., 2017)

2.4.6. Ψυχολογικές επιπτώσεις της β-M.A.

Η ανάγκη της ύπαρξης φροντίδας και ψυχολογικής υποστήριξης στα χρόνια νοσήματα, είναι ευρέως αποδεκτή, (Favlo, 2014), καθώς επίσης και ο αρνητικός αντίκτυπος που έχουν τα ψυχολογικά προβλήματα στη συμμόρφωση στη θεραπεία αποσιδήρωσης στους πάσχοντες με μείζονα θαλασσαιμία (Porter, Evangelii, & El-Beshlawy, 2011) (Evangelii, Mughal, & Porter, 2010).

Έτσι, όπως και σε όλους τους χρόνιους ασθενείς, οι πάσχοντες με βαρεία β-θαλασσαιμία (BTM), είναι επίσης ευάλωτοι σε συναισθηματικές διαταραχές και προβλήματα συμπεριφοράς (Keskek, Kirim, Turhan, & Turhan, 2013).

Ιδιαίτερα η ευπάθεια αυτή, ενισχύεται στα παιδιά με χρόνια νοσήματα. Η ύπαρξη της β μεσογειακής αναιμίας, επηρεάζει τη συναισθηματική κατάσταση, τις καθημερινές δραστηριότητες, τις οικογενειακές εμπειρίες και τις επαγγελματικές ικανότητες των ασθενών και των φροντιστών τους, λόγω των περίπλοκων και επαχθών θεραπευτικών πρωτοκόλλων που διαρκούν όλο το χρόνο (Messina, et al., 2008).

Ειδικά τα παιδιά με χρόνιες αιματολογικές διαταραχές, μπορεί να έχουν προδιάθεση για άγχος και καταθλιπτική διάθεση, λόγω των κοινωνικών προβλημάτων, όπως ο διαχωρισμός από την οικογένεια, οι περιορισμένες κοινωνικές δραστηριότητες, οι παραμορφώσεις του σώματος και του προσώπου, το άγχος του θανάτου και οι περιορισμοί στο σχολείο και το παιχνίδι (Pradhan, Shah, Rao, Ashturkar, & Ghaisas, 2003).

Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν μελέτες που αναφέρουν πρόωρη ψυχολογική ωρίμανση, σε παιδιά με χρόνιες παθήσεις καθώς αντιμετωπίζουν τις ψυχολογικές και ιατρικές συνέπειες της νόσου (Yellowlees & Kalucy, 1990).

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα ζωής στους ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία, περιλαμβάνουν τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων αναιμίας, τη συχνότητα της μετάγγισης, τις δυσμενείς επιδράσεις της θεραπείας αποσιδήρωσης, τα νοσήματα με τα οποία υπάρχει συνοσηρότητα και τις ψυχολογικές διαταραχές όπως η κατάθλιψη και το άγχος (Telfer, et al., 2005).

Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι μεγάλη είναι και η επίδραση των ψυχολογικών προβλημάτων στους φροντιστές παιδιών με MA και ειδικά στις μητέρες των παιδιών, αφού φέρουν όλο το ψυχολογικό φορτίο της φροντίδας των πασχόντων (Yengil et al., 2014)

Στην Ελλάδα, όπως έχει φανεί μέσα από μελέτες, οι θαλασσαιμίες αποτελούν νοσήματα που επηρεάζονται τόσο από βιολογικούς, όσο και από ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες, ενώ στη διερεύνηση των παραγόντων που επιδρούν στη συναισθηματική κατάσταση των πασχόντων, τα αποτελέσματα μέσα από αναλύσεις πολλαπλής παλινδρόμησης έδειξαν πως οι ημέρες μεταξύ των μεταγγίσεων, η ύπαρξη

μειωμένης δραστηριότητας ως χαρακτηριστικό ύπαρξης κόπωσης και η ηλικία εξηγούσαν το 30,1% της διακύμανσης του στρες. Αντίστοιχα, η μειωμένη δραστηριότητα ως χαρακτηριστικό ύπαρξης κόπωσης και οι ημέρες μεταξύ των μεταγγίσεων, εξηγούσαν το 30,3% της διακύμανσης στο άγχος, ενώ η μειωμένη δραστηριότητα, οι ημέρες μεταξύ μεταγγίσεων και τα μειωμένα κίνητρα λόγω κόπωσης εξηγούσαν το 41.3% της διακύμανσης στην κατάθλιψη (Lyraikos, Aslani, Spinaris, Drossou-Servou, & Tsironi, 2017).

Σε μία άλλη μελέτη που διερευνούσε τους παράγοντες που επιδρούν στην ικανοποίηση από τη ζωή σε πάσχοντες με μεσογειακή αναιμία, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το 16,8% των ασθενών ήταν εξαιρετικά δυσαρεστημένοι με τη ζωή τους και το 16,4% ήταν ελαφρώς κάτω από το μέσο όρο, το 19,8% ήταν στο μέσο όρο. Στη συγκεκριμένη μελέτη, υπήρξε σημαντική διαφορά μεταξύ των ανδρών και των γυναικών, ενώ η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε ότι οι παράγοντες που επιδρούν στην ικανοποίηση από τη ζωή, ήταν η αισιοδοξία, το άγχος, η ύπαρξη συζύγου και το φύλο (Lyraikos, Vini, Drossou-Servou, Aslani, & Spinaris, 2014).

Αναφορικά με την επίδραση της θεραπείας αποσιδήρωσης στην ψυχολογική κατάσταση του ασθενή και στην ποιότητα της ζωής του, σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε Έλληνες πάσχοντες με β μεσογειακή αναιμία, τα αποτελέσματα μέσα από τη στατιστική ανάλυση έδειξαν ότι η επίδραση της θεραπείας αποσιδήρωσης στην ποιότητα ζωής της υγείας σε ασθενείς με θαλασσαιμία, έχει σημαντική και αρνητική συσχέτιση με την κατάθλιψη και το άγχος και μια σημαντική θετική συσχέτιση με την κλίμακα ψυχοκοινωνικής επίπτωσης του ειδικού ερωτηματολογίου για τη μέτρηση της ποιότητας της ζωής σε πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες, καθώς και την κλίμακα Ικανοποίησης με τη Ζωή και τη συνολική κλίμακα STQOLI (Lyraikos, Vini, Spinaris, Aslani, & Drossou-Servou, 2013).

Σε σχέση με τα επίπεδα άγχους, κατάθλιψης και στρες στους Έλληνες πάσχοντες, σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2013 σε 117 πάσχοντες, τα αποτελέσματα έδειξαν πως σοβαρά καταθλιπτικά συμπτώματα ανιχνεύθηκαν σε 17 ασθενείς (15%), συμπτώματα άγχους σε 11 (9,6%) και συμπτώματα στρες σε 35 (30,2%). Το φύλο, η ηλικία, η εκπαίδευση, η οικογενειακή κατάσταση και το εισόδημα, δεν είχαν σημαντική συσχέτιση με το άγχος και το στρες. Στην ίδια μελέτη φάνηκε πως στην κατάθλιψη υπήρχε μια σημαντική διαφορά μεταξύ ασθενών που ήταν ανύπαντροι με αυτούς που ήταν παντρεμένοι, με το 58,8% των ανύπαντρων ασθενών να εμφανίζουν καταθλιπτικά συμπτώματα. Επίσης υψηλότερα επίπεδα στρες είχαν σημαντική συσχέτιση με τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων που

ανέφεραν οι πάσχοντες και την παρούσα κοινωνικοοικονομική κατάσταση στην Ελλάδα (Lyraikos, Drossou-Servou, Vini, Aslani, & Spinaris, 2013).

Σημαντική επίδραση της εκπαίδευσης βρέθηκε και στη μελέτη της Τσιρώνη (2010), όπου στις κλίμακες ψυχικής υγείας του ερωτηματολογίου SF36 που μετρά την ποιότητα ζωής, σημαντικά χαμηλότερες τιμές είχαν οι απόφοιτοι γυμνασίου και αντίθετα οι απόφοιτοι δημοτικού είχαν τις υψηλότερες τιμές.

Η χρόνια πάθηση, δημιουργεί ένα άθροισμα συναισθηματικών προβλημάτων που επιτείνονται σε κάθε σημαντικό αναπτυξιακό στάδιο της ζωής των ασθενών. Οι ασθενείς αισθάνονται ότι είναι διαφορετικοί, περιορισμένοι ή απομονωμένοι. Τα συναισθήματα τους, μετατοπίζονται ταχέως από την κατάθλιψη στην επιθετικότητα και αντίστροφα. Επιπλέον, κάθε γενετικό νόσημα ασχέτως της αιτιολογίας του, υποβάλλει την αίσθηση της ενοχής και μπορεί να επηρεάσει την αρχική σχέση γονέα-παιδιού. Καθολικά, αναγνωρίζεται ότι η θαλασσαιμία ως χρόνιο, κληρονομούμενο νόσημα, έχει σημαντικές ψυχολογικές επιπτώσεις. Ο τρόπος όμως, με τον οποίο η οικογένεια και ο ασθενής συμβιβάζονται και βιώνουν την ασθένεια και την θεραπεία, έχει κριτική επίδραση στην επιβίωση των ασθενών. Χωρίς κατανόηση και αποδοχή της νόσου και των συνεπειών της από ασθενείς και οικογένεια, δεν θα μπορούσαν να αντιμετωπισθούν οι δυσκολίες από τις μακροχρόνιες μεταγγίσεις και την αποσιδήρωση, με επακόλουθη συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο λόγω επιπλοκών της νόσου και φτωχότερη επιβίωση (Yamashita, Mednick, & Haines, 2014).

Όπως παρατηρείται και από τις Ελληνικές μελέτες, τα ευρήματα είναι παρόμοια σε όλη την υφήλιο και ενώ ως επιστήμονες υγείας θέτουμε σαν στόχο, την τήρηση της θεραπείας που έχει να κάνει σε μεγάλο βαθμό με την συμμόρφωση στη θεραπεία (Yamashita, Mednick, & Haines, 2014). Εντούτοις, το μυστικό για φυσιολογική ανάπτυξη από την παιδική στην ενήλικη ζωή, είναι η γενική αποδοχή της κατάστασής του από τον ασθενή, που θα τον οδηγήσει να νιώθει μεγαλύτερη ικανοποίηση από τη ζωή (Lyraikos, Vini, Drossou-Servou, Aslani, & Spinaris, 2014).

Η αντιμετώπιση της θαλασσαιμίας, βασίζεται στην από κοινού θεραπευτική συμμαχία γιατρού και νοσηλευτικού προσωπικού και ασθενούς, που λόγω της μακρόχρονης θεραπείας είναι συνήθως καλά ενημερωμένος για την πάθηση.

Άλλος ένας παράγοντας που επηρεάζει την ψυχολογική κατάσταση των πασχόντων, είναι η ύπαρξη βαριάς αναιμίας που κάνει τον πάσχοντα να αισθάνεται αδύναμος και τρωτός. Η διατήρηση ενός ικανοποιητικού επίπεδου αιμοσφαιρίνης με μεταγγίσεις, περιορίζει τα συμπτώματα αλλά ταυτόχρονα και την ανησυχία του επικείμενου θανάτου.

Δυστυχώς η μείωση της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια των διαστημάτων των μεταγγίσεων μπορεί να οδηγήσει στην επανεμφάνιση των συμπτωμάτων όπως φάνηκε και στις ελληνικές μελέτες (Lyraikos, Aslani, Spinaris, Drossou-Servou, & Tsironi, 2017). Αυτό οδηγεί τους πάσχοντες να βιώνουν μία αίσθηση μη σταθερότητας και αμφιβολίας για τις φυσικές τους δυνατότητες, ενώ παράλληλα, λόγω του κινδύνου νοσημάτων που μεταδίδονται από τις μεταγγίσεις, ο φόβος επιμόλυνσης είναι πάντα υπαρκτός και ίσως αληθινός (υψηλός κίνδυνος μετάδοσης), όταν δεν οφείλεται σε ύπαρξη κάποιου ψυχολογικού προβλήματος όπως η συνύπαρξη μίας ειδικής φοβίας (Yamashita, Mednick, & Haines, 2014).

Ο παράγοντας που έχει όμως μελετηθεί περισσότερο σε σχέση με την ψυχολογία, είναι η θεραπεία αποσιδήρωσης και η συμμόρφωση σε αυτή, μιας και είναι ο καθοριστικός παράγοντας που βοηθά στην αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης, την πρόληψη των επιπλοκών και την ποιότητα ζωής των πασχόντων. Συγκεκριμένα, η παρεντερική θεραπεία αποσιδήρωσης, ειδικά στα μάτια ενός μικρού πάσχοντα, φαντάζει ως μια πράξη επίθεσης είτε αυτοκατευθυνόμενη ή επιβαλλόμενη από το περιβάλλον του, ενώ τα τρυπήματα του δέρματος από τις βελόνες είναι η αιτία που η εικόνα του σώματος «καταστρέφεται» και επιδρά στη μείωση της εικόνας εαυτού και της αυτοεκτίμησης του πάσχοντα, ειδικά μετά την εφηβεία, ενώ ο περιορισμός που προκαλεί τόσο στον ελεύθερο χρόνο όσο και τις κινήσεις σε σχέση με την συσκευή αποσιδήρωσης, δημιουργεί αισθήματα διαφοράς και περιορισμού έναντι των φυσιολογικών ατόμων. Οι γονείς από την άλλη πλευρά, αισθάνονται υπεύθυνοι για την ταλαιπωρία στην οποία υποβάλλονται τα παιδιά τους και κάποιες φορές δύνανται να χρησιμοποιούν την αποσιδήρωση ως μέσο ελέγχου των παιδιών-εφήβων (Yamashita, Mednick, & Haines, 2014).

Και παρά το γεγονός, ότι οι νέες θεραπείες αποσιδήρωσης αποτελούν τη λύση του προβλήματος, τουλάχιστον στο κομμάτι του χρόνου των ενέσεων και της εικόνας εαυτού, οι ασθενείς που λαμβάνουν από του στόματος σιδηροδεσμευτικούς παράγοντες, εξακολουθούν να αισθάνονται διαφορετικοί και να μην μπορούν να εκτιμήσουν άμεσα και γρήγορα τα αποτελέσματα της θεραπείας. Επομένως, η συμμόρφωση παραμένει ένα πρόβλημα ακόμη και σε αυτή την περίπτωση (Yamashita, Mednick, & Haines, 2014).

Τέλος, κατά την διάρκεια της εφηβείας και της νεαρής ενήλικης ζωής, μπορεί να εμφανιστούν σοβαρές επιπλοκές που ανάλογα με τη βαρύτητα τους επηρεάζουν ψυχολογικά τους πάσχοντες, όπως φάνηκε και από τη μελέτη των Lyraikos et al (2017). Έτσι, σε περίπτωση σοβαρής επιπλοκής, όπως είναι η καρδιοπάθεια ή η εκδήλωση διαβήτη, ο πάσχοντας βρίσκεται σε ψυχολογική αναπροσαρμογή, προσπαθώντας κατα κάποιο τρόπο

να ενοποιήσει τις ελπίδες και τον ενθουσιασμό της νεότητας του, με μία φυσική κατάσταση που έχει περιορισμούς στη λειτουργικότητα της και με τυπικά ιατρικά χαρακτηριστικά ατόμων μεγάλης ηλικίας. Κατά τη διάρκεια αυτής της περιόδου, υπάρχει σοβαρός κίνδυνος, ο μη ικανοποιητικά υποστηριζόμενος πάσχοντας, να αισθανθεί «απελπιστικά κατεστραμμένος», και να εγκαταλείψει τη θεραπεία (Yamashita, Mednick, & Haines, 2014).

2.5. Συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας για την κόπωση στις αιμοσφαιρινοπάθειες

Στο πλαίσιο αυτό, για να οριστούν οι στόχοι της παρούσας διατριβής προηγήθηκε συστηματική ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, ώστε να ανιχνευτούν τα υπάρχοντα δεδομένα που είναι βασισμένα σε αξιόπιστες μελέτες και να βρεθούν τα κενά στη μελέτη της κόπωσης, σε πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες. Έτσι, ο σκοπός αυτής της συστηματικής ανασκόπησης, ήταν να εντοπιστούν τα διαθέσιμα ψυχομετρικά εργαλεία μέτρησης της κόπωσης που χρησιμοποιούνται στις αιμοσφαιρινοπάθειες και ιδιαίτερα στη β θαλασσαιμία και ταυτόχρονα να πραγματοποιηθεί μια επισκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας για την επίδραση της κόπωσης στις αιμοσφαιρινοπάθειες, βάσει έγκυρων και με επαρκές δείγμα μελετών που να μετρούν το συγκεκριμένο σύμπτωμα.

Για τη διεξαγωγή αυτής της ανασκόπησης, χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρονική αναζήτηση στις βάσεις δεδομένων Scopus, Science Direct, Pubmed και Google Scholar, μέσω των λέξεων-κλειδιών: Thalassemia και/ή Thalassemic patients και/ή Sickle cell Anemia και/ή Haemoglobinopathy και/ή Hemoglobinopathy και/ή Hemoglobinopathies και/ή Hemoglobinopathies και/ή Blood transfusion και/ή fatigue and/or tiredness. Μετά τον αποκλεισμό των διπλοεγγραφών, εντοπίστηκαν 72 έγγραφα.

Οι μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια επιλεξιμότητας αυτής της ανασκόπησης εάν: [i] επικεντρώνονταν σε ασθενείς με διάγνωση αιμοσφαιρινοπάθειας [Μείζονα ή ενδιάμεση θαλασσαιμία, δρεπανοκυτταρική αναιμία], [ii] υπογράμμιζαν την κόπωση ως ένα από τα κύρια συμπτώματα στα οποία στόχευε η μελέτη, προκειμένου να μετρηθεί η κόπωση ως ένα από τα κύρια συμπτώματα και όχι ως παράγοντας συνοσηρότητας, [iii] ήταν μόνο μελέτες κοόρτης και επιδημιολογικές αλλά όχι ανασκοπήσεις, προκειμένου να αποφευχθεί η μεροληψία στα αποτελέσματα της μελέτης και [iv] μελέτες όπου ήταν διαθέσιμο πλήρες κείμενο, έτσι ώστε να είναι δυνατή η αξιολόγηση της ποιότητας των μετρήσεων.

Δεν χρησιμοποιήθηκαν κριτήρια αποκλεισμού όσον αφορά την ηλικία των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες. Ωστόσο, αποκλείστηκαν μελέτες σε ασθενείς που δεν αφορούσαν

κόπωση και μελέτες που δεν είχαν ψυχομετρικό εργαλείο ή αιματολογική παράμετρο μέτρησης της κόπωσης. Μελέτες εξαιρέθηκαν επίσης, αν δεν είχαν δημοσιευθεί στην ελληνική ή την αγγλική γλώσσα και αν δεν ήταν δυνατή η ανάκτηση του πλήρους κειμένου λόγω δημοσιευμένης περίληψης που αφορούσε σε πρακτικά συνεδρίου και όχι σε πλήρες άρθρο.

Τα ποιοτικά κριτήρια βάσει των οποίων αξιολογήθηκαν οι μελέτες, προέκυψαν από τον κατάλογο ελέγχου STROBE για μελέτες κοόρτης, μελέτες περίπτωσης ή επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης (STROBE, 2007) και αφορούσαν το σχεδιασμό της μελέτης, τον καθορισμό των πηγών προέλευσης, τους συμμετέχοντες, τις μετρήσεις δεδομένων, τα αποτελέσματα, τη μεθοδολογία, τα δημογραφικά στοιχεία, τις μη διορθωμένες εκτιμήσεις, τους περιορισμούς και την εξωτερική εγκυρότητα των αποτελεσμάτων της μελέτης (Δες πίνακα 2.5.1).

Πίνακας 2.5.1.: Κριτήρια επιλογής μελετών για την συμμετοχή τους στη συστηματική ανασκόπηση

1.	Σχεδιασμός μελέτης:	Οι συγγραφείς θα πρέπει να παρουσιάσουν τα βασικά στοιχεία του σχεδιασμού της μελέτης στην αρχή της έρευνας
2.	Τοποθεσία:	Οι συγγραφείς θα πρέπει να έχουν περιγράψει το περιβάλλον, τις τοποθεσίες και τις σχετικές ημερομηνίες, συμπεριλαμβανομένων περιόδων έναρξης, έκθεσης, παρακολούθησης και συλλογής δεδομένων
3.	Συμμετέχοντες:	Οι συγγραφείς θα πρέπει να έχουν καταγράψει στη μελέτη τα κριτήρια επιλεξιμότητας και τις πηγές και τις μεθόδους επιλογής των συμμετεχόντων. Επίσης θα πρέπει να περιγράφουν τις μεθόδους παρακολούθησης των ασθενών
4.	Πηγές δεδομένων / μέτρηση:	Οι συγγραφείς πρέπει να περιγράφουν όλες τις στατιστικές μεθόδους, και να εξηγούν πώς αντιμετωπίζονται τα ελλείποντα δεδομένα
5.	Αποτελέσματα	Στο τμήμα των αποτελεσμάτων για τους συμμετέχοντες, οι συγγραφείς θα πρέπει να αναφέρουν αριθμούς ατόμων σε κάθε στάδιο της μελέτης - π.χ. αριθμοί δυνητικά επιλέξιμοι, εξεταζόμενοι για επιλεξιμότητα, επιβεβαιωμένο τελικό δείγμα που, συμπεριλήφθηκε στη μελέτη, ολοκλήρωση παρακολούθησης και ανάλυση των δεδομένων
6.	Μέθοδος	Οι συγγραφείς θα πρέπει να περιγράφουν τις μεθόδους που χρησιμοποιούνται για την εξέταση υποομάδων

		και αλληλεπιδράσεων
7.	Περιγραφικά στατιστικά	Για τα περιγραφικά δεδομένα, οι συγγραφείς πρέπει να δίνουν χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων στη μελέτη [π. χ. δημογραφικά, κλινικά και κοινωνικά] και πληροφορίες σχετικά με τις εκθέσεις και τους δυνητικά συγχυτικούς παράγοντες
8.	Διαστήματα εμπιστοσύνης	Στα αποτελέσματα, οι συγγραφείς θα πρέπει να δίνουν εκτιμήσεις των μετρήσεων και, εάν ισχύει, εκτιμήσεις για την ακρίβεια των αποτελεσμάτων τους (π χ95% διάστημα εμπιστοσύνης) Θα πρέπει επίσης να καταστήσουν σαφές για ποιους συγχυτικούς παράγοντες έγινε προσαρμογή και για ποιο λόγο συμπεριλήφθηκαν
9.	Συζήτηση	Οι συγγραφείς πρέπει στη συζήτηση να έχουν συμπεριλάβει τους περιορισμούς της μελέτης, λαμβάνοντας υπόψη τις πηγές πιθανής μεροληψίας ή ασάφειας Θα πρέπει να αναφέρουν τόσο την κατεύθυνση όσο και το μέγεθος οποιασδήποτε πιθανής μεροληψίας του δείγματος
10.	Γενικευσιμότητα της μελέτης	Οι συγγραφείς θα πρέπει στη συζήτηση να έχουν περιγράψει τη γενικευσιμότητα [εξωτερική εγκυρότητα] των αποτελεσμάτων της μελέτης

Τα προαναφερθέντα κριτήρια, χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση της αξιοπιστίας και της εγκυρότητας των μελετών που εξετάστηκαν στην ανασκόπηση της βιβλιογραφίας της παρούσας διατριβής. Οι μελέτες βαθμολογήθηκαν με ένα «Ν» [«Ναι»] αν πληρούσαν ένα κριτήριο και ένα «Ο» [«Όχι»] αν δεν πληρούσαν ένα κριτήριο. Η βαθμολογία κυμαινόταν από 0-10 και για να συμπεριληφθεί μία έρευνα στη μελέτη θα έπρεπε να συγκεντρώνει τελική βαθμολογία μεγαλύτερη από 6.

Συνολικά οι περισσότερες από τις μελέτες που βρέθηκαν, αφορούσαν είτε τη μέτρηση της κόπωσης ως παράγοντα που συνέβαλε στην ποιότητα ζωής, ή τη μέτρηση των ψυχομετρικών ιδιοτήτων των ψυχομετρικών ερωτηματολογίων που αξιολογούν την κόπωση. Όλες οι μελέτες απευθύνονταν κυρίως σε παιδιά και νεαρούς ενήλικες, ενώ σε σχέση με τη διάγνωση οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες ήταν ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, με εξαίρεση μια μελέτη που περιλάμβανε ασθενείς με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (Ameringer, Elswick & Smith, 2014) και μια μελέτη με ασθενείς με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία (βΤΜ) (Tabey et al, 2013).

Σε δύο μελέτες, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα πολυδιάστατης κόπωσης 18 ερωτήσεων PedsQL™ για την αξιολόγηση της κόπωσης (Dampier et al, 2010, Paperinto et al,

2014). Σε μία μελέτη, χρησιμοποίησαν το πολυδιάστατο σύνθετο ερωτηματολόγιο συμπτωμάτων της κόπωσης (MFSI-SF), το σύντομο ερωτηματολόγιο κόπωσης (BFI) και τη συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS Fatigue Short Form (7 ερωτήσεων) (Ameringer, Elswick & Smith, 2014). Σε μία μελέτη χρησιμοποιήθηκε μια εναλλακτική συνοπτική μορφή του PROMIS Short form fatigue scale αλλά με 10 ερωτήσεις, ενώ η συνοπτική μορφή του ερωτηματολογίου PROMIS Fatigue Short Form (7 ερωτήσεων) χρησιμοποιήθηκε στις υπόλοιπες τρεις μελέτες είτε σε συνδυασμό με λήψη εργαστηριακών εξετάσεων (Lyon et al. 2014), είτε μαζί με κάποιο ερωτηματολόγιο αξιολόγησης της κλινικής εικόνας των πασχόντων (Dampier et al. 2016) (Keller et al. 2017).

Πρώτοι οι Dampier και συν. (2010), διεξήγαγαν μια αναδρομική μελέτη σε 1772 άτομα (53% αγόρια) με μέση ηλικία 9,6 ετών (SD 4,7) σε πάσχοντες με ενδιάμεση και βΤΜ. Στη συγκεκριμένη μελέτη, που ήταν από τις πρώτες που διερεύνησε την κόπωση σε πληθυσμό με αιμοσφαιρινοπάθειες, παρουσιάστηκε προοδευτική έκπτωση σε όλες τις βαθμολογίες της κλίμακας PedsQL™ στους γονείς, με εξαίρεση τη γνωστική κόπωση, αναλογικά, από τις ομάδες των νεότερων προς τις ομάδες των μεγαλύτερων ηλικιών (5-7, 8-12, 13-18). Η έκπτωση αυτή αντικατοπτρίζει μια χειροτέρευση της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία. Τέλος πρέπει να αναφερθεί πως η αιμοσφαιρίνη δεν είχε συσχέτιση με την κόπωση στη συγκεκριμένη μελέτη.

Λίγα χρόνια αργότερα, οι Tabey και συν. (2013) πραγματοποίησαν μια παρεμβατική μελέτη σε 73 ανήλικα παιδιά με ενδιάμεση β-θαλασσαιμία και 23 υγιείς μάρτυρες σε δύο μεγάλα νοσοκομεία που συνδέονται με το Πανεπιστήμιο Ιατρικών Επιστημών του Shiraz (νότιο Ιράν). Στη συγκεκριμένη μελέτη, μετρήθηκαν τα επίπεδα ελεύθερης και ολικής καρνιτίνης, και στη συνέχεια χορηγήθηκε συμπλήρωμα καρνιτίνης και φολικό οξύ. Από τη μελέτη βρέθηκε πως και στις τρεις ομάδες παιδιών με ενδιάμεση β-θαλασσαιμία (κατηγοριοποίηση με βάση την ηλικία), τα ελεύθερα και τα συνολικά επίπεδα καρνιτίνης στο πλάσμα ήταν σημαντικά χαμηλότερα από ό, τι στην ομάδα ελέγχου. Ο αριθμός των ατόμων που παραπονέθηκαν για μυαλγία και πόνο στα οστά, ήταν σημαντικά υψηλότερος και στις τρεις ομάδες από ό, τι στην ομάδα ελέγχου. Το επίπεδο Hb ήταν σημαντικά χαμηλότερο στις ομάδες της θαλασσαιμίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης μετά την παρέμβαση, έδειξαν πως η οσφυαλγία και η μυϊκή αδυναμία μειώθηκαν με τη χορήγηση καρνιτίνης. Επίσης, η χορήγηση συμπληρώματος καρνιτίνης και φολικού οξέος είχε ως αποτέλεσμα τη μείωση του συμπτώματος του οστικού πόνου και της μυϊκής αδυναμίας σε περιπτώσεις ενδιάμεσης β-θαλασσαιμίας. Έτσι, το νέο στοιχείο που έφερε στην επιφάνεια

η μελέτη αυτή, είναι το γεγονός ότι η χορήγηση συμπληρώματος L-καρνιτίνης μπορεί εν μέρει να μειώσει τον οστικό πόνο και την κόπωση στους ασθενείς αυτούς.

Σε μία μελέτη που πραγματοποιήθηκε από το Yadav και συν. (2014), για την καταγραφή του επιπολασμού της δρεπανοκυτταρικής νόσου και της κλινικής εκδήλωσής της σε ασθενείς που παρακολουθούνταν από μια κλινική για τη θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (SCA) στο νοσοκομείο NIRTH, στην πόλη Jabalpur, συμμετείχαν 404 πάσχοντες με δρεπανοκυτταρική νόσο (SCA) και 92 με μικροδρεπανοκυτταρική νόσο (SBT). Στη συγκεκριμένη μελέτη η κόπωση μετρήθηκε ως σύμπτωμα μέσω κλινικής συνέντευξης στους ασθενείς και βρέθηκε πως η κόπωση αποτελούσε σημαντικό σύμπτωμα σε 304 (75,2%) ασθενείς με SCA και 77 (83,7%) ασθενείς με SBT. Από τη μελέτη προέκυψε επίσης, πως σε κλινικό επίπεδο η παρουσία εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης σε ασθενείς με ΔN μείωνε τη συχνότητα και τη σοβαρότητα των συμπτωμάτων της νόσου όπως την αρθραλγία, το οίδημα, τον πόνο στα οστά, το κοιλιακό άλγος, το θωρακικό άλγος και την κόπωση. Επιπλέον, ο οστικός πόνος, το κοιλιακό άλγος, το θωρακικό άλγος και η κόπωση εμφάνισαν γραμμική μείωση με την αύξηση της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης και στους ασθενείς με SCA.

Την ίδια χρονιά, πραγματοποιήθηκε μία μελέτη με στόχο τη διερεύνηση της επίδρασης της κόπωσης σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, από τους Ameringer και συν. (2014), με ευκαιριακό δείγμα 60 εφήβων και νεαρών ενηλίκων, 15 έως 30 ετών. Τα αποτελέσματα σε σχέση με την κόπωση έδειξαν πως ήταν ήπια ως μέτρια σε σοβαρότητα την προηγούμενη μέρα. Υψηλότερες τιμές βρέθηκαν στις υποκλίμακες έντασης και γενικής κόπωσης και χαμηλότερες στην υποκλίμακα σωματικής κόπωσης. Οι συσχετίσεις μεταξύ των κλιμάκων που αξιολογούσαν την κόπωση (BFI Total, MFSI-SF Total, PROMIS Total) με αυτές που αξιολογούσαν τον πόνο (BPI), τον ύπνο (PSQI), το άγχος (STAI) και την κατάθλιψη (CESD), ήταν όλες στατιστικά σημαντικές και έδειχναν ότι όσο ο πόνος, οι διαταραχές του ύπνου, το άγχος, η κατάθλιψη και το άγχος επιδεινώνονταν, τόσο αυξανόταν και η κόπωση. Αντίθετα, δεν βρέθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην κόπωση και στις κυτοκίνες, ενώ υπήρχε μέτρια συσχέτιση της κόπωσης με την αιμοσφαιρίνη σε μία από τις κλίμακες. Τέλος, όλα τα ερωτηματολόγια που μετρούσαν την κόπωση (BFI Total, MFSI-SF Total, PROMIS Total), είχαν σημαντική και αρνητική συσχέτιση με τις 8 υποκλίμακες του SF-36, υποδεικνύοντας ότι η υψηλότερη κόπωση συνδέεται με χαμηλότερη ποιότητα ζωής.

Οι Paperpinto και συν. (2014) πραγματοποίησαν μια μελέτη με 240 παιδιά με δρεπανοκυτταρική νόσο και 303 γονείς από πέντε κλινικά κέντρα στις Ηνωμένες Πολιτείες και 256 υγιείς ενήλικες (N=799). Από τη μελέτη βρέθηκε, πως οι βαθμολογίες της

πολυδιάστατης κλίμακας κόπωσης PedsQL™ ήταν σημαντικά αυξημένες στους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο, από ότι στο συγκριτικό δείγμα παιδιών της ομάδας ελέγχου. Επίσης, όσο υψηλότερη ήταν η κόπωση τόσο χαμηλότερη ήταν η συνολική βαθμολογία στην ποιότητα ζωής (HRQOL). Δεν υπήρχαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ασθενών με ήπια και σοβαρή ΔΝ στις κλίμακες αυτοαναφοράς (που συμπληρώνουν οι ίδιοι οι ασθενείς). Αντίθετα, στα ερωτηματολόγια που συμπληρώνονταν από τους γονείς, φάνηκε στατιστικά σημαντική μεγαλύτερη κόπωση στους ασθενείς με σοβαρή νόσο σε σύγκριση με τους ασθενείς με ήπια νόσο. Το πιο σημαντικό αποτέλεσμα αυτής της μελέτης, ήταν η διαπίστωση ότι οι ασθενείς με ΔΝ και οι γονείς τους, διαφωνούν σε σχέση με το πως αντιλαμβάνεται η κάθε ομάδα την κόπωση, αποτέλεσμα που είναι σύμφωνο με την υπάρχουσα βιβλιογραφία, ότι οι πληροφορίες που παρέχονται από τους γονείς ή κηδεμόνες δεν είναι ταυτόσημες με εκείνες που αναφέρονται από τον ασθενή, ιδιαίτερα για τομείς που μπορούν να εκτιμηθούν δυσκολότερα και είναι ενδογενείς όπως η κόπωση.

Σε μία αντίστοιχου δείγματος μελέτη, από τους Lyon και συν. (2014), που έγινε σύγκριση της κόπωσης με τα επίπεδα της κυτοκίνης, σε 295 συμμετέχοντες με διαγνώσεις ανομιαλγίας (N = 72), εγκυμοσύνη δεύτερου τριμήνου (N = 73), δρεπανοκυτταρική αναιμία (N = 60) και καρδιομεταβολικό κίνδυνο (N = 91), βρέθηκε πως τα επίπεδα των συμπτωμάτων ήταν γενικά αυξημένα ανάμεσα στις ομάδες και οι μέσες τιμές των ατόμων με ΔΝ ήταν χαμηλότερες από το μέσο όρο του συνολικού δείγματος. Το πιο σημαντικό όμως εύρημα της συγκεκριμένης μελέτης, ήταν ότι δεν υπήρξαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ οποιασδήποτε κυτοκίνης και της κόπωσης. Τα αποτελέσματα αυτής της ανάλυσης κατέδειξαν, μια διαφορά στα πρότυπα των κυτοκινών σε όλες τις ψυχοκινητικές μεταβλητές που δεν υποστηρίζουν πλήρως την υπόθεση ότι η κόπωση, το αντιληπτό άγχος και τα καταθλιπτικά συμπτώματα μοιράζονται έναν κοινό βιολογικό μηχανισμό όπως μετράται από τα περιφερικά επίπεδα κυτοκίνης.

Ένα χρόνο αργότερα, οι De Walt και συν. (2015) πραγματοποίησαν μια μελέτη σε ασθενείς με 4 χρόνια νοσήματα (N = 1136), με παιδιατρικούς ασθενείς από προγράμματα δρεπανοκυτταρικής νόσου στο Πανεπιστήμιο Emory και στο Duke University (N = 235). Τα ερωτηματολόγια PROMIS® και η κλίμακα συνοπτικής μορφής PROMIS (7 ερωτήσεων), χορηγήθηκαν στο δείγμα και οι ασθενείς με ΔΝ κατηγοριοποιήθηκαν σε δύο ομάδες με βάση τη σοβαρότητα της νόσου. Σε εκείνους που είχαν λάβει θεραπεία στο σπίτι για την αντιμετώπιση των κρίσεων πόνου την προηγούμενη εβδομάδα, και εκείνους που δεν είχαν λάβει θεραπεία. Η ανάλυση έδειξε, ότι οι ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε θεραπεία για πόνο ανέφεραν χαμηλότερη κινητικότητα και λειτουργικότητα του ανώτερου άκρου και

υψηλότερα καταθλιπτικά συμπτώματα, άγχος, παρεμβολή του πόνου στη λειτουργικότητα τους και κόπωση σε σχέση με τους ασθενείς που δεν είχαν. Επίσης, οι ασθενείς που είχαν νοσηλευτεί τους τελευταίους 6 μήνες, παρουσίασαν σημαντικά μειωμένη λειτουργικότητα, σε όλους τους τομείς των ερωτηματολογίων. Τέλος, η κόπωση συσχετίστηκε σε μεγάλο βαθμό με πολλές άλλες κλίμακες εκτός από τις σχέσεις με τους ομηλικούς.

Μια άλλη μελέτη από τους Dampier et al. (2016), πραγματοποιήθηκε σε ευκαιριακό δείγμα ασθενών με ΔΝ (N: 235) ηλικίας 8-17 ετών, που παρακολουθούνταν από δύο μεγάλα προγράμματα αντιμετώπισης δρεπανοκυτταρικής νόσου (Child's Healthcare της Ατλάντα και του Πανεπιστημίου Duke). Σε αυτή τη μελέτη, χορηγήθηκε το PROMIS. Οι μέσες βαθμολογίες με ανώτερο το 100, για την κόπωση ήταν 46,7 (SD: 13,0) και είναι χαμηλότερες από τη βαθμολογία του γενικού πληθυσμού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι γυναίκες ανέφεραν σημαντικά υψηλότερη κόπωση. Ο αριθμός των επεισοδίων πόνου που αντιμετωπίστηκαν στο σπίτι, ο αριθμός των επισκέψεων στα επείγοντα για αντιμετώπιση του πόνου και ο αριθμός των νοσηλείων τους τελευταίους 6 μήνες, είχαν όλα σημαντική και θετική συσχέτιση με την αύξηση της κόπωσης. Επίσης, ο πόνος είτε από τον πρόσφατο οξύ αγγειο-αποφρακτικό επεισόδιο, είτε από την επίμονη ασθένεια των οστών / αρθρώσεων, επηρέαζε εξίσου την παρεμβολή του πόνου στη λειτουργικότητα και τα αποτελέσματα στις κλίμακες της κόπωσης.

Το 2017 οι Keller και συν. πραγματοποίησαν μελέτη σε 490 ενήλικες με ΔΝ από επτά διαφορετικές κλινικές στις ΗΠΑ προκειμένου να επικυρωθούν δύο κλίμακες για χρήση σε ενήλικες με ΔΝ. Οι κλίμακες που χρησιμοποιήθηκαν, ήταν σύντομη μορφή της κλίμακας κόπωσης του PROMIS Fatigue (7 ερωτήσεων) και το ερωτηματολόγιο ASCQ-Me, για τη μέτρηση της σοβαρότητας της νόσου. Το δείγμα κατηγοριοποιήθηκε σε χαμηλό, μεσαίο και υψηλό επίπεδο σοβαρότητας, με βάση το ιατρικό ιστορικό και σύμφωνα με την ύπαρξη συνταγογραφούμενης φαρμακευτικής αγωγής για πόνο, μεταγγίσεις αίματος και μερικές από τις διαγνώσεις (αμφιβληστροειδοπάθεια, αγγειακή νέκρωση, έλκη στα κάτω άκρα, νεφρική νόσο, εγκεφαλικό επεισόδιο και πνευμονική υπέρταση). Τα αποτελέσματα που προέκυψαν από αυτή τη μελέτη σχετικά με την κόπωση, έδειξαν στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των τριών επιπέδων σοβαρότητας στις βαθμολογίες. Η κλίμακα PROMIS Fatigue SF, είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη σοβαρότητα της ΔΝ, ενώ οι βαθμολογίες της κόπωσης για το συνολικό δείγμα κυμαίνονταν από 54,41 έως 58,24,

Όπως φαίνεται από τα δεδομένα των μέχρι τώρα ερευνών, έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη μέτρηση της κόπωσης μόνο σε πάσχοντες με δρεπανοκυτταρική αναιμία και κυρίως παιδιά και όχι ενήλικες. Παρά το γεγονός ότι στην Ελλάδα η β μεσογειακή αναιμία,

αποτελεί μία από τις αιμοσφαιρινοπάθειες με τους περισσότερους μεταγγιζόμενους ασθενείς, εντούτοις δεν υπάρχει καμία έρευνα που να μετρά την κόπωση στον συγκεκριμένο πληθυσμό, αν και υπάρχει στη μέχρι τώρα βιβλιογραφία υψηλή συσχέτιση ανάμεσα στην χαμηλή αιμοσφαιρίνη και την κόπωση.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

3.1. Σκοπός

Σκοπός της παρούσας διδακτορικής διατριβής, είναι η εκτίμηση των χαρακτηριστικών της κόπωσης σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες που μεταγγίζονται σε Μονάδες Μεσογειακής Αναιμίας, σε Νοσοκομεία του κέντρου και της περιφέρειας, με τη χρήση του σταθμισμένου στην Ελληνική γλώσσα πολυδιάστατου ερωτηματολογίου κόπωσης Multidimensional Fatigue Inventory (MFI). Επιπλέον, ο σκοπός της μελέτης είναι η συσχέτιση της κόπωσης με ψυχολογικές παραμέτρους και συγκεκριμένα με το άγχος, το στρες και την κατάθλιψη, με το αυτοαναφερόμενο επίπεδο υγείας (EQ-5D), με τα νοσολογικά δεδομένα των πασχόντων στο συνολικό πληθυσμό και με βιολογικές παραμέτρους.

3.2. Ερευνητικοί στόχοι

Όπως φάνηκε από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, δεν υπάρχουν μέχρι τώρα δεδομένα για τη μέτρηση της κόπωσης στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες στην Ελλάδα, και δεν υπάρχουν διεθνώς δεδομένα για τη σύγκριση της κόπωσης με εργαστηριακούς δείκτες σε μεταγγιζόμενους πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες.

Αρχικά, στόχος αυτής της μελέτης είναι η αξιολόγηση της κόπωσης στους Έλληνες πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες που μεταγγίζονται συστηματικά, και η συσχέτιση της με τις ψυχολογικές παραμέτρους που έχουν φανεί να σχετίζονται με αυτή στη διεθνή βιβλιογραφία και εργαστηριακούς δείκτες που δεν έχουν μετρηθεί μέχρι σήμερα.

Οι κυριότερες ερευνητικές υποθέσεις που θα διερευνηθούν είναι :

1. Οι πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες παρουσιάζουν υψηλότερα επίπεδα κόπωσης σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό.
2. Τα δύο φύλα διαφέρουν ως προς την κόπωση
3. Η κόπωση επηρεάζεται αρνητικά από τους συναισθηματικούς παράγοντες άγχος, στρες και κατάθλιψη.
4. Η χαμηλή αιμοσφαιρίνη επιδρά αρνητικά στην κόπωση στους πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες.
5. Οι επιπλοκές της νόσου και κυρίως το φορτίο σιδήρου ήπατος -μυοκαρδίου επιδρούν αρνητικά στην κόπωση των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες.
6. Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, κορτιζόλης ορού, φερριτίνης και ²⁵OH βιταμίνης D σχετίζονται με τα επίπεδα κόπωσης.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1. Πληθυσμός της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη, συμμετείχαν πάσχοντες μεταγγιζόμενοι με αιμοσφαιρινοπάθειες από 2 Μονάδες Μεσογειακής Αναιμίας (Μ.Μ.Α.) μεγάλων αστικών κέντρων (Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών-Νοσοκομείο Παίδων «η Αγία Σοφία» και Μονάδα Νοσηλείας Μεσογειακής Αναιμίας, Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά «ο Άγιος Παντελεήμων) και 3 Μ.Μ.Α. από πόλεις της περιφέρειας, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Γενικού Νοσοκομείου Καρδίτσας, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Γενικού Νοσοκομείου Άρτας και Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Νοσοκομείου Χανίων.

Τα ερωτηματολόγια διανεμήθηκαν μετά από έγκριση των αντίστοιχων νοσοκομείων.

Κατάλληλα να συμπεριληφθούν στη μελέτη κρίθηκαν, όσα άτομα ήταν ηλικίας >18 ετών, γνώριζαν την ελληνική γλώσσα, ήταν σε θέση και επιθυμούσαν να συμπληρώσουν τα ερωτηματολόγια.

Εξαιρέθηκαν από τη μελέτη οι ασθενείς με διαταραχή επικοινωνίας και σοβαρά νευρολογικά ή ψυχιατρικά νοσήματα.

Για τη συσχέτιση της κόπωσης στους πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες, με το γενικό πληθυσμό χρησιμοποιήθηκε τυχαίο δείγμα υγιούς πληθυσμού 185 ατόμων που παραχωρήθηκε από τη βάση δεδομένων που συλλέχθηκε για τους σκοπούς της αρχικής στάθμισης του ερωτηματολογίου στην Ελλάδα, από το Λυράκο και συν. (Lyraκος, Spyrgoroulos, Xatziagelaki, Tinas, Kostorpanagiotou, & Spinaris, 2013).

Για τη συσχέτιση της κόπωσης με τους βιολογικούς δείκτες της κορτιζόλης και της βιταμίνης D3, χρησιμοποιήθηκε ευκαιριακό δείγμα 97 ασθενών από τη ΜΝΜΑ του Γ.Ν.Ν. «Αγ. Παντελεήμων» όπου το προσωπικό δέχτηκε να συμμετάσχει στη λήψη των δειγμάτων.

4.2. Σχεδιασμός της μελέτης

Το επιστημονικό συμβούλιο και η επιτροπή δεοντολογίας των νοσοκομείων, ενέκρινε το πρωτόκολλο της μελέτης. Από όλους τους συμμετέχοντες λήφθηκε γραπτή συγκατάθεση για την αποδοχή συμμετοχής τους στη μελέτη. Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων που δόθηκαν στις μονάδες, έγινε την ημέρα της προγραμματισμένης μετάγγισης των πασχόντων.

Η ερευνήτρια, ανέφερε περιληπτικά το σκοπό της συγκεκριμένης έρευνας, τονίζοντας ότι η συμμετοχή ήταν εντελώς εθελοντική και τα στοιχεία της έρευνας απόλυτα εμπιστευτικά και διαθέσιμα σε οποιονδήποτε από τους συμμετέχοντες στην ερευνητική

διαδικασία. Στη συνέχεια, παρείχε οδηγίες για τον τρόπο συμπλήρωσης των ερωτηματολογίων. Μετά την συμπλήρωση τους παραλάμβανε τα ερωτηματολόγια και μπροστά στους συμμετέχοντες τα τοποθετούσε σε φάκελο που σφραγίζονταν. Στα νοσοκομεία της περιφέρειας, τα ερωτηματολόγια ήταν αριθμημένα και ανώνυμα και δόθηκαν σε φακέλους με συνοδευτική επιστολή η οποία εξηγούσε το σκοπό της έρευνας (Παράρτημα). Περαιτέρω διευκρινήσεις, δόθηκαν από τους υπεύθυνους των Μονάδων. Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων διαρκούσε περίπου 45 λεπτά της ώρας.

Οι συμμετέχοντες έπειτα από έγγραφη ενημέρωση-συγκατάθεση, απάντησαν στο ερωτηματολόγιο εκτίμησης της κόπωσης, σε ερωτηματολόγιο εκτίμησης της κατάθλιψης του άγχους και τους στρες, ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς για την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα της ζωής, καθώς και ερωτηματολόγιο σχετικά με δημογραφικά χαρακτηριστικά και το χρόνο εμφάνισης, τη διάρκεια, και τις αιτίες που θεωρούσαν ότι ερμηνεύουν την κόπωση τους.

Πριν τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου, στους ασθενείς που είχαν συναινέσει, στο ΓΝΝ «Αγ. Παντελεήμων», πραγματοποιούνταν πρωινή λήψη αίματος, στο οποίο στη συνέχεια τοποθετούνταν αυτοκόλλητο με κωδικό αριθμό ίδιο με αυτόν που αναγραφόταν στο κάθε ερωτηματολόγιο για την ταύτιση των εργαστηριακών δειγμάτων με το αντίστοιχο ερωτηματολόγιο ώστε να είναι στη συνέχεια δυνατή η στατιστική επεξεργασία των αποτελεσμάτων.

Οι φάκελοι που συμπληρώθηκαν απουσία της ερευνήτριας στα περιφερειακά νοσοκομεία, επιστράφηκαν στους υπεύθυνους των Μονάδων σφραγισμένοι και αποστάλθηκαν στην ερευνήτρια. Για τη διατήρηση του απορρήτου στους πάσχοντες αυτούς, οι υπεύθυνοι των μονάδων της επαρχίας μετά την συγκατάθεση των πασχόντων για τη συμμετοχή τους στη μελέτη, συμπλήρωναν τα νοσολογικά στοιχεία του κάθε πάσχοντα στο ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς και στη συνέχεια το ερωτηματολόγιο δινόταν στον πάσχοντα για να απαντήσει στα υπόλοιπα ερωτηματολόγια σχετικά με την κόπωση που ένιωθε και τη συναισθηματική κατάσταση του στην παρούσα φάση πριν τη μετάγγιση.

4.3. Εργαλεία έρευνας

4.3.1. Ερωτηματολόγιο δημογραφικών χαρακτηριστικών

Για τις ανάγκες της παρούσας διδακτορικής διατριβής, δημιουργήθηκε ένα ερωτηματολόγιο για την καταγραφή των δημογραφικών χαρακτηριστικών των συμμετεχόντων στη μελέτη (Παράρτημα).

Συγκεκριμένα το ερωτηματολόγιο στην πρώτη ενότητα, καταγράφει στοιχεία που σχετίζονται με το φύλο, την ηλικία, την οικογενειακή κατάσταση και το μορφωτικό επίπεδο των συμμετεχόντων.

Στη δεύτερη ενότητα, καταγράφεται ο τόπος διαμονής, η οικογενειακή κατάσταση και ο αριθμός των τέκνων.

Στην τρίτη ενότητα, καταγράφεται το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης και η συχνότητα παράλειψης της θεραπείας, καθώς και οι εργαστηριακές μετρήσεις από τον φάκελο των ασθενών.

Στην τέταρτη ενότητα καταγράφονται οι ποιοτικές ερωτήσεις που αφορούν την ποιότητα ζωής, την κόπωση και τους τρόπους αντιμετώπισης της,

4.3.2. Ελληνικό Πολυδιάστατο Ερωτηματολόγιο Κόπωσης (Multidimensional Fatigue Inventory - MFI 20)

Η μέτρηση της κόπωσης, πραγματοποιήθηκε με το πολυδιάστατο ερωτηματολόγιο κόπωσης MFI 20 (Smets et al., 1995), ένα ερωτηματολόγιο με είκοσι ερωτήσεις σχεδιασμένες για την μέτρηση της κόπωσης, σε πέντε κατηγορίες- παράγοντες. Συγκεκριμένα μετρά τους εξής παράγοντες:

- I. Γενική κόπωση
- II. Σωματική κόπωση
- III. Μειωμένη δραστηριότητα
- IV. Μειωμένα Κίνητρα και
- V. Πνευματική κόπωση.

Το ερωτηματολόγιο έχει μεταφραστεί και επικαιροποιηθεί στον ελληνικό πληθυσμό από τους Λυράκο και συν. το 2012 (Lyraikos, et al., 2012), και στα πλαίσια της παρούσας διατριβής ελέγχθηκαν οι ψυχομετρικές του ιδιότητες επιπλέον στους πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες από τους Ασλάνη και συν. (Aslani et al, 2018 in press).

Τρόπος βαθμολόγησης: Οι συμμετέχοντες βαθμολογούνται για κάθε πρόταση του ερωτηματολογίου με κριτήριο το κατά πόσο δηλώνουν ότι το περιεχόμενο της, τους χαρακτηρίζει. Οι βαθμολογίες που μπορούν να συγκεντρώσουν ανά πρόταση, κυμαίνονται από 1 μέχρι 5 βαθμούς. Οι βαθμοί κάθε συμμετέχοντα αθροίζονται, προκειμένου να υπολογιστεί η συνολική τιμή που δείχνει την συνολική κόπωση και μπορεί να πάρει τιμές από 4 έως 100 με τις υψηλότερες τιμές να δηλώνουν μεγαλύτερα επίπεδα συνολικής κόπωσης. Επίσης οι τιμές για κάθε κατηγορία- παράγοντα, αθροίζονται ξεχωριστά και μας δίνουν την κόπωση για τους πέντε ανεξάρτητους παράγοντες του ερωτηματολογίου ξεχωριστά, με ελάχιστη βαθμολογία τους 4 βαθμούς (καθόλου κόπωση) και μέγιστο τους 20 βαθμούς (μέγιστη κόπωση).

Σύμφωνα με τα στοιχεία της στάθμισης του ερωτηματολογίου στον ελληνικό πληθυσμό, η κλίμακα διαθέτει υψηλή αξιοπιστία εσωτερικής συνοχής για το σύνολο του ερωτηματολογίου (Cronbach $\alpha = 0,894$), και αποδεκτή για τους 5 παράγοντες (Cronbach $\alpha = 0,703-0,820$) με εξαίρεση την κλίμακα μειωμένων κινήτρων που είναι $\alpha = ,675$. Το ερωτηματολόγιο φάνηκε επίσης να έχει πολύ καλή διακρίνουσα εγκυρότητα, καθώς βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στο γενικό πληθυσμό και σε ασθενείς με συναισθηματική διαταραχή σε όλες τις υποκλίμακες (Λυρακος, και συν., 2011).

4.3.3. Ελληνικό Ερωτηματολόγιο Μέτρησης της κατάθλιψης του άγχους και του στρες (Depression Anxiety Stress Scale- DASS-21)

Η μέτρηση των ψυχολογικών παραμέτρων πραγματοποιήθηκε με το ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς DASS 21 ερωτήσεων, που αποτελείται από τρεις κλίμακες σχεδιασμένες να μετρούν την αρνητική συναισθηματική διάσταση της κατάθλιψης, του άγχους και του στρες, μέσα από 21 προτάσεις. Καθεμία από τις τρεις κλίμακες του DASS περιλαμβάνει 7 ερωτήματα.

Η **κλίμακα Κατάθλιψης**, αξιολογεί την δυσφορία, την απελπισία, την υποτίμηση της ζωής, την αυτό-υποτίμηση, την έλλειψη ενδιαφέροντος / συμμετοχής, την ανηδονία, και την απάθεια.

Η **κλίμακα Άγχους**, αξιολογεί την διέγερση του αυτόνομου νευρικού συστήματος, την επίδραση στο μυοσκελετικό, το άγχος σαν κατάσταση και την υποκειμενική εμπειρία της επίδρασης του άγχους.

Η **κλίμακα Στρες**, είναι ευαίσθητη σε επίπεδα χρόνιας μη ειδικής διέγερσης. Αξιολογεί την δυσκολία χαλάρωσης, την υπερδιέγερση, και την ευεξαπτότητα, την ευερεθιστότητα / υπέρ-αντιδραστικότητα και την ανυπομονησία.

Οι συμμετέχοντες, δηλώνουν τον βαθμό στον οποίο θεωρούν ότι τους αντιπροσωπεύει κάθε μια από τις προτάσεις χρησιμοποιώντας μια 4βάθμια κλίμακα Likert (0= Δεν ίσχυσε καθόλου για μένα, 3 = Είχε ισχύ σε μένα πάρα πολύ, ή τις περισσότερες φορές). Για την συμπλήρωση του τεστ δεν υπάρχει χρονικό όριο (Lovibond & Lovibond, 1995). Οι βαθμοί κάθε συμμετέχοντα, αθροίζονται προκειμένου να υπολογιστεί η συνολική τιμή της αρνητικής συναισθηματικής κατάστασης. Η ανώτερη τιμή είναι 126 για την συνολική κλίμακα και 42 για την κάθε υποκλίμακα κατάθλιψης, άγχους και στρες.

Η κλίμακα έχει μεταφραστεί και σταθμιστεί στην Ελληνική γλώσσα από τους Λυράκο και συν. (2012), ενώ τόσο η συνολική κλίμακα όσο και οι υποκλίμακες διαθέτουν υψηλή αξιοπιστία εσωτερικής συνοχής Cronbach $\alpha_{\text{συνολικό}}=0,965$. Η αξιοπιστία εσωτερικής συνοχής για την κλίμακα της κατάθλιψης είναι $\alpha=0,941$, για την κλίμακα του άγχους

$\alpha=0,906$ και για την κλίμακα του στρες $\alpha=0,942$ (Lyrakos, Arvaniti, Smyrnioti, & Kostopanagiotou, 2011).

Η αξιολόγηση των επιπέδων επιβάρυνσης γίνονται με βάση τις διεθνείς νόρμες ταξινόμησης σύμφωνα με τον παρακάτω πίνακα.

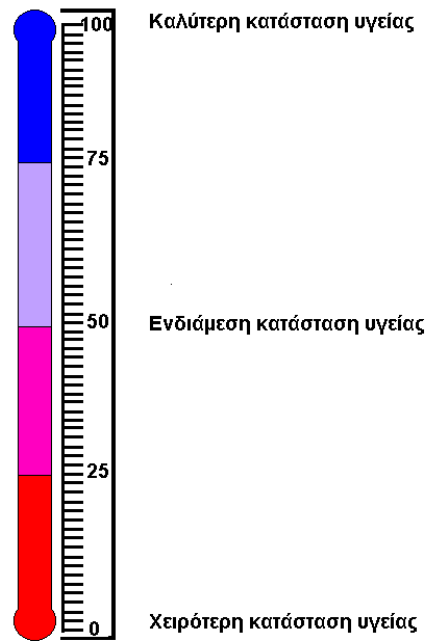
Πίνακας 4.3.1. Πίνακας βαρύτητας ανάλογα με τη βαθμολογία στην κλίμακα DASS για άγχος στρες και κατάθλιψη

	Κατάθλιψη	Άγχος	Στρες
Φυσιολογικό σκορ	0-9	0-7	0-14
Ήπια έκπτωση	10-13	8-9	15-18
Μέτρια έκπτωση	14-20	10-14	19-25
Σοβαρή έκπτωση	21-27	15-19	26-33
Πολύ σοβαρή έκπτωση	28+	20+	34+
Βασισμένα σε διεθνής νόρμες και την ελληνική στάθμιση			

Πηγή: <http://lyrakosgeorge.weebly.com/epsilonlambda941gammamaxitauepsilon-alpha-941chiepsilontauepsilon-940gammachiomicrosigmaf-sigmataurhoepsilon-sigmaf-942-kappaalphatau940thetalambdaiotapsieta.html>

4.3.4. Θερμόμετρο υγείας Euro-5D

Για τη μέτρηση της παρούσας υγείας, χρησιμοποιήθηκε το θερμόμετρο υγείας του ερωτηματολογίου EQ-5D, μια οπτική αναλογική κλίμακα (visual analogue scale, VAS), μήκους 20 εκατοστών που αξιολογεί την παρούσα κατάσταση υγείας σύμφωνα με τον ίδιο τον πάσχοντα, από το 0 (η χειρότερη κατάσταση υγείας) έως το 100 (η καλύτερη δυνατή υγεία). Ενδιάμεσες τιμές της οπτικής αναλογικής κλίμακας, π.χ. VAS=50, δηλώνουν ενδιάμεσες καταστάσεις υγείας. Η κλίμακα αυτή βασίζεται, στις υποκειμενικές εκτιμήσεις του ατόμου για την κατάσταση της υγείας του. (Σχήμα 1).



Σχήμα 1: Οπτική Αναλογική κλίμακα (VAS)

Πηγή :EuroQol

Το θερμόμετρο υγείας, αποτελεί ένα απλό και αρκετά περιεκτικό όργανο για την περιγραφή και αξιολόγηση της παρούσας ΣΥΠΖ του υπό μελέτη πληθυσμού, όπως αυτή εκτιμάται από τα άτομα κατά τη χρονική στιγμή που συμπληρώνουν το ερωτηματολόγιο. Η μέτρηση γίνεται με όρους ωφελιμότητας ή με άμεσες αποτιμήσεις. Είναι κατάλληλο για την εκτίμηση της υγείας τόσο του γενικού πληθυσμού, όσο και ομάδων πληθυσμού με ειδικά προβλήματα υγείας. Το EQ-5D, σχεδιάστηκε αρχικά έτσι ώστε να μπορεί να συμπληρώνεται εύκολα από τον ίδιο τον ασθενή, όμως σύμφωνα με τις οδηγίες του EuroQol Group, μπορεί να χρησιμοποιηθεί και σε τηλεφωνική έρευνα, σε έρευνα μέσω διαδικτύου και σε συνέντευξη. Οι οδηγίες για τη χρήση του συμπεριλαμβάνονται στο ίδιο το ερωτηματολόγιο.

Το EuroQol Group, έχει θεσπίσει οδηγίες για μεταφράσεις του EQ-5D σε άλλες γλώσσες και για τη προσαρμογή σε συγκεκριμένα πολιτισμικά περιβάλλοντα. Αυτήν την περίοδο, υπάρχουν περισσότερες από 80 διαφορετικές εκδόσεις σε ισάριθμες γλώσσες και όλες εκτελούνται σύμφωνα με τις διεθνείς οδηγίες. Στην Ελλάδα η μετάφραση και οι μελέτες αξιοπιστίας, ανταποκρισιμότητας και εγκυρότητας έχουν γίνει από τον Υφαντόπουλο (Yfantopoulos, 2001).

Το EQ-5D, έχει χρησιμοποιηθεί εκτεταμένα και σε έρευνες που πραγματοποιούν οι φαρμακευτικές βιομηχανίες ενώ είναι ένα από τα πιο χρήσιμα εργαλεία μέτρησης, που χρησιμοποιούνται στις αναλύσεις κόστους- αποτελεσματικότητας (www.euroqol.org).

4.3.5. Εργαστηριακές μετρήσεις

Καταγράφηκαν από τους φακέλους των ασθενών, οι εργαστηριακές τιμές από τα αποτελέσματα μαγνητικών τομογραφιών για καρδιά και ήπαρ και λήφθηκε δείγμα αίματος για την τιμή της αιμοσφαιρίνης πριν τη μετάγγιση, της φερριτίνης, της κορτιζόλης και της βιταμίνης D3. Τα δείγματα της αιμοσφαιρίνης και της φερριτίνης εισάγονταν σε φιαλίδια γενικής αίματος με αντιπηκτικό, ενώ της κορτιζόλης και της βιταμίνης D3 σε φιαλίδια χωρίς αντιπηκτικό και εν συνεχεία φυγοκεντρούνταν στις 3000rpm (στροφές), για 10 λεπτά σε θερμοκρασία δωματίου για την απομόνωση του πλάσματος από τα υπόλοιπα συστατικά του αίματος. Ο ορός για τη μέτρηση της κορτιζόλης και της βιταμίνης D3, τοποθετούνταν στη συνέχεια σε σωληνάρια τύπου Eppendorf, (1,5mL) και φυλάσσονταν σε βαθιά κατάψυξη, στους -80oC μέχρι να πραγματοποιηθεί ο εργαστηριακός έλεγχος.

4.3.5.1. Μετρήσεις βιολογικών παραγόντων

Μέτρηση κορτιζόλης

Οι μετρήσεις της κορτιζόλης στο πλάσμα, πραγματοποιήθηκαν με το Cortizol EIA kit της Cayman Chemical Company. Η δοκιμασία βασίζεται στην ανταγωνιστική σύζευξη της κορτιζόλης με την κορτιζολο-ακετυλοχολινεστεράση (AChE/cortisol-acetylcholinesterase), ειδικού στη κορτιζόλη μονοκλωνικού αντισώματος επίμους.

Σε πλακίδιο 96 θέσεων, τοποθετήθηκαν 100μl ειδικού διαλύματος στις μη ειδικές θέσεις (NSB – χωρίς αντίσωμα) και 50μl ειδικού διαλύματος στις θέσεις μέγιστης σύζευξης (B0). Ακολούθως προστέθηκαν 50μl του πρότυπου διαλύματος κορτιζόλης στις θέσεις S1 – S8 και 50μl του δείγματος σε κάθε θέση. Μετά από τριπλές διαλύσεις, εγχύθηκαν 50μl σε κάθε θέση εκτός από τις θέσεις ολικής ενζυμικής δραστηριότητας (TA) και τις κενές θέσεις (Blk) και προστέθηκαν 50μl του μονοκλωνικού αντισώματος σε όλες τις θέσεις, εκτός από τις TA, NSB και Blk. Το πλακίδιο καλύφθηκε με πλαστική μεμβράνη και παρέμεινε στους 4oC για όλη τη νύχτα. Ακολούθησε κένωση των θέσεων και ξέπλυμα με ειδικό πλυστικό υγρό (5 φορές). Εν συνεχεία προστέθηκαν 200μl του αντιδραστηρίου Ellman σε κάθε θέση και 5μl της ανιχνευτικής ουσίας (AChE) στη θέση TA. Το πλακίδιο ακολούθως επικαλύφθηκε με πλαστική μεμβράνη και παρέμεινε σε ειδικό ανακινητή σε σκοτεινό σημείο για 90 έως 120 λεπτά. Μετά από αυτό το χρονικό διάστημα, σκουπίστηκε ελαφρά η κάτω επιφάνεια του πλακιδίου και αφαιρέθηκε το κάλυμμα. Μετρήθηκε η απορρόφηση σε μήκος κύματος 405-420 nm σε σπεκτροφωτόμετρο.

Μέτρηση Βιταμίνης D3

Οι μετρήσεις της βιταμίνης D3 στο πλάσμα, πραγματοποιήθηκαν με την ανάλυση LIAISON® 25 OH Vitamin D, που είναι ένας άμεσος συναγωνιστικός ανοσοπροσδιορισμός

χημειοφωταύγειας (CLIA) για τον ποσοτικό προσδιορισμό της συνολικής 25 ΟΗ Βιταμίνης D στον ορό, με πλακίδιο 96 θέσεων, όπως και στη μέτρηση της κορτιζόλης.

Η ανάλυση LIAISON® 25 ΟΗ Vitamin D TOTAL, χρησιμοποιεί τεχνολογία ανοσοπροσδιορισμού χημειοφωταύγειας (CLIA) για τον ποσοτικό προσδιορισμό της 25-υδροξυβιταμίνης D και άλλων υδροξυλιωμένων μεταβολιτών της βιταμίνης D στον ανθρώπινο ορό, το πλάσμα EDTA ή το πλάσμα ηπαρίνης λιθίου που πρόκειται να χρησιμοποιηθεί στον καθορισμό της επάρκειας της βιταμίνης D με τη χρήση της οικογένειας* αναλυτών LIAISON® . Τα αποτελέσματα της ανάλυσης, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται από κοινού με άλλα κλινικά ή εργαστηριακά δεδομένα για να βοηθήσουν τον κλινικό ιατρό στη λήψη αποφάσεων που αφορούν τη διαχείριση μεμονωμένων ασθενών.

Η διαδικασία της εξέτασης, περιλαμβάνει αρχικά την πρώτη επώαση, φάση κατά την οποία η 25 ΟΗ Βιταμίνη D αποσυνδέεται από τη δεσμευτική πρωτεΐνη της και δεσμεύεται στο συγκεκριμένο αντίσωμα στη στερεά κατάσταση. Μετά από 10 λεπτά, προστίθεται ιχνηθέτης, (βιταμίνη D συνδεδεμένη σε παράγωγο ισολουμινόλης). Μετά από μια δεύτερη επώαση 10 λεπτών, το αδέσμευτο υλικό απομακρύνεται με έναν κύκλο πλύσης. Κατόπιν, προστίθενται τα αντιδραστήρια εκκίνησης για να ξεκινήσει η αντίδραση χημειοφωταύγειας. Το φωτεινό σήμα μετρείται με ένα φωτοπολλαπλασιαστή σε σχετικές μονάδες φωτός (RLU) και είναι αντιστρόφως ανάλογο της συγκέντρωσης της 25 ΟΗ Βιταμίνης D που υπάρχει στους βαθμονομητές, στα υλικά ελέγχου ή στα δείγματα.

4.4. Στατιστική επεξεργασία

Η παρούσα μελέτη, αποτελεί μια περιγραφική συγχρονική ποσοτική έρευνα επιπολασμού (cross-sectional), δεδομένου ότι αποφασίστηκε να συμπεριληφθούν πάσχοντες οι οποίοι είχαν καταγραφεί στο βιβλίο ασθενών, σε μία μεμονωμένη συνέντευξη στις μονάδες όπου παρακολουθούνταν. (“APPLIED MEDICAL RESEARCH Μελέτες κοόρτης,” 2011).

Η ερευνητική στρατηγική που ακολουθήθηκε στη μελέτη, είναι η συναφειακή και έγινε με τη μέθοδο της συσχέτισης. Οι δείκτες της συνάφειας χρησιμοποιήθηκαν για να δοθεί απάντηση στο ερευνητικό πρόβλημα της ύπαρξης κόπωσης (Παρασκευόπουλος, 1993).

Ελέγχθηκαν, ο βαθμός της συνάφειας, η κατεύθυνση της συνάφειας (θετική ή αρνητική) και η μορφή της συνάφειας (ευθύγραμμη ή καμπυλόγραμμη).

Τα ερευνητικά ερωτήματα που διερευνήθηκαν είναι δύο ειδών:

1. Η διερεύνηση της υπάρχουσας συνάφειας μεταξύ της κόπωσης, της αιμοσφαιρινοπάθειας, των ψυχολογικών μεταβλητών άγχους, στρες και κατάθλιψης, των νοσολογικών χαρακτηριστικών, των αιματολογικών δεικτών και των δημογραφικών χαρακτηριστικών με την μέτρηση των διαφορών που υπάρχουν στους μέσους όρους των μεταβλητών.

2. Η πρόβλεψη των τιμών μιας μεταβλητής (της κόπωσης) από τις τιμές μιας άλλης, με την εφαρμογή της γραμμικής ανάλυσης παλινδρόμησης (βάζοντας στο μοντέλο όλες οι υπόλοιπες ανεξάρτητες μεταβλητές που βρέθηκε να έχουν στατιστικά σημαντική σχέση με τον κάθε παράγοντα της κόπωσης).

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή \pm τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές ως απόλυτη και σχετική συχνότητα. Το Κριτήριο Student' s t-test, χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των σχέσεων μεταξύ συνεχών μεταβλητών, ενώ ο έλεγχος των συσχετίσεων μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών έγινε με τη χρήση του κριτηρίου χ^2 και του Fisher's Exact test σε περιπτώσεις μικρών συχνοτήτων.

Για τον έλεγχο της σχέσης ανάμεσα στους μέσους όρους της κόπωσης ανάμεσα σε πάσχοντες και υγιή πληθυσμό χρησιμοποιήθηκε ο έλεγχος t test για ανεξάρτητα δείγματα.

Οι μέθοδοι της περιγραφικής στατιστικής, χρησιμοποιήθηκαν αρχικά για τον έλεγχο των κατανομών όλων των μεταβλητών και για τον πληθυσμό της μελέτης. Η κατά προσέγγιση κανονικότητα της κατανομής των μεταβλητών ήταν προϋπόθεση για την εφαρμογή παραμετρικών μεθόδων. Για όλες τις ποσοτικές μεταβλητές πραγματοποιήθηκε έλεγχος της στρεβλότητας και της κύρτωσης που δείχνουν την κατεύθυνση της κατανομής των μεταβλητών και γιατί από την μέτρηση του λόγου τους με το τυπικό τους σφάλμα ελέγχθηκε η κανονικότητα των ποσοτικών μεταβλητών, η οποία βρέθηκε σε λίγες από αυτές να μην ξεπερνά κατά πολύ την κανονική (καθώς οι λόγοι των στατιστικών δεικτών προς το τυπικό σφάλμα της μέτρησης τους ήταν οι περισσότεροι > 2), με αποτέλεσμα να επιλεγεί η χρήση όχι μόνο παραμετρικών αλλά και μη παραμετρικών κριτηρίων για την ανάλυση των δεδομένων. (Δαφέρμος, 2005).

Αναλυτικά, χρησιμοποιήθηκαν οι συντελεστές συσχέτισης Pearson (r) ή/και Spearman (ρ) για τον υπολογισμό των στατιστικών συσχετίσεων:

1) των εξαρτημένων μεταβλητών της συνολικής κόπωσης (δηλαδή του MFI και των παραγόντων του) μεταξύ τους, προκειμένου να ελεγχθεί ο βαθμός συμφωνίας μεταξύ τους,

2) μεταξύ των εξαρτημένων και των ανεξάρτητων μεταβλητών της ηλικίας, του άγχους, του στρες, της κατάθλιψης της παρούσας υγείας, της αιμοσφαιρίνης, και των τιμών της μαγνητικής τομογραφίας.

3) ανάμεσα στις ανεξάρτητες μεταβλητές για τον έλεγχο τυχόν συγγραμμικότητας μεταξύ τους.

Στις ανεξάρτητες μεταβλητές κατηγορικού τύπου (φύλο, εκπαίδευση, οικογενειακή κατάσταση, είδος θεραπείας αποσιδήρωσης, συχνότητα εμφάνισης κόπωσης, βαρύτητα κόπωσης) που χρειάστηκε να συγκριθούν με τις μέσες τιμές της κόπωσης και των υπόλοιπων εξαρτημένων μεταβλητών άγχους, στρες και κατάθλιψης, εφαρμόστηκαν οι δοκιμασίες t test για ανεξάρτητα δείγματα και ανάλυση διακύμανσης ως προς έναν παράγοντα one way ANOVA (παραμετρικές) ή Mann Whitney U και Kruskal- Wallis (μη παραμετρικές).

Σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις, εφαρμόστηκε η μέθοδος analysis by analysis για τη διαχείριση των ελλειπουσών τιμών του δείγματος, σε σχέση με την αιμοσιδήρωση, τη κορτιζόλη και τη βιταμίνη D3, όπου το ευκαιριακό δείγμα ήταν μικρότερο από το συνολικό δείγμα της μελέτης.

Εφαρμόστηκε μονοπαραγοντική ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των πέντε παραγόντων του ερωτηματολογίου MFI, τη γενική κόπωση, τη σωματική κόπωση, την ψυχική κόπωση, τη μειωμένη δραστηριότητα, τη μειωμένη κινητοποίηση και την πνευματική κόπωση με τις μεταβλητές ενδιαφέροντος στον πληθυσμό του δείγματος.

Τέλος, εφαρμόστηκε ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για κάθε ένα από τους παράγοντες της κόπωσης ξεχωριστά. Στο 1ο μοντέλο, περιλαμβάνονται οι μεταβλητές που βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την γενική Κόπωση στην μονοπαραγοντική ανάλυση. Στο 2ο μοντέλο περιλαμβάνονται οι μεταβλητές που βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την σωματική κόπωση στη μονοπαραγοντική ανάλυση. Στο 3ο μοντέλο οι μεταβλητές που βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με τη μειωμένη δραστηριότητα, στο 4ο μοντέλο οι μεταβλητές που βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με τη μειωμένη κινητοποίηση και τέλος στο 5ο μοντέλο περιλαμβάνονται οι μεταβλητές που βρέθηκαν να σχετίζονται σημαντικά με την πνευματική κόπωση. Όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές στα μοντέλα των πολυπαραγοντικών αναλύσεων, ελέγχθηκαν για πολυσυγγραμμικότητα. Τιμές $p < 0,05$ (two-tailed) θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές.

Συνολικά, πραγματοποιήθηκαν έξι μοντέλα ανάλυσης πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης, στα οποία ελέγχθηκαν όλες οι ανεξάρτητες μεταβλητές (συνεχείς ή κατηγορικές) για τις οποίες είχε βρεθεί στατιστική συσχέτιση με τις κλίμακες κόπωσης με $p < 0,1$ ή διαφορά των μέσων τιμών των κλιμάκων κόπωσης με $p < 0,1$. Στην περίπτωση που δυο ανεξάρτητες μεταβλητές, είχαν συντελεστή συσχέτισης μεταξύ τους $\geq 0,7$, η μία από τις

δυο μεταβλητές εξαιρείτο από τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις λόγω συγγραμμικότητας. Σε όλες τις πολυπαραγοντικές αναλύσεις, ακολουθήθηκε η μέθοδος της *stepwise* ανάλυσης παλινδρόμησης. Σε αυτήν, μια μεταβλητή εισαγόταν στο μοντέλο όταν η στατιστική σημαντικότητα της τιμής F ήταν $p \leq 0.05$ ενώ μια μεταβλητή απομακρυνόταν από το μοντέλο όταν η στατιστική σημαντικότητα της τιμής F ήταν $p \geq 0,1$.

Η στατιστική ανάλυση πραγματοποιήθηκε με την χρήση του στατιστικού πακέτου SPSS 21 Σικάγο, ΗΠΑ.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1. Δημογραφικά στοιχεία

Για την επίτευξη των στόχων της μελέτης επιλέχθηκε ένα τυχαίο δείγμα 450 πολυμεταγγιζόμενων με αιμοσφαιρινοπάθειες από τις 5 Μονάδες Μεσογειακής Αναιμίας που αναφέρθηκαν. Συνολικά, απάντησαν στα ερωτηματολόγια 302 άτομα (ποσοστό ανταπόκρισης 75,5%). Αναλυτικά η κατανομή των ερωτηματολογίων και τα ποσοστά ανταπόκρισης καταγράφονται στον Πίνακα 5.1.1.

Πίνακας 5.1.1. Κατανομή ερωτηματολογίων-Ποσοστά ανταπόκρισης

Νοσοκομείο	Αριθμός	Ποσοστό	Ποσοστό ανταπόκρισης
ΓΝΝ. "Αγ. Παντελεήμων"	102	33,8	92,7%
Νοσοκομείο Παιδων "Αγ. Σοφία	131	43,4	52,4%
Γ.Π.Ν. Καρδίτσας	36	11,9	72%
Γ.Π.Ν. Χανίων	17	5,6	68%
Γ.Π.Ν. Άρτας	16	5,3	80%
Σύνολο	302	100,0	75,5%

Από τους συμμετέχοντες στην έρευνα οι 172 ήταν γυναίκες (57,1%) και οι 130 ήταν άνδρες (42,9 %). Η ηλικία του δείγματος κυμάνθηκε από 19 έως 72 έτη. Ο μέσος όρος ηλικίας του δείγματος διαμορφώθηκε στα 41,7 έτη με τυπική απόκλιση 9,2 έτη. Το επίπεδο μόρφωσης, η οικογενειακή κατάσταση, ο τόπος διαμονής και η συνοπτική περιγραφή των κοινωνικών και δημογραφικών χαρακτηριστικών παρατίθενται στον Πίνακα 5.1.2.

Πίνακας 5.1.2: Δημογραφικά στοιχεία του δείγματος

Κατηγορία μεταβλητής	Συχνότητα	Ποσοστό %	Έγκυρο ποσοστό	Συγκεντρωτικό ποσοστό
Φύλο				
Άρρεν	130	42,9%	42,9	42,9
Θήλυ	172	57,1%	57,1	100,0
Σύνολο	302	99,7%	100,0	
Εκπαίδευση				
Δημοτικό	28	9,3%	9,3	9,3
Γυμνάσιο	22	7,0%	7,0	16,3
Λύκειο	102	33,9%	33,9	50,2
ΑΕΙ-ΤΕΙ	138	45,8%	45,8	96,0
Μεταπτυχιακό- PhD	12	4,0%	4,0	100,0
Σύνολο απαντήσεων	302	100%	100,0	
Οικογενειακή κατάσταση				
Ελεύθερος-η	143	47,5%	47,5	47,5
Παντρεμένος-η	136	45,2%	45,2	92,7
Διαζευγμένος-η	19	6,3%	6,3	99,0
Χήρος-α	4	1,0%	1,0	100
Σύνολο	302	100%	100	
Τόπος διαμονής				
Αθήνα	195	64,6%	65,0	65,0
Εκτός Αθηνών	105	34,8%	35,0	100
Σύνολο απαντήσεων	300	99,3%	100	
Ελλείπουσες τιμές	2	0,7%		
Σύνολο	302	100%		

5.2. Νοσολογικά χαρακτηριστικά συνολικού δείγματος της μελέτης

Οι ερωτώμενοι βρίσκονταν όλοι σε πρόγραμμα μεταγγίσεων και αγωγή αποσιδήρωσης. Το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων, ήταν πάσχοντες μεταγγιζόμενοι με διάγνωση μείζονος θαλασσαιμίας (TM) (81,4%), ενώ στη μελέτη συμμετείχαν μεταγγιζόμενοι με ενδιάμεσο MA (11,9%), μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (5,3%) και αιμοσφαιρινοπάθεια HbH (1,3%) όπως φαίνεται στον πίνακα 5.2.1. Η μέση τιμή της συχνότητας μεταγγίσεων ήταν περίπου 2 εβδομάδες (Πίνακας 5.2.2).

Πίνακας 5.2.1: Είδος αιμοσφαιρινοπάθειας συμμετεχόντων στη μελέτη

Διάγνωση	Συχνότητα	Ποσοστό %	Αθροιστικό ποσοστό
Μείζονα β MA	246	81,4	81,4
Ενδιάμεσος MA	36	12,0	93,4
Μικροδρεπανοκυτταρική	16	5,3	98,7
Αιμοσφαιρινοπάθεια HbH	4	1,3	100,0
Σύνολο	302	100,0	

Πίνακας 5.2.2. Μέσοι όροι και Τα συχνότητας θεραπείας μεταγγίσεων ανά είδος αιμοσφαιρινοπάθειας

Διάγνωση	Συχνότητα	Μέσος όρος	Τυπική απόκλιση	Ελάχιστο	Μέγιστο
Μείζων β MA	246	15,92	3,562	7	30
Ενδιάμεσος MA	36	22,58	7,358	7	40
Μικροδρεπανοκυτταρική	16	30,63	9,201	15	60
Αιμοσφαιρινοπάθεια HbH	4	26,25	11,087	15	40
Σύνολο	302	17,63	6,112	7	60

*Η τιμή 0 αναφέρεται σε ασθενείς που μπήκαν σε θεραπεία μετάγγισης πρώτη φορά

Όλοι οι πάσχοντες εκτός από 4 που δεν δήλωσαν το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης στην οποία υποβάλλονταν, λάμβαναν χρόνια θεραπεία αποσιδήρωσης, ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό της τάξης του 3,7% δεν παρέλειπε ποτέ τη θεραπεία αυτή.

Από το δείγμα, 60,7% των πασχόντων, λάμβαναν ως αγωγή αποσιδήρωσης μονοθεραπεία (13,1% από αυτούς με υποδόρια έγχυση, 25,2% με από του στόματος αγωγή με μορφή χαπιού και 22,5% διάλυμα χηλικού παράγοντα) και 39,3% του συνολικού δείγματος λάμβαναν συνδυασμό υποδόριας έγχυσης δεσφερριζαμίνης και δεφεριπρόνη από το στόμα (πίνακας 5.2.3.)

Πίνακας 5.2.3: Είδος θεραπείας αποσιδήρωσης και παράλειψη αυτής

	Συχνότητα	Ποσοστό %	Έγκυρο ποσοστό	Αθροιστικό ποσοστό
Είδος θεραπείας αποσιδήρωσης				
Deferoxamine	75	24,8	25,2	25,2
Deferasirox	67	22,2	22,5	47,7
Desferrioxamine	39	12,9	13,1	60,7
Συνδυαστική θεραπεία**	117	38,7	39,3	100,0
Σύνολο	298	98,7	100,0	
Δεν απάντησαν	4	1,3		
Συνολικό δείγμα	302	100,0		
Συχνότητα παράλειψης θεραπείας αποσιδήρωσης				
Σπάνια	10	3,3	3,4	3,4
1 φορά/μήνα	52	17,2	17,5	20,9
1 φορά/15 μέρες	36	11,9	12,1	33,0
1 φορά/βδομάδα	85	28,1	28,6	61,6
Περιστασιακά για μεγάλα διαστήματα	20	6,6	6,7	68,4
Μετά από εντολή ιατρού ποτέ	80	26,5	26,9	95,3
Σύνολο	297	98,3	100,0	
Δεν απάντησαν	5	1,7		
Συνολικό δείγμα	302	100,0		

* Συνδυαστική χορήγηση Desferrioxamine & Deferoxamine

Όσον αφορά στην αιμοσιδήρωση ήπατος και μυοκαρδίου, από το σύνολο των 302 πασχόντων, μελετήθηκαν τα αποτελέσματα μαγνητικών τομογραφιών της τελευταίας πενταετίας. Από τους 302 ασθενείς που συμμετείχαν στη μελέτη βρέθηκαν στους φακέλους δεδομένα για τους 185 πάσχοντες αναφορικά με την αιμοσιδήρωση καρδιάς (61,3%) και για τους 178 αναφορικά με την αιμοσιδήρωση ήπατος (58,9%). Από αυτούς, 20 πάσχοντες (11,2%) βρέθηκε να έχουν σοβαρού βαθμού αιμοσιδήρωση ήπατος και μόνο 12 (6,5%) σοβαρή αιμοσιδήρωση μυοκαρδίου. (Πίνακας 5.2.4)

Πίνακας 5.2.4: Βαθμός αιμοσιδήρωσης ήπατος και καρδιάς

Αιμοσιδήρωση ήπατος			
Βαθμός αιμοσιδήρωσης	Συχνότητα	Έγκυρο ποσοστό	Αθροιστικό ποσοστό
Βαριά αιμοσιδήρωση	20	11,2	11,2
Μέτρια Αιμοσιδήρωση	21	11,8	23,0

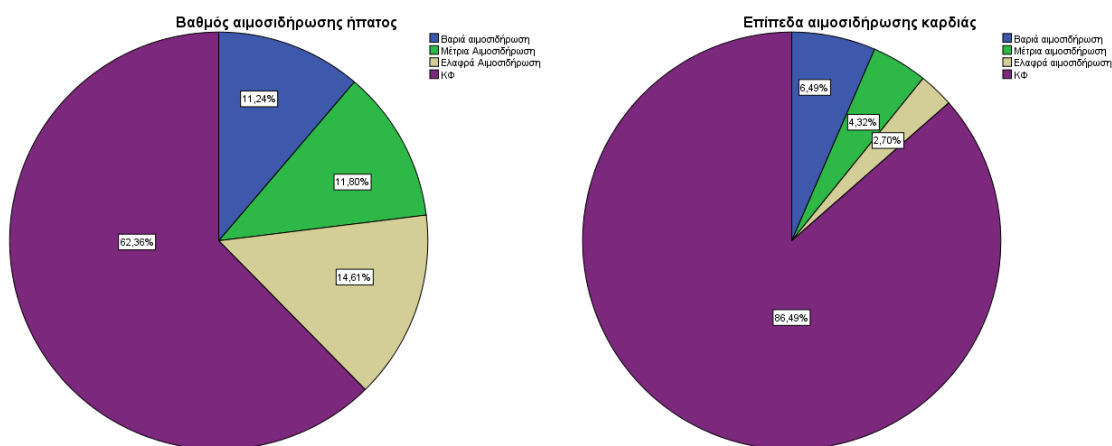
Ελαφρά Αιμοσιδήρωση	26	14,6	37,6
Φυσιολογικές Τιμές	111	62,4	100,0
Σύνολο δειγματος	178	100,0	

Αιμοσιδήρωση καρδιάς			
Βαριά αιμοσιδήρωση	12	6,5	6,5
Μέτρια Αιμοσιδήρωση	8	4,3	10,8
Ελαφρά Αιμοσιδήρωση	5	2,7	13,5
Φυσιολογικές Τιμές	160	86,5	100,0
Σύνολο δειγματος	185	100,0	

T2* Καρδιά <9 msec Βαριά Αιμοσιδήρωση, 9 – 14 msec Μέτρια Αιμοσιδήρωση, 15 – 20 msec Ελαφρά Αιμοσιδήρωση, >20 msec Φυσιολογικές Τιμές.

T2* Ήπαρ <1.4 msec Βαριά Αιμοσιδήρωση, 1.4 – 2.7 msec Μέτρια Αιμοσιδήρωση, 2.7 – 6.3 msec Ελαφρά Αιμοσιδήρωση, >6.3 msec Φυσιολογικές Τιμές

Για τη σύγκριση των μέσων όρων της επίπτωσης της βαρύτητας αιμοσιδήρωσης ανάμεσα στα δύο όργανα, εφαρμόστηκε η δοκιμασία χ τετράγωνο. Η στατιστική ανάλυση, ανέδειξε ότι η επίπτωση αιμοσιδήρωσης του ήπατος, ιδιαίτερα της σοβαρής αιμοσιδήρωσης, είναι στατιστικά μεγαλύτερη από την αντίστοιχη επίπτωση αιμοσιδήρωσης του μυοκαρδίου ($\chi^2_{(1,9)}=65,058$, $p=0,0001$), Ετα καρδιάς 0,512 . (Γράφημα 5.2.1.)



Γράφημα 5.2.1: Επίπτωση αιμοσιδήρωσης ήπατος -μυοκαρδίου

Για το συνολικό δείγμα, η ηλικία είχε μέσο όρο 41,8 και τυπική απόκλιση 9,2, η μέση τιμή της συχνότητας μεταγγίσεων ήταν περίπου 2 εβδομάδες, ενώ η τιμή της αιμοσφαιρίνης πριν την μετάγγιση είχε μέσο όρο 9,82 και τυπική απόκλιση 0,75. Η φερριτίνη ορού είχε μέσο όρο 1431,3 και τυπική απόκλιση 2034. Αναλυτικά φαίνονται στον

πίνακα 5.2.5. επιπλέον και οι τιμές T2* ήπατος και καρδιάς των ασθενών που είχαν καταγεγραμμένες τιμές στους φακέλους τους.

Πίνακας 5.2.5: Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις των κλινικών εξετάσεων του δείγματος

Μεταβλητή					
	N	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέση τιμή	ΤΑ
Ηλικία	302	19	71	41,78	9,18
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL	302	6,70	12,00	9,82	0,75
Φερριτίνη ορού ng/mL	302	20,70	17100	1431,29	2034,74
Συχνότητα μετάγγισης	302	8	60	17,29	5,96
T2* ήπατος	178	0,00	39,00	13,19	10,82
T2* καρδιάς	186	2,08	48,00	31,21	9,65

ΤΑ: Τυπική απόκλιση; N: σύνολο απαντήσεων; Φερριτίνη σε ng/mL

5.3. Περιγραφική στατιστική ανάλυση των ερωτηματολογίων MFI, DASS και του θερμόμετρου υγείας EQ-5D

Οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των απαντήσεων στις πέντε κλίμακες του ερωτηματολογίου MFI για την μέτρηση της κόπωσης παρουσιάζονται στον πίνακα 5.3.1. επί του συνόλου των ερωτώμενων και στον πίνακα 5.3.2. ως προς κάθε υποκατηγορία φύλου.

Πίνακας 5.3.1. Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για τις πέντε κλίμακες του ερωτηματολογίου MFI

	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Γενική κόπωση	4	20	12,09	2,83
Σωματική κόπωση	4	20	11,90	3,16
Μειωμένη δραστηριότητα	4	20	11,35	3,28
Μειωμένη κινητοποίηση	4	18	10,29	2,98
Πνευματική κόπωση	4	20	10,05	2,61

Πίνακας 5.3.2. Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις ανδρών και γυναικών στις πέντε κλίμακες του ερωτηματολογίου MFI

	Άνδρες (N=130)	Γυναίκες (N=172)
--	----------------	------------------

	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Γενική κόπωση	11,8	3,1	12,3	2,6
Σωματική κόπωση	11,6	3,5	12,1	2,9
Μειωμένη δραστηριότητα	11,6	3,2	11,1	3,3
Μειωμένη κινητοποίηση	10,3	3,1	10,3	2,9
Πνευματική κόπωση	10,1	2,7	9,9	2,6

Όπως φαίνεται από τους παραπάνω πίνακες όλες οι κλίμακες της κόπωσης έχουν μέση τιμή πάνω από 10 γεγονός που φανερώνει ότι όλοι οι μέσοι όροι των πασχόντων έχει συμπτώματα κόπωσης. Η κόπωση αυτή δεν φαίνεται να διαφέρει ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες καθώς δεν βρέθηκαν σημαντικές διαφορές στους μέσους όρους των μεταβλητών ($p>0.05$).

Οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των απαντήσεων στις τρεις κλίμακες του ερωτηματολογίου DASS για τη μέτρηση του άγχους, του στρες και της κατάθλιψης και του θερμομέτρου υγείας EQ-5D παρουσιάζονται στον πίνακα 5.3.3. επί του συνόλου των ερωτώμενων και στον πίνακα 5.3.4. ως προς κάθε υποκατηγορία φύλου.

Πίνακας 5.3.3. Περιγραφικά στατιστικά στοιχεία για τις τρεις κλίμακες του DASS και το θερμομέτρο του EQ-5D

	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Άγχος*	0	42	6,3	7,8
Στρες*	0	42	10,9	8,9
Κατάθλιψη*	0	42	7,4	8,9
Τωρινή κατάσταση Υγείας**	10	100	69,9	19,3

*κλίμακα DASS; **EQ-5D

Πίνακας 5.2.4. Μέσες τιμές και τυπικές αποκλίσεις ανδρών και γυναικών στις τρεις κλίμακες του DASS και το θερμομέτρο του EQ-5D

	Άνδρες (N=130)		Γυναίκες (N=172)	
	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Άγχος*	6,3	7,56	6,3	7,9
Στρες*	11,1	8,9	10,7	9,1

Κατάθλιψη*	7,3	8,8	7,35	9,1
Τωρινή κατάσταση Υγείας**	70,5	21,0	69,4	17,9

*κλίμακα DASS; **EQ-5D

Όπως φαίνεται από τους παραπάνω πίνακες, η μέση τιμή και η τυπική απόκλιση δεν ξεπερνά τις φυσιολογικές τιμές για το σύνολο του πληθυσμού σε καμία από τις κλίμακες του DASS ενώ δεν υπάρχει στατιστική διαφορά στους μέσους όρους ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες ($p > 0.05$)

5.4. Δημογραφικά χαρακτηριστικά δείγματος ΓΝΝ. Αγ. Παντελεήμων

Όπως περιεγράφηκε και στη μεθοδολογία της παρούσας μελέτης, για τη μέτρηση της κορτιζόλης και της βιταμίνης D3 λήφθηκε ευκαιριακό δείγμα από 101 ασθενείς που παρακολουθούνταν από τη ΜΝΜΑ του ΓΝΝ. Αγ. Παντελεήμων. Από το σύνολο αυτό 5 δείγματα χαρακτηρίστηκαν ακατάλληλα ή ανεπαρκή από το ορμονολογικό εργαστήριο με αποτέλεσμα στην τελική ανάλυση να συμμετάσχουν 96 συμμετέχοντες, από τους οποίους 39 ήταν άνδρες, ενώ 75 είχαν μείζονα β θαλασσαιμία, οι 15 ενδιάμεσο β θαλασσαιμία και οι 6 μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία. Αναλυτικά τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού φαίνονται στον πίνακα 5.4.1.

Πίνακας 5.4.1. Δημογραφικά χαρακτηριστικά ασθενών Γ.Ν.Νίκαιας

		Συχνότητα	Ποσοστό %	Αθροιστικό ποσοστό
Διάγνωση	Μείζων β ΜΑ	75	78,1	78,1
	Ενδιάμεσος ΜΑ	15	15,6	93,8
	Μικροδρεπανοκυτταρική	6	6,3	100
Φύλο	Άνδρας	39	40,0	40,0
	Γυναίκα	57	60,0	100
Οικογενειακή κατάσταση	Ελεύθερος-η	34	34,7	34,7
	Παντρεμένος-η	49	51,6	86,3
	Διαζευγμένος-η	11	11,6	97,9
	Χήρος-α	2	2,1	100
Εκπαίδευση	Δημοτικό	14	13,7	13,7
	Γυμνάσιο	7	7,4	21,1
	Λύκειο	35	36,8	57,9

AEI-TEI	37	38,9	96,8
MSc-PhD	3	3,2	100

5.5. Νοσολογικά χαρακτηριστικά πληθυσμού ΓΝΝ Αγ. Παντελεήμων

Αντίστοιχα τα νοσολογικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού που μετρήθηκε τόσο με ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς όσο και με λήψη εργαστηριακών δεικτών από το Γ.Ν.Ν. Αγ. Παντελεήμων που αφορούν τη θεραπεία αποσιδήρωσης και την παράλειψη αυτής φαίνονται στον πίνακα 5.5.1. Τα χαρακτηριστικά που αφορούν τη βαρύτητα της αιμοσιδήρωσης παρουσιάζονται στον πίνακα 5.5.2, ενώ τα νοσολογικά χαρακτηριστικά που αφορούν τις τιμές των εργαστηριακών μετρήσεων και των τιμών T2* ήπατος και καρδιάς καθώς και την ηλικία και τη συχνότητα μεταγγίσεων βρίσκονται στον πίνακα 5.5.3 αντίστοιχα.

Πίνακας 5.5.1. Είδος θεραπείας αποσιδήρωσης συχνότητα παράληψης για τον πληθυσμό του ΓΝΝ.

		Συχνότητα	Ποσοστό %	Αθροιστικό ποσοστό
Είδος θεραπείας αποσιδήρωσης	Deferoxamine	26	27,0	27
	Deferasirox	24	25,0	52
	Desferrioxamine	10	10,4	62,4
	Συνδυαστική θεραπεία*	36	37,6	100
Παράλειψη θεραπείας αποσιδήρωσης	1 φορά/μήνα	21	21,5	21,5
	1 φορά/15 μέρες	11	10,8	32,3
	1 φορά/βδομάδα	21	21,5	53,8
	Περιστασιακά για μεγάλα διαστήματα	8	8,6	62,4
	Μετά από εντολή ιατρού	29	31,2	93,5
	Ποτέ	6	6,5	100
	Σύνολο	96	100	

* Συνδυαστική χορήγηση Desferrioxamine & Deferoxamine

Αναφορικά με το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης δεν φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στο συνολικό πληθυσμό της μελέτης και τον πληθυσμό του ΓΝΝ, καθώς επί του συνόλου υπάρχει μια μικρή διαφορά του 3% από τη μία θεραπεία στην άλλη, ενώ δεν υπάρχουν σημαντικές διαφορές ούτε στην παράλειψη της θεραπείας αποσιδήρωσης, αφού επί του συνόλου η μόνη απάντηση που δεν εμφανίστηκε στον πληθυσμό του ΓΝΝ ήταν η σπάνια παράλειψη της θεραπείας αποσιδήρωσης σε ποσοστό 3,4% του συνολικού δείγματος

Πίνακας 5.5.2. Βαθμός αιμοσιδήρωσης ήπατος και καρδιάς πληθυσμού ΓΝΝ

		Συχνότητα	Ποσοστό	Έγκυρο ποσοστό	Αθροιστικό ποσοστό
Αιμοσιδήρωση ήπατος	Βαριά αιμοσιδήρωση	13	13,5	15,7	15,7
	Μέτρια Αιμοσιδήρωση	9	9,4	10,8	26,5
	Ελαφρά Αιμοσιδήρωση	14	14,6	16,9	43,4
	Φυσιολογικές Τιμές	47	49,0	56,6	100
	Σύνολο δείγματος	83	86,5	100	
	Χωρίς εξέταση	13	13,5		
	Σύνολο	96	100		
Αιμοσιδήρωση καρδιάς	Βαριά αιμοσιδήρωση	6	6,3	7,3	7,3
	Μέτρια Αιμοσιδήρωση	3	3,1	3,7	11,0
	Ελαφρά Αιμοσιδήρωση	4	4,2	4,9	15,9
	Φυσιολογικές Τιμές	69	71,9	84,1	100
	Σύνολο δείγματος	82	85,4	100	
	Χωρίς εξέταση	14	14,6		
	Σύνολο	96	100		

T2* Καρδιά <9 msec Βαριά Αιμοσιδήρωση, 9 – 14 msec Μέτρια Αιμοσιδήρωση, 15 – 20 msec Ελαφρά Αιμοσιδήρωση, >20 msec Φυσιολογικές Τιμές.

T2* Ήπαρ <1.4 msec Βαριά Αιμοσιδήρωση, 1.4 – 2.7 msec Μέτρια Αιμοσιδήρωση, 2.7 – 6.3 msec Ελαφρά Αιμοσιδήρωση, >6.3 msec Φυσιολογικές Τιμές

Αναφορικά με το βαθμό αιμοσιδήρωσης σε σχέση με το συνολικό δείγμα της μελέτης βρέθηκε μία μικρή διαφορά στη βαριά αιμοσιδήρωση ήπατος όπου το ποσοστό του συνολικού δείγματος ήταν 11,2% ενώ του ΓΝΝ 15,7% ποσοστό της τάξεως του 3% που δεν θεωρείται σημαντικό.

Πίνακας 5.5.3. Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις εργαστηριακών δεικτών και ποσοτικών μεταβλητών του πληθυσμού του ΓΝΝ.

	Συχνότητα	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Ηλικία	96	27	72	44,6	9,4
Συχνότητα μετάγγισης ανά μέρες	96	10	40	19,3	5,9
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL	96	7,9	11,1	9,7	0,7
Φερριτίνη σε ng/mL	96	20,7	10562	1493,3	1906,1
Βιταμίνη D3 ng/ml	96	4	47	17,6	10,6
Κορτιζόλη ορού µg/dl	96	5,1	17,8	10,3	3,8
T2* ήπατος msec	83	0,7	37,5	11,4	10,3
T2* καρδιάς msec	83	4,1	41,3	30,5	9,5

Πρωινή κορτιζόλη ορού: Τιμές αναφοράς 8-18μg/dl.
 25OH vitamin D: Τιμές αναφοράς <10 ng/ml Έλλειψη, 10-30 ng/ml Ανεπάρκεια, 30-100 ng/ml Επάρκεια, >100 ng/ml Τοξικότητα.

Τέλος στις ποσοτικές μεταβλητές υπήρχε μια μικρή διαφορά στη μέση ηλικία όπου στο συνολικό πληθυσμό ήταν 41,7 ενώ στον πληθυσμό του ΓΝΝ 44,6 ενώ όλες οι άλλες διαφορές ήταν μικρότερες χωρίς στατιστική σημασία.

Αναφορικά με τα αποτελέσματα της D3, ένα μεγάλο ποσοστό από τους ασθενείς που ελέγχθηκαν είχαν ανεπάρκεια και έλλειψη της βιταμίνης στον οργανισμό τους και μόνο 14,6 % είχε φυσιολογικά επίπεδα, κάτι που δεν συνέβη και στα επίπεδα της πρωινής κορτιζόλης ορού, όπου εκεί το μεγαλύτερο ποσοστό βρέθηκε να είναι εντός των φυσιολογικών επιπέδων που δόθηκαν από το ορμονολογικό εργαστήριο του Γ.Ν.Ν. «Αγ. Παντελεήμων», όπου και πραγματοποιήθηκε η μέτρηση (Πίνακας 5.5.4)

Πίνακας 5.5.4. Κατηγορική αναπαράσταση επιπέδων D3 και κορτιζόλης ορού

Επίπεδα βιταμίνης D3	Συχνότητα	Ποσοστό %	Έγκυρο ποσοστό	Αθροιστικό ποσοστό
Έλλειψη D3	28	9,3	29,2	29,2
Ανεπάρκεια D3	54	17,9	56,3	85,4
Φυσιολογική D3	14	4,6	14,6	100,0
Σύνολο	96	31,8	100,0	
Επίπεδα κορτιζόλης				
Χαμηλά	36	11,9	37,1	37,1
Φυσιολογικά	61	20,2	62,9	100,0
Σύνολο	97	32,1	100,0	

Πρωινή κορτιζόλη ορού: Τιμές αναφοράς 8-18μg/dl.
 25OH vitamin D: Τιμές αναφοράς <10 ng/ml Έλλειψη, 10-30 ng/ml Ανεπάρκεια, 30-100 ng/ml Επάρκεια, >100 ng/ml Τοξικότητα.

5.6. Περιγραφική στατιστική ανάλυση των ερωτηματολογίων MFI, DASS και του θερμομέτρου υγείας EQ-5D στον πληθυσμό του ΓΝΝ.

Οι μέσοι όροι και οι τυπικές αποκλίσεις των απαντήσεων στις πέντε κλίμακες του ερωτηματολογίου MFI για την μέτρηση της κόπωσης, τις τρεις κλίμακες του DASS και το θερμόμετρο υγείας του EQ-D παρουσιάζονται στον πίνακα 5.6.1. επί του συνόλου των ερωτώμενων και στον πίνακα 5.6.2. ως προς κάθε υποκατηγορία φύλου.

Πίνακας 5.6.1. Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις ποσοτικών μεταβλητών του ευκαιριακού δείγματος της μελέτης

Μεταβλητή	Ελάχιστο	Μέγιστο	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Θερμόμετρο Υγείας EQ-5D				
Παρούσα κατάσταση υγείας	10	95	66,42	19,56
Ερωτηματολόγιο DASS				
Άγχος	0	40	6,26	7,02
Stress	0	38	12,44	9,04
Κατάθλιψη	0	38	8,75	9,93
Ερωτηματολόγιο MFI				
Γενική κόπωση	4,00	20	12,14	3,22
Σωματική κόπωση	4,00	20	11,71	3,54
Μειωμένη δραστηριότητα	4,00	20	10,77	3,52
Μειωμένη κινητοποίηση	4,00	17	9,85	3,12
Συναισθηματική κόπωση	4,00	20	10,06	2,69

N: αριθμός συμμετεχόντων; M: Μέσος όρος; SD: Τυπική απόκλιση

Πίνακας 5.6.2. Μέσοι όροι και τυπικές αποκλίσεις ποσοτικών μεταβλητών του ευκαιριακού δείγματος της μελέτης ανά φύλο

	Άνδρες (N=39)		Γυναίκες (N=57)	
	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση
Θερμόμετρο Υγείας EQ-5D				
Τωρινή κατάσταση υγείας	65,5	21,0	66,6	18,5
Ερωτηματολόγιο DASS				
Άγχος	6,2	5,74	6,3	7,7
Στρες	11,7	7,8	12,7	10,3
Κατάθλιψη	8,5	9,4	9,1	11
Ερωτηματολόγιο MFI				
Γενική κόπωση	11,4	2,9	12,4	3,2
Σωματική κόπωση	11,3	3,7	11,8	3,5
Μειωμένη δραστηριότητα	11,7	2,8	10,1	3,8
Μειωμένη κινητοποίηση	10,4	3,2	9,4	3,1

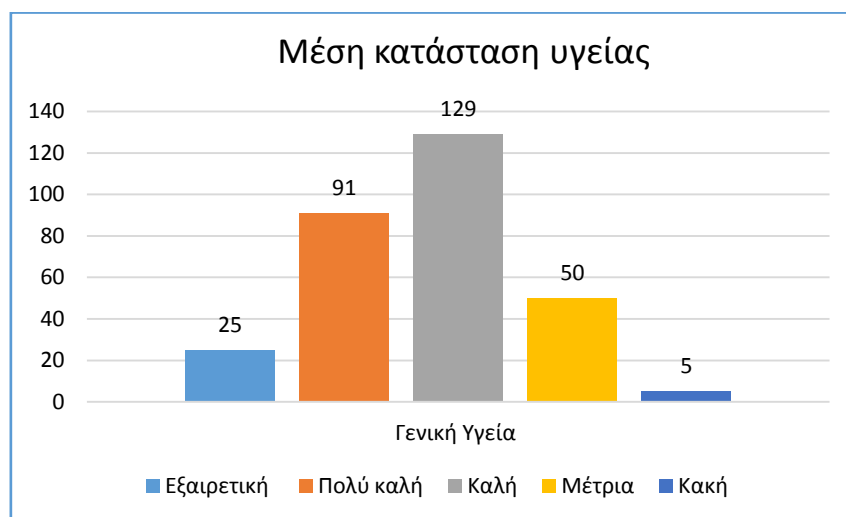
Από την στατιστική ανάλυση δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στον πληθυσμό ανάμεσα σε άνδρες και γυναίκες στα ερωτηματολόγια εκτός από την κλίμακα μειωμένης δραστηριότητας όπου βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα ($t=2,134$ $p=0.03$).

5.7. Περιγραφική στατιστική ανάλυση κατηγορικών μεταβλητών κόπωσης

5.7.1. Περιγραφικά δεδομένα για την ποιότητα της υγείας και την κόπωση των πασχόντων

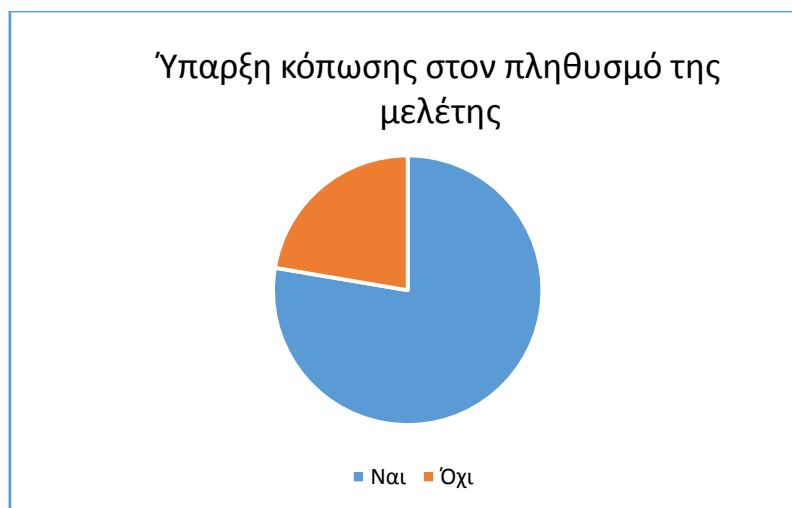
Στη συνέχεια, παρατίθενται τα περιγραφικά στοιχεία (με τη μορφή συχνοτήτων) αναφορικά με την ποιότητα της υγείας και τα χαρακτηριστικά της κόπωσης όπως αυτά καταγράφηκαν στο ερωτηματολόγιο αυτοαναφοράς.

Η υγεία χαρακτηρίστηκε ως εξαιρετική, μόνο από ένα πολύ μικρό ποσοστό του δείγματος 8,3%, ενώ από το μεγαλύτερο ποσοστό χαρακτηρίστηκε ως πολύ καλή (30,3%) και καλή (43%)(Γράφημα 5.2).



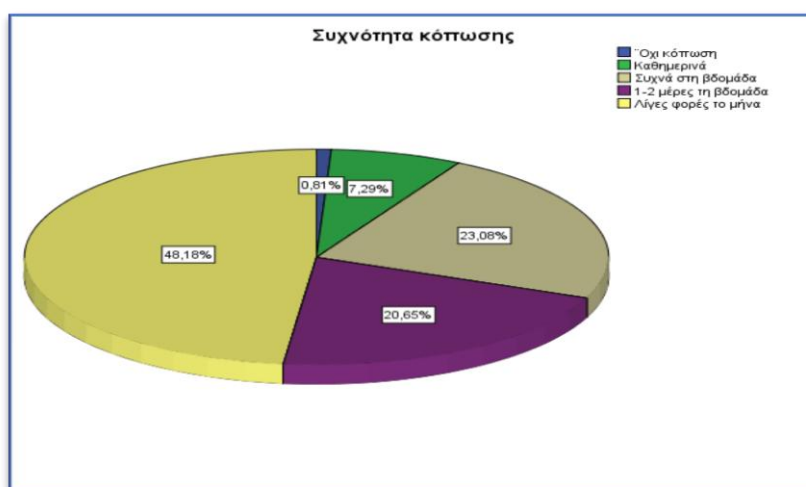
Γράφημα 5.2: Γραφική αναπαράσταση υγείας του πληθυσμού της μελέτης

Αναφορικά με την ύπαρξη κόπωσης, το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων (77,7%) δήλωσε πως έχει κόπωση κατά την έναρξη της συνέντευξης (Γράφημα 5,3).



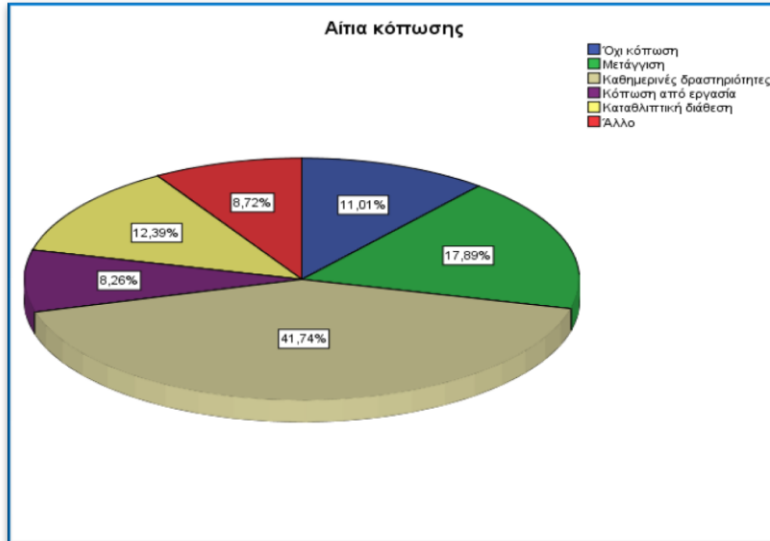
Γράφημα 5. 3. Γραφική αναπαράσταση της ύπαρξης κόπωσης στους ερωτηθέντες πριν την έναρξη της μελέτης

Σε σχέση με τη συχνότητα με την οποία οι συμμετέχοντες βίωναν κόπωση, από τους 247 πάσχοντες που απάντησαν στην ερώτηση, 7,3% δήλωσε πως η κόπωση αποτελεί ένα καθημερινό σύμπτωμα, 23,1% ότι βιώνει κόπωση συχνά κατά τη διάρκεια της εβδομάδας, 20,6% δήλωσαν πως έχουν κόπωση μία με δύο μέρες τη βδομάδα. και σχεδόν οι μισοί (48,2%) δήλωσαν πως έχουν κόπωση λίγες φορές το μήνα. (Γράφημα 5.4).



Γράφημα 5.4: Συχνότητα εμφάνισης κόπωσης στη διάρκεια του μήνα

Στην ερώτηση, ποια νομίζετε πως είναι η αιτία της κόπωσης, από τα 218 άτομα που απάντησαν, το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων (41,7%) απάντησε πως είναι οι καθημερινές δραστηριότητες, μόλις 8,3% ότι η κόπωση προέρχεται από την εργασία τους, ενώ 12,4% δήλωσαν πως η κόπωση προκαλείται από την συναισθηματική τους κατάσταση και κυρίως την ύπαρξη καταθλιπτικής διάθεσης. Τέλος 17,9% του δείγματος συνέδεσε την κόπωση του με την μετάγγιση. (Γράφημα 5.5).



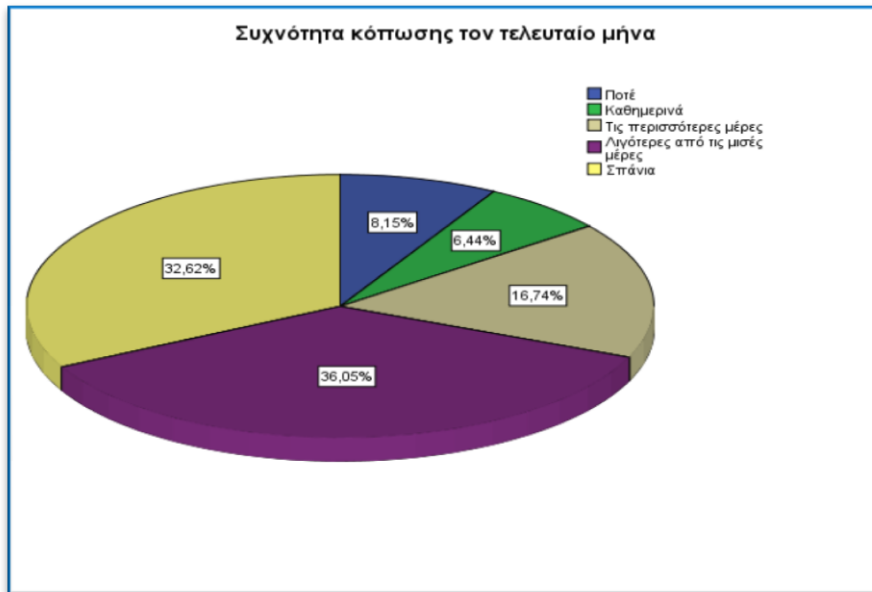
Γράφημα 5.5: Αίτια εκδήλωσης κόπωσης

Στην ερώτηση, για την εμφάνιση κόπωσης πριν τη μετάγγιση ένα μεγάλο ποσοστό των συμμετεχόντων (N=129-55,6%) απάντησε πως η κόπωση εμφανίζεται σε διάστημα λιγότερο από μία βδομάδα πριν την προγραμματισμένη μετάγγιση, ενώ 25% δήλωσε πως δεν είχε κόπωση πριν τη μετάγγιση. (γράφημα 5.6)

Σε σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα πριν την αξιολόγηση, 6,4% δήλωσε πως είχε σε καθημερινή βάση κόπωση, 16,7% τις περισσότερες μέρες του μήνα, 16,7% λιγότερες από τις μισές μέρες του μήνα, ενώ 32,6% δήλωσε πως σπάνια βίωσε κόπωση τον τελευταίο μήνα (Γράφημα 5.7)

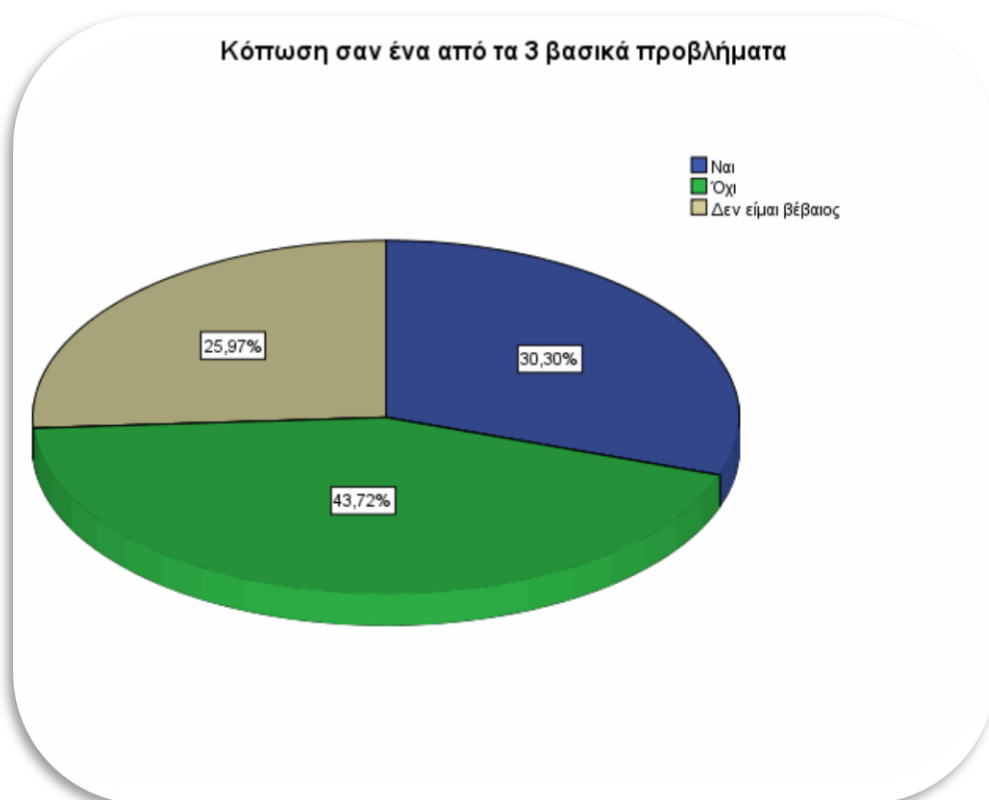


Διάγραμμα 5.6: Συχνότητα κόπωσης πριν τη μετάγγιση



Διάγραμμα 5.7: Συχνότητα κόπωσης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα

Αναφορικά με το αν η κόπωση αποτελεί ένα από τα τρία σημαντικότερα προβλήματα που επηρεάζουν την υγεία των ερωτώμενων, ένα σημαντικό ποσοστό της τάξης του 30,3% (N=70) απάντησαν πως όντως η κόπωση αποτελεί σημαντικό πρόβλημα για τους πάσχοντες, ενώ άλλο ένα 26% δήλωσε πως δεν είναι βέβαιοι και 43,7% πως δεν αποτελεί ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα που τους επηρεάζει την υγεία.



Διάγραμμα 5.8: Γραφική απεικόνιση της επίδρασης της κόπωσης ως ένα από τα σημαντικότερα προβλήματα

5.7.2. Έλεγχος της επίδρασης του φύλου στις ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης στο συνολικό πληθυσμό

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των ποσοτικών μεταβλητών του πληθυσμού και συγκεκριμένα των εργαστηριακών τιμών της αιμοσφαιρίνης, της φερριτίνης και των τιμών T* ήπατος και T* παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.2.1.

Πίνακας 5.7.2.1: Σύγκριση εργαστηριακών δεικτών του πληθυσμού σε σχέση με το φύλο

Μεταβλητή ελέγχου	Άνδρες (N=130)		Γυναίκες (N=172)		T test / p value
	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	
Αιμοσφαιρίνη ¹ σε g/dL	9,84	0,8	9,8	0,7	0.376 p=0.707
Φερριτίνη ¹ σε ng/mL	1066,6	1684,7	1693,9	2224,1	-2.635 p=0.000*
T2* ήπατος ^{1*} σε msec	14,2	11,5	12,5	10,4	0.994 p=0.322

T2* καρδιάς ^{1**} σε msec	32,1	9,4	30,6	9,8	1.040
					p=0.300

¹: Mann-Whitney U test αλλιώς independent sample t test; *: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$. *N=178(γυναίκες=104); **N=186(Γυναίκες =110)

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των ποσοστών των κατηγορικών μεταβλητών του δείγματος και συγκεκριμένα το επίπεδο υγείας, την ύπαρξη κόπωσης, τη συχνότητα κόπωσης, τα αυτοαναφερόμενα αίτια εκδήλωσης της κόπωσης, τη συχνότητα κόπωσης πριν τη μετάγγιση, τη συχνότητα κόπωσης τον τελευταίο μήνα, την κατάταξη της κόπωσης ως ένα από τα κύρια προβλήματα υγείας και την αύξηση της κόπωσης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα ανάμεσα σε άντρες και γυναίκες παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.2.2.

Πίνακας 5.7.2.2: Σύγκριση των κατηγορικών μεταβλητών με το φύλο

		Φύλο		Στατιστικός έλεγχος* (χ ² , τιμή p)
		Άνδρας	Γυναίκα	
Υγεία σε γενικές γραμμές	Εξαιρετική	10	14	χ ² =4,049 P=0.399
	Πολύ καλή	42	49	
	Καλή	52	77	
	Μέτρια	19	31	
	Κακή	4	1	
Ύπαρξη κόπωσης	Ναι	90	142	χ ² =5,744 p= 0,017*
	Όχι	37	30	
Συχνότητα κόπωσης	Καθημερινά	5	13	χ ² =6,643 P=0.156
	Συχνά στη βδομάδα	16	40	
	1-2 μέρες τη βδομάδα	23	28	
	Λίγες φορές το μήνα	55	64	
Αίτια κόπωσης	Μετάγγιση	19	20	χ ² =9.439 P=0.093
	Καθημερινές δραστηριότητες	30	61	
	Κόπωση από εργασία	11	7	
	Καταθλιπτική διάθεση	13	13	
	Άλλο	9	10	
Συχνότητα κόπωσης πριν την μετάγγιση	Λιγότερο από 1 εβδομάδα	52	77	χ ² =3.753 P=0.289
	Από 6 ημέρες έως 2 εβδομάδες	12	10	
	Από 2 εβδομάδων έως 1 μήνα	13	9	
Συχνότητα κόπωσης τον τελευταίο μήνα	Ποτέ	9	10	χ ² =3.894 P=0.421
	Καθημερινά	7	8	
	Τις περισσότερες μέρες	13	26	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	34	49	

		Σπάνια	39	37	
Κόπωση σαν ένα από τα 3 βασικά προβλήματα	Ναι		32	37	$\chi^2=0.633$
	Όχι		46	55	$P=0.729$
Αύξηση κόπωσης τον τελευταίο μήνα	Ναι	Δεν είμαι βέβαιος	24	36	
	Όχι		19	25	$\chi^2=0.068$
			83	100	$P=0.795$

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$.

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της δοκιμασίας χ τετράγωνο για τη σχέση ανάμεσα στο φύλο και τις κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης, στατιστικά σημαντική διαφορά υπάρχει μόνο στην ύπαρξη κόπωσης με μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών να δηλώνουν πως έχουν κόπωση σε σχέση με τους άντρες.

5.7.3. Έλεγχος της επίδρασης του επιπέδου εκπαίδευσης στις ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης

5.7.3.1. Έλεγχος της συσχέτισης του επιπέδου εκπαίδευσης με τις εργαστηριακές τιμές του πληθυσμού της μελέτης

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των ποσοτικών μεταβλητών επί του συνολικού πληθυσμού και συγκεκριμένα των εργαστηριακών τιμών της αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη, των T2* ήπατος, T2* καρδιάς, φερριτίνης, , κορτιζόλης και βιταμίνης D3, με το επίπεδο εκπαίδευσης των ερωτηθέντων, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.3.1.

Πίνακας 5.7.3.1. Ανάλυση διακύμανσης ANOVA για τη σχέση εργαστηριακών τιμών με την εκπαίδευση

Μεταβλητή	Βαθμίδα εκπαίδευσης	N	MO	TA	F, p value
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL (N=302)	Δημοτικό	28	9,72	1,1	F=0,952
	Γυμνάσιο	22	9,69	0,82	$p=0.434$
	Λύκειο	102	9,80	0,79	
	ΑΕΙ-ΤΕΙ	138	9,85	0,64	
	MSc- PhD	12	10,1583	,62	
Φερριτίνη σε ng/mL (N=302)	Δημοτικό	28	1394,31	1292,59	
Φερριτίνη σε ng/mL (N=302)	Γυμνάσιο	22	973,33	951,28	$P=0730$
	Λύκειο	102	1572,82	2096,81	
	ΑΕΙ-ΤΕΙ	138	1456,52	2282,73	
	MSc-PhD	12	923,82	749,77	
T2* ήπατος σε msec (N=177)	Δημοτικό	10	10,98	11,89	F=1.719
	Γυμνάσιο	11	16,95	10,32	$P=0.148$
	Λύκειο	50	11,55	10,59	

	AEI-TEI	96	13,26	10,44	
	MSc-PhD	10	19,92	13,34	
T2* καρδιάς σε msec (N=185)	Δημοτικό	10	34,96	3,89	F=0.755
	Γυμνάσιο	13	32,29	8,63	P=0.556
	Λύκειο	52	30,71	9,35	
	AEI-TEI	100	30,66	10,67	
	MSc-PhD	10	34,13	4,53	
Κορτιζόλη ορού σε µg/dl (N=97)	Δημοτικό	13	12,33	4,12	F=4,379
	Γυμνάσιο	7	14,27	3,54	p=0,003*
	Λύκειο	35	10,05	3,69	
	AEI-TEI	39	9,24	3,15	
	MSc-PhD	3	8,43	3,09	
Βιταμίνη D3 σε ng/ml (N=97)	Δημοτικό	13	19,69	12,06	F=0,295
	Γυμνάσιο	7	19,57	10,44	p=0,881
	Λύκειο	35	17,28	11,74	
	AEI-TEI	39	17,35	9,28	
	MSc-PhD	3	13,67	9,02	

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$; F: τιμή ANOVA; N: συχνότητα; M: μέση τιμή TA: τυπική απόκλιση

Όπως φάνηκε από την ανάλυση διακύμανσης, κατά ένα παράγοντα One way analysis ANOVA το επίπεδο εκπαίδευση δεν σχετίζεται με καμία από τις εργαστηριακές τιμές του δείγματος καθώς όλες οι τιμές F είχαν επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεγαλύτερο από 0,05, εκτός από τις τιμές της κορτιζόλης ορού, που μετά τον έλεγχο ομοιογένειας και την εφαρμογή της ανάλυσης διασποράς (στατιστικό κριτήριο Bonferroni), βρέθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (Mean Difference=5,831) στους μέσους όρους της ανάμεσα στους απόφοιτους γυμνασίου και τους απόφοιτους μεταπτυχιακής εκπαίδευσης με την τιμή στατιστικής σημαντικότητας να είναι στο $p=0,003$, τιμή μικρότερη από το καθορισμένο βαθμό για στατιστική σημαντικότητα στην παρούσα μελέτη.

5.7.3.2. Έλεγχος της συσχέτισης του επιπέδου εκπαίδευσης με τα ερωτηματολόγια της μελέτης

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων της κόπωσης (γενική κόπωση, σωματική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, μειωμένη κινητοποίηση, πνευματική κόπωση) σε σχέση με το επίπεδο εκπαίδευσης, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.3.2.1, ενώ η σύγκριση των υποκλιμάκων της κλίμακας DASS (άγχους, κατάθλιψη και στρες), και του θερμομέτρου υγείας (EQ-5D) με το επίπεδο εκπαίδευσης των ερωτηθέντων, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.3.2.2

Πίνακας 5.7.3.2.1: Ανάλυση διακύμανσης ANOVA ανάμεσα στις κλίμακες της κόπωσης και το επίπεδο εκπαίδευσης του πληθυσμού

N=302		Βαθμίδα εκπαίδευσης	N	MO	TA	F/ p value
MFI	Συνολική κόπωση(συνολική κλίμακα)	Δημοτικό	28	56,35	14,05	1.086 p=0.364
		Γυμνάσιο	22	52,75	12,16	
		Λύκειο	102	54,47	9,92	
		AEI-TEI	138	56,83	10,44	
		MSc-PhD	12	56,17	7,29	
Γενική κόπωση		Δημοτικό	28	12,58	3,31	0.874 p=0.480
		Γυμνάσιο	22	11,95	2,95	
		Λύκειο	102	11,69	2,83	
		AEI-TEI	138	12,32	2,78	
		MSc-PhD	12	12,08	2,07	
Σωματική κόπωση		Δημοτικό	28	11,96	3,96	1.052 p=0.381
		Γυμνάσιο	22	10,80	3,24	
		Λύκειο	102	11,68	3,09	
		AEI-TEI	138	12,22	3,06	
		MSc-PhD	12	11,75	2,53	
Μειωμένη δραστηριότητα		Δημοτικό	28	11,46	3,66	0.476 p=0.754
		Γυμνάσιο	22	10,65	2,99	
		Λύκειο	102	11,14	3,25	
		AEI-TEI	138	11,55	3,29	
		MSc-PhD	12	11,67	3,42	
Μειωμένη κινητοποίηση		Δημοτικό	28	10,65	3,26	0.783 p=0.537
		Γυμνάσιο	22	9,35	3,19	
		Λύκειο	102	10,14	2,91	
		AEI-TEI	138	10,48	3,01	
		MSc-PhD	12	10,25	2,42	
Πνευματική κόπωση		Δημοτικό	28	9,69	3,74	0.574 p=0.681
		Γυμνάσιο	22	10,00	2,29	
		Λύκειο	102	9,82	2,65	
		AEI-TEI	138	10,26	2,39	
		MSc-PhD	12	10,42	2,47	

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$; F: τιμή ANOVA; N: συχνότητα; M: μέση τιμή
TA: τυπική απόκλιση

Πίνακας 5.7.3.2.2: Ανάλυση διακύμανσης ANOVA ανάμεσα στα ερωτηματολόγια DASS και EQ-5D με το επίπεδο εκπαίδευσης των πληθυσμού

N=302		Βαθμίδα εκπαίδευσης	N	MO	TA	F/ p value
EQ-5D	Τωρινή κατάσταση Υγείας	Δημοτικό	28	64,04	19,25	1.783 p=0.132
		Γυμνάσιο	22	65,38	20,81	
		Λύκειο	102	69,33	19,04	
		AEI-TEI	138	71,39	19,50	
		MSc-PhD	12	78,75	13,51	
DASS	Στρες	Δημοτικό	28	11,41	9,87	0.910

	Γυμνάσιο	22	11,24	12,58	p=0.459
	Λύκειο	102	11,74	9,07	
	AEI-TEI	138	10,25	8,29	
	MSc-PhD	12	7,33	3,23	
Άγχος	Δημοτικό	28	6,67	7,23	2.236
	Γυμνάσιο	22	6,95	8,11	
	Λύκειο	102	7,48	8,25	
	AEI-TEI	138	5,55	7,49	
	MSc-PhD	12	1,33	2,46	
Κατάθλιψη	Δημοτικό	28	9,41	10,36	1.953
	Γυμνάσιο	22	9,24	10,96	
	Λύκειο	102	8,38	9,52	
	AEI-TEI	138	6,19	7,95	
	MSc-PhD	12	4,00	5,05	

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$; F: τιμή ANOVA; N: συχνότητα; M: μέση τιμή
TA: τυπική απόκλιση

Όπως φάνηκε από την ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα, One way analysis ANOVA το επίπεδο εκπαίδευση δεν σχετίζεται με καμία από τις εξαρτημένες μεταβλητές του δείγματος (Υγεία, κόπωσης, άγχος, στρες και κατάθλιψη), ούτε όμως και με τις κλίμακες κόπωσης του MFI, καθώς όλες οι τιμές F είχαν επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας μεγαλύτερο από 0,05.

5.7.3.3. Έλεγχος της συσχέτισης του επιπέδου εκπαίδευσης με τις κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των ποσοστών των κατηγορικών μεταβλητών του δείγματος και συγκεκριμένα την ύπαρξη κόπωσης, τη συχνότητα κόπωσης, τα αυτοαναφερόμενα αίτια εκδήλωσης της κόπωσης, τη συχνότητα κόπωσης πριν τη μετάγγιση, τη συχνότητα κόπωσης τον τελευταίο μήνα, την κατάταξη της κόπωσης ως ένα από τα κύρια προβλήματα υγείας και την αύξηση της κόπωσης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα σε σχέση με το επίπεδο εκπαίδευσης παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.3.3. 1

Πίνακας 5.7.3.3.1: Δοκιμασία χ^2 ανάμεσα στο επίπεδο εκπαίδευσης των ερωτηθέντων και τις κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης

Κατηγορική μεταβλητή	Κατηγορίες μεταβλητών	N/%	Εκπαίδευση					χ^2/p Value
			Δημοτικό	Γυμνάσιο	Λύκειο	AEI-TEI	MSc-PhD	
Υπαρκτή	Ναι	N/%	22/9,3%	18/7,6%	77/32,6%	111/47,0%	8/3,4%	2.649/

κόπωση	Όχι	N/%	5/7,8%	3/4,7%	25/39,1%	27/42,2%	4/6,3%	p=0.618
Συχνότητα κόπωσης	Καθημερινά	N/%	2/11,1%	2/11,1%	8/44,4%	5/27,8%	1/5,6%	16,510
	Συχνά στη βδομάδα	N/%	7/12,3%	6/10,5%	22/38,6%	21/36,8%	1/1,8%	p=0,418
	1-2 μέρες τη βδομάδα	N/%	2/3,9%	2/3,9%	13/25,5%	30/58,8%	4/7,8%	
	Λίγες φορές το μήνα	N/%	15/12,6%	10/8,4%	37/31,1%	55/46,2%	2/1,7%	
Αίτια κόπωσης	Μετάγγιση	N/%	4/10,3%	6/15,4%	14/35,9%	14/35,9%	1/2,6%	14,403
	Καθημερινές δραστηριότητες	N/%	7/7,7%	6/6,6%	28/30,8%	46/50,5%	4/4,4%	p=0,809
	Κόπωση από εργασία	N/%	0/0,0%	1/5,6%	8/44,4%	8/44,4%	1/5,6%	
	Καταθλιπτική διάθεση	N/%	0/0,0%	4/14,8%	11/40,7%	11/40,7%	1/3,7%	
	Άλλο	N/%	2/10,5%	1/5,3%	7/36,8%	8/42,1%	1/5,3%	
Συχνότητα κόπωσης πριν την μετάγγιση	λιγότερο από 1 εβδομάδα	N/%	7/5,4%	11/8,5%	45/34,9%	60/46,5%	6/4,7%	11,507/
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	N/%	1/4,3%	0/0,0%	9/39,1%	13/56,5%	0/0,0%	p=0,486
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	N/%	4/18,2%	3/13,6%	8/36,4%	6/27,3%	1/4,5%	
Συχνότητα κόπωσης τον τελευταίο μήνα	Καθημερινά	N/%	1/6,7%	0/0,0%	8/53,3%	6/40,0%	0/0,0%	11,821/
	Τις περισσότερες μέρες	N/%	1/2,6%	5/13,2%	11/28,9%	20/52,6%	1/2,6%	p=0,756
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	N/%	7/8,3%	7/8,3%	28/33,3%	37/44,0%	5/6,0%	
	Σπάνια	N/%	8/10,5%	6/7,9%	24/31,6%	36/47,4%	2/2,6%	
Κόπωση σαν ένα από τα 3 βασικά προβλήματα	Ναι	N/%	7/10,0%	6/8,6%	29/41,4%	26/37,1%	2/2,9%	11,566/
	Όχι	N/%	8/7,9%	5/5,0%	27/26,7%	56/55,4%	5/5,0%	p=0,172
	Δεν είμαι βέβαιος	N/%	3/5,1%	8/13,6%	22/37,3%	23/39,0%	3/5,1%	
Αύξηση κόπωσης τον τελευταίο μήνα	Ναι	N/%	1/2,3%	2/4,7%	16/37,2%	23/53,5%	1/2,3%	4,437/
	Όχι	N/%	17/9,2%	17/9,2%	61/33,2%	80/43,5%	9/4,9%	p=0,350

Χ=chi square test. Στατιστικά σημαντικό για P<0.05

Όπως φάνηκε από την εφαρμογή της δοκιμασίας χ τετράγωνο καμία από τις κατηγορικές μεταβλητές με τις οποίες ελέγχθηκαν τα χαρακτηριστικά της κόπωσης δεν φάνηκε να σχετίζεται με την εκπαίδευση καθώς δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές τιμές σε καμία από τις δοκιμασίες χ² σε βαθμό στατιστικής σημαντικότητας 0.05.

5.7.4. Έλεγχος της επίδρασης της οικογενειακής κατάστασης στις ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης

5.7.4.1. Έλεγχος της συσχέτισης της οικογενειακής κατάστασης με τις τιμές των εργαστηριακών δεικτών του πληθυσμού της μελέτης

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των ποσοτικών μεταβλητών του δείγματος και συγκεκριμένα των εργαστηριακών τιμών της αιμοσφαιρίνης, της φερριτίνης, των τιμών T2* ήπατος, T2* καρδιάς, της κορτιζόλης και της βιταμίνης D3, με την οικογενειακή κατάσταση των ερωτηθέντων, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.4.1.

Πίνακας 5.7.4.1: Ανάλυση διακύμανσης ANOVA ανάμεσα στις εργαστηριακές τιμές των εξετάσεων και την οικογενειακή κατάσταση του πληθυσμού

Εργαστηριακή εξέταση		N	ΜΟ	ΤΑ	F/p value
Αιμοσφαιρίνη(n=302)	Ελεύθερος-η	143	9,9	0,7	F=3,637/ p=0,013*
	Παντρεμένος-η	136	9,7	0,8	
	Διαζευγμένος-η	19	9,9	0,5	
	Χήρος-α	4	8,8	1,1	
Φερριτίνη σε ng/mL (n=302)	Ελεύθερος-η	143	1775,4	2519,2	F=2,159/ p=0,093
	Παντρεμένος-η	136	1151,9	1468,7	
	Διαζευγμένος-η	19	1105,6	1513,3	
	Χήρος-α	4	1145,7	1287,8	
T2* ήπατος σε msec (n=177)	Ελεύθερος-η	79	12,3	11,1	F=0,528/ p=0,664
	Παντρεμένος-η	87	14,3	10,6	
	Διαζευγμένος-η	10	12,1	11,9	
	Χήρος-α	1	15,8	.	
T2* καρδιάς σε msec(n=185)	Ελεύθερος-η	80	29,8	10,9	F=1,019/ p=0,386
	Παντρεμένος-η	93	32,4	8,3	
	Διαζευγμένος-η	11	31,2	10,6	
	Χήρος-α	1	31,4	.	
Κορτιζόλη σε µg/dl (n=96)	Ελεύθερος-η	34	10,2	3,8	F=2,324/ p=0,080
	Παντρεμένος-η	49	10,1	3,5	
	Διαζευγμένος-η	11	9,9	4,2	
	Χήρος-α	2	17,1	,35355	
Βιταμίνη D3 σε ng/ml (n=96)	Ελεύθερος-η	34	17,5	11,2	F=0,910/ p=0,439
	Παντρεμένος-η	49	18,9	10,6	
	Διαζευγμένος-η	11	13,2	9,1	
	Χήρος-α	2	15,5	7,8	

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$. F: τιμή ANOVA; N: συχνότητα; M: μέση τιμή TA: τυπική απόκλιση; Οι συγκρίσεις για τις τιμές κορτιζόλης και βιταμίνης D3 αφορούν μόνο το δείγμα του ΓΝΝ. Αιμοσφαιρίνη σε σε g/dL

Από την ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ANOVA βρέθηκε πως μόνο η τιμή της αιμοσφαιρίνης έχει στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την οικογενειακή κατάσταση του δείγματος. Μετά τον έλεγχο ομοιογένειας και την εφαρμογή της ανάλυσης διασποράς (στατιστικό κριτήριο Bonferroni) βρέθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά (Mean Difference=1.157 $p=0.04$) ανάμεσα στους ελεύθερους/ες και τους χήρους/ες που είχαν μικρότερο μέσο όρο αιμοσφαιρίνης πριν την μετάγγιση, με την τιμή στατιστικής σημαντικότητας να είναι στο $p=0,04$, τιμή μικρότερη από το καθορισμένο βαθμό για στατιστική σημαντικότητα στην παρούσα διατριβή.

5.7.4.2. Έλεγχος της συσχέτισης της οικογενειακής κατάστασης με τα ερωτηματολόγια της μελέτης

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων της κόπωσης (γενική κόπωση, σωματική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, μειωμένη κινητοποίηση, πνευματική κόπωση) σε σχέση με την οικογενειακή κατάσταση, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.4.2.1, ενώ η σύγκριση των υποκλιμάκων της κλίμακας DASS (άγχους, κατάθλιψη και στρες), και του θερμόμετρου υγείας (EQ-5D) με το επίπεδο εκπαίδευσης των ερωτηθέντων, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.4.2.2

Πίνακας 5.7.4.2.1: Ανάλυση διακύμανσης ANOVA ανάμεσα στις κλίμακες της κόπωσης και την οικογενειακή κατάσταση του πληθυσμού

N=302		N	MO	TA	F/ p value
Συνολική κόπωση(συνολική κλίμακα)	Ελεύθερος-η	143	54,6	10,4	F=1,354/ $p=0,257$
	Παντρεμένος-η	136	56,4	10,9	
	Διαζευγμένος-η	19	56,5	9,1	
	Χήρος-α	4	64,7	21,1	
Γενική κόπωση	Ελεύθερος-η	143	11,5	2,9	F=5,165/ $p=0,002^*$
	Παντρεμένος-η	136	12,7	2,7	
	Διαζευγμένος-η	19	12,3	1,2	
	Χήρος-α	4	15,0	4,4	
Σωματική κόπωση	Ελεύθερος-η	143	11,7	3,2	F=0,701/ $p=0,552$
	Παντρεμένος-η	136	12,2	3,1	
	Διαζευγμένος-η	19	11,4	3,0	
	Χήρος-α	4	12,7	3,1	
Μειωμένη δραστηριότητα	Ελεύθερος-η	143	11,3	3,1	F=0,836/ $p=0,475$
	Παντρεμένος-η	136	11,4	3,5	
	Διαζευγμένος-η	19	10,5	2,9	
	Χήρος-α	4	13,3	6,5	
Μειωμένη κινητοποίηση	Ελεύθερος-η	143	10,3	2,9	F=1,259/ $p=0,289$
	Παντρεμένος-η	136	10,1	3,0	
	Διαζευγμένος-η	19	11,3	2,8	

		Χήρος-α	4	12,3	3,2	
Πνευματική κόπωση	Ελεύθερος-η	143	9,9	2,6	F=1,436/ p=0,232	
	Παντρεμένος-η	136	10,1	2,5		
	Διαζευγμένος-η	19	11,1	2,8		
	Χήρος-α	4	11,3	4,5		

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$; F: τιμή ANOVA; N: συχνότητα; M: μέση τιμή
TA: τυπική απόκλιση

Πίνακας 5.7.4.2.2. Ανάλυση διακύμανσης ANOVA ανάμεσα στις κλίμακες DASS και EQ-5D με την οικογενειακή κατάσταση του πληθυσμού

N=302			N	MO	TA	F/ p value
EQ-5D	Τωρινή κατάσταση Υγείας	Ελεύθερος-η	143	69,2	19,7	F=0,221/ p=0,882
		Παντρεμένος-η	136	70,9	18,5	
		Διαζευγμένος-η	19	68,4	23,5	
		Χήρος-α	4	71,7	12,6	
DASS	Στρες	Ελεύθερος-η	146	10,9	9,4	F=1,955/ p=0,121
		Παντρεμένος-η	136	10,3	8,1	
		Διαζευγμένος-η	19	11,4	10,4	
		Χήρος-α	4	22,7	3,1	
	Άγχος	Ελεύθερος-η	143	6,27	8,1	F=1,045/ p=0,372
		Παντρεμένος-η	136	6,17	7,6	
		Διαζευγμένος-η	19	5,8	5,8	
		Χήρος-α	4	14,08	7,2	
	Κατάθλιψη	Ελεύθερος-η	143	7,9	9,1	F=4,362/ p=0,005*
		Παντρεμένος-η	136	6,7	8,8	
		Διαζευγμένος-η	19	6,0	5,3	
		Χήρος-α	4	24,7	10,3	

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$; F: τιμή ANOVA; N: συχνότητα; M: μέση τιμή
TA: τυπική απόκλιση

Από την ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ANOVA βρέθηκε πως οι μέσοι όροι στην υποκλίμακα της κατάθλιψης και στον παράγοντα της γενικής κόπωσης υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με την οικογενειακή κατάσταση του δείγματος. Μετά τον έλεγχο ομοιογένειας και την εφαρμογή της ανάλυσης διασποράς (στατιστικό κριτήριο Bonferroni) βρέθηκαν τα παρακάτω αποτελέσματα. Στην κλίμακα γενικής κόπωσης μετά από τον έλεγχο Bonferroni βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα άτομα που δεν είχαν παντρευτεί ακόμη (Mean Difference= -1,193 $p=0,004$) με τα άτομα που ήταν παντρεμένα.

Αντίστοιχα στην κλίμακα κατάθλιψης βρέθηκε στατιστική διαφορά στους μέσους όρους ανάμεσα στα άτομα που δηλώναν πως είχαν χάσει τον ή τη σύντροφο τους (Χήρος/α)

με όλες τις αντίστοιχες κατηγορίες οικογενειακής κατάστασης με τους χήρους να έχουν στατιστικά υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης από τους ελεύθερους (Mean Difference = 16,907 $p=0,007$), τους παντρεμένους (Mean Difference = 17,946 $p=0,003$) και τους διαζευγμένους (Mean Difference = 18,666 $p=0,004$)

5.7.4.3. Έλεγχος της συσχέτισης της οικογενειακής κατάστασης με τις κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των ποσοστών των κατηγορικών μεταβλητών του δείγματος και συγκεκριμένα την ύπαρξη κόπωσης, τη συχνότητα κόπωσης, τα αυτοαναφερόμενα αίτια εκδήλωσης της κόπωσης, τη συχνότητα κόπωσης πριν τη μετάγγιση, τη συχνότητα κόπωσης τον τελευταίο μήνα, την κατάταξη της κόπωσης ως ένα από τα κύρια προβλήματα υγείας και την αύξηση της κόπωσης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα σε σχέση με την οικογενειακή κατάσταση, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.4.3.

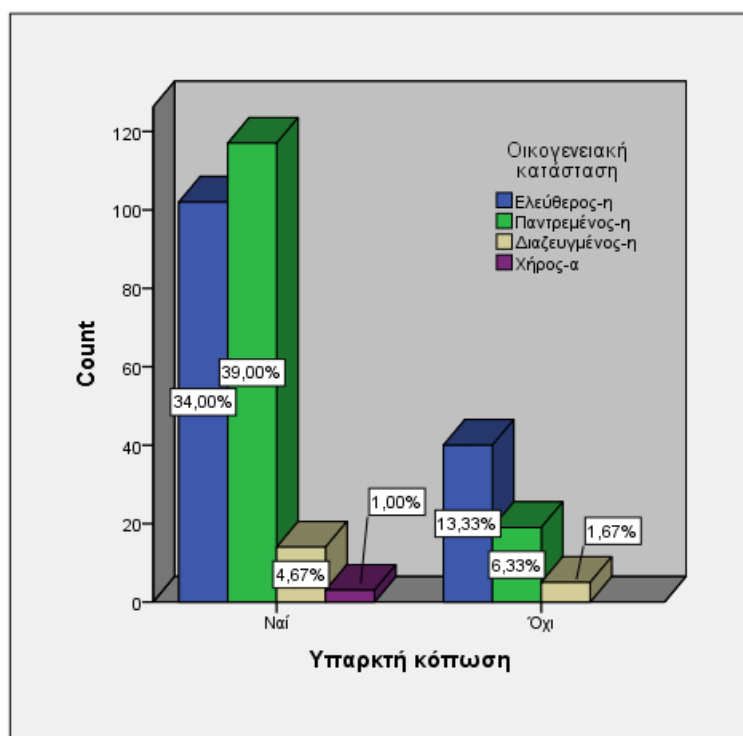
Πίνακας 5.7.4.3: Δοκιμασία χ^2 ανάμεσα στην οικογενειακή κατάσταση των ερωτηθέντων και τις κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης

		Οικογενειακή κατάσταση					χ^2/p value
		Ελεύθερος- η	Παντρεμένο ς-η	Διαζευγμέ νος-η	Χήρος- α		
Υγεία σε γενικές γραμμές	Εξαιρετική	N/%	8/32,0%	12/48,0%	5/20,0%	0/0,0%	18.337 P=0.106
	Πολύ καλή	N/%	45/49,5%	45/49,5%	1/1,1%	0/0,0%	
	Καλή	N/%	63/48,8%	54/41,9%	9/7,0%	3/2,3%	
	Μέτρια	N/%	24/48,0%	22/44,0%	4/8,0%	0/0,0%	
	Κακή	N/%	2/40,0%	3/60,0%	0/0,0%	0/0,0%	
Υπαρκτή κόπωση	Ναι	N/%	102/43,2%	117/49,6%	14/5,9%	3/1,3%	9,441 $p=0,024^*$
	Όχι	N/%	40/62,5%	19/29,7%	5/7,8%	0/0,0%	
Συχνότητα κούρασης	Καθημερινά	N/%	9/50,0%	7/38,9%	2/11,1%	0/0,0%	8,209 $p=0,769$
	Συχνά στη βδομάδα	N/%	23/40,4%	30/52,6%	2/3,5%	2/3,5%	
	1-2 μέρες τη βδομάδα	N/%	25/49,0%	22/43,1%	4/7,8%	0/0,0%	
	Λίγες φορές το μήνα	N/%	54/45,4%	60/50,4%	4/3,4%	1/0,8%	
Αίτια κόπωσης	Μετάγγιση	N/%	14/35,9%	22/56,4%	3/7,7%	0/0,0%	20,702 $p=0,147$
	Καθημερινές δραστηριότητες	N/%	38/41,8%	49/53,8%	3/3,3%	1/1,1%	
	Κόπωση από εργασία	N/%	11/61,1%	6/33,3%	1/5,6%	0/0,0%	
	Καταθλιπτική διάθεση	N/%	14/51,9%	9/33,3%	3/11,1%	1/3,7%	
	Άλλο	N/%	10/52,6%	9/47,4%	0/0,0%	0/0,0%	
Συχνότητα κόπωσης πριν την μετάγγιση	< 1 εβδομάδα	N/%	59/45,7%	64/49,6%	5/3,9%	1/0,8%	7,947 $p=0,539$
	6 ημέρες- 2 εβδομάδες	N/%	15/65,2%	7/30,4%	1/4,3%	0/0,0%	
	2 εβδομάδες- 1 μήνα	N/%	8/36,4%	12/54,5%	2/9,1%	0/0,0%	
Συχνότητα κόπωσης τον	Καθημερινά	N/%	7/46,7%	6/40,0%	2/13,3%	0/0,0%	10,987 $p=0,530$
	Τις περισσότερες μέρες	N/%	14/36,8%	21/55,3%	2/5,3%	1/2,6%	

τελευταίο μήνα	Λιγότερες από τις μισές μέρες	N/%	37/44,0%	43/51,2%	3/3,6%	1/1,2%	
	Σπάνια	N/%	44/57,9%	28/36,8%	4/5,3%	0/0,0%	
Κόπωση σαν ένα από τα 3 βασικά προβλήματα	Ναι	N/%	24/34,3%	42/60,0%	4/5,7%	0/0,0%	12,152
	Όχι	N/%	57/56,4%	40/39,6%	3/3,0%	1/1,0%	$\rho=0,059$
	Δεν είμαι βέβαιος	N/%	30/50,8%	23/39,0%	5/8,5%	1/1,7%	
Αύξηση κόπωσης τον τελευταίο μήνα	Ναι	N/%	21/48,8%	20/46,5%	1/2,3%	1/2,3%	1,967
	Όχι	N/%	90/48,9%	83/45,1%	10/5,4%	1/0,5%	$\rho=0,579$

χ^2 =chi square test ; * : η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$.

Από την εφαρμογή της δοκιμασίας χ τετράγωνο για τον έλεγχο της σχέσης ανάμεσα στις κατηγορικές μεταβλητές του δείγματος με την οικογενειακή κατάσταση, προέκυψε πως όπως φαίνεται και αναλυτικά στο διάγραμμα 5.9, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ύπαρξη ή μη κόπωσης με τους παντρεμένους να έχουν στατιστικά σημαντικότερα επίπεδα κόπωσης σε σχέση με τους ελεύθερους.



Διάγραμμα 5.9: Δοκιμασία χ^2 για τη σχέση οικογενειακής κατάστασης και ύπαρξης κόπωσης

5.7.5. Έλεγχος της επίδρασης του τόπου διαμονής στις ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης

5.7.5.1. Έλεγχος της συσχέτισης του τόπου διαμονής με τις τιμές των εργαστηριακών δεικτών του πληθυσμού της μελέτης

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των ποσοτικών μεταβλητών του δείγματος και συγκεκριμένα των εργαστηριακών τιμών της αιμοσφαιρίνης, της φερριτίνης των τιμών T2* ήπατος και T2* καρδιάς, της κορτιζόλης και της βιταμίνης D3, με τον τόπο διαμονής των ερωτηθέντων, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.5.1.

Πίνακας 5.7.5.1.: Δοκιμασία t τεστ ανάμεσα στις εργαστηριακές τιμές των εξετάσεων και τον τόπο διαμονής του πληθυσμού της μελέτης

	Τόπος Διαμονής	N	MO	TA	t-p value
Αιμοσφαιρίνη (n=300)	Αθήνα	195	9,8	0,7	-0.185
	Εκτός Αθηνών	105	9,8	0,9	p=0.854
Φερριτίνη σε ng/mL (n=300)	Αθήνα	195	1597,6	2255	2.260
	Εκτός Αθηνών	105	1086,1	1411,8	p=0.025*
T2* ήπατος msec (n=178)	Αθήνα	146	12,7	9,9	-1.534
	Εκτός Αθηνών	32	16,1	9,9	p=0.127
T2* καρδιάς msec (n=185)	Αθήνα	149	31,4	9,9	0.509
	Εκτός Αθηνών	36	30,4	8,8	p=0.611
Κορτιζόλη σε µg/dl (n=96)	Αθήνα	80	10,4	3,8	1,239
	Εκτός Αθηνών	16	9,1	3,4	p=0.219
Βιταμίνη D3 σε ng/ml (n=96)	Αθήνα	80	18,1	10,8	0.961
	Εκτός Αθηνών	16	15,3	9,4	P=0.339

: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$. t: τιμή independent sample test; N: συχνότητα; M: μέση τιμή TA: τυπική απόκλιση; Οι συγκρίσεις για τις τιμές κορτιζόλης και βιταμίνης D3 αφορούν μόνο το δείγμα του ΓΝΝ. Αιμοσφαιρίνη σε g/dL; T2 σε msec

Από την εφαρμογή της δοκιμασίας t test φάνηκε πως στατιστικά σημαντικές διαφορές υπάρχουν μόνο στην τιμή της φερριτίνης ορού όπου τα άτομα που διαμένουν στην Αθήνα βρέθηκε να έχουν στατιστικά υψηλότερες τιμές στην εξέταση από ότι τα άτομα που διαμένουν στην επαρχία.

5.7.5.2. Έλεγχος της συσχέτισης του τόπου διαμονής με τα ερωτηματολόγια της μελέτης

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων της κόπωσης (γενική κόπωση, σωματική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, μειωμένη κινητοποίηση, πνευματική κόπωση) σε σχέση με τον τόπο διαμονής, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.5.2.1, ενώ η σύγκριση των υποκλιμάκων της κλίμακας DASS (άγχους, κατάθλιψη και στρες), και του θερμόμετρου υγείας (EQ-5D) με το επίπεδο εκπαίδευσης των ερωτηθέντων, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.5.2.2

Πίνακας 5.7.5.2.1. Ανάλυση διακύμανσης ANOVA ανάμεσα στις κλίμακες της κόπωσης και τον τόπο διαμονής του πληθυσμού της μελέτης

	Τόπος Διαμονής	N	MO	TA	t-p value
Συνολική κόπωση	Αθήνα	195	56,9	10,3	2.807
	Εκτός Αθηνών	105	53,1	11,1	p=0.005*
Γενική κόπωση	Αθήνα	195	12,2	2,8	1.247
	Εκτός Αθηνών	105	11,8	2,9	P=0.213
Σωματική κόπωση	Αθήνα	195	12,3	2,9	2.997
	Εκτός Αθηνών	105	11,1	3,4	p=0.003*
Μειωμένη δραστηριότητα	Αθήνα	195	11,6	3,3	2.048
	Εκτός Αθηνών	105	10,7	3,3	p=0.041*
Μειωμένη κινητοποίηση	Αθήνα	195	10,4	2,9	1.127
	Εκτός Αθηνών	105	10	3,1	p=0.261
Πνευματική κόπωση	Αθήνα	195	10,3	2,6	2.559
	Εκτός Αθηνών	105	9,5	2,6	p=0.011*

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$.

Πίνακας 5.7.5.2.2. Ανάλυση διακύμανσης ANOVA ανάμεσα στις κλίμακες DASS και EQ-5D και τον τόπο διαμονής του πληθυσμού της μελέτης

	Τόπος Διαμονής	N	MO	TA	t-p value
EQ-5D Τωρινή κατάσταση υγείας	Αθήνα	195	69,0	19,4	-1.017
	Εκτός Αθηνών	105	71,4	19,1	p=0.310
DASS Στρες	Αθήνα	195	11,2	8,8	1.121
	Εκτός Αθηνών	105	10,0	9,18	p=0.263
Άγχος	Αθήνα	195	6,0	6,9	-0.634
	Εκτός Αθηνών	105	6,6	8,9	p=0.527
Κατάθλιψη	Αθήνα	195	7,5	8,9	0.328
	Εκτός Αθηνών	105	7,1	8,9	p=0.743

Από την εφαρμογή της δοκιμασίας t test για ανεξάρτητα δείγματα, φάνηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της συνολικής κόπωσης, της σωματικής κόπωσης, της μειωμένης δραστηριότητας και της πνευματικής κόπωσης, ανάμεσα στους ερωτηθέντες που διαμένουν Αθήνα και αυτούς που διαμένουν επαρχία, με τους πρώτους να έχουν υψηλότερες τιμές σε τέσσερις από τις πέντε κλίμακες μέτρησης της κόπωσης ($p < 0.05$).

5.7.5.3. Έλεγχος της συσχέτισης του τόπου διαμονής με τις κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των ποσοστών των κατηγορικών μεταβλητών του δείγματος και συγκεκριμένα την ύπαρξη κόπωσης, τη συχνότητα κόπωσης, τα αυτοαναφερόμενα αίτια εκδήλωσης της κόπωσης, τη συχνότητα κόπωσης πριν τη μετάγγιση, τη συχνότητα κόπωσης τον τελευταίο μήνα, την κατάταξη της κόπωσης ως ένα από τα κύρια προβλήματα υγείας και την αύξηση της κόπωσης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα σε σχέση με τον τόπο διαμονής, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.5.3.

Πίνακας 5.22: Δοκιμασία χ^2 ανάμεσα στον τόπο διαμονής των ερωτηθέντων με τις κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης

			Τόπος Διαμονής		χ^2/p value
			Αθήνα	Εκτός Αθηνών	
Υπαρξη κόπωσης	Ναι	N/%	155/66,0%	80/34,0%	0,556 $p=0,456$
	Όχι	N/%	39/60,9%	25/39,1%	
συχνότητα κόπωσης	Καθημερινά	N/%	11/61,1%	7/38,9%	5,111 $p=0,276$
	Συχνά στη βδομάδα	N/%	42/75,0%	14/25,0%	
	1-2 μέρες τη βδομάδα	N/%	33/64,7%	18/35,3%	
	Λίγες φορές το μήνα	N/%	71/59,7%	48/40,3%	
Συχνότητα κόπωσης πριν την μετάγγιση	λιγότερο από 1 εβδομάδα	N/%	83/64,3%	46/35,7%	2,766 $p=0,429$
	6 ημέρες με 2 εβδομάδες	N/%	15/68,2%	7/31,8%	
	2 εβδομάδες με 1 μήνα	N/%	11/50,0%	11/50,0%	
Συχνότητα κόπωσης τον τελευταίο μήνα	Καθημερινά	N/%	9/60,0%	6/40,0%	4,944 $p=0,293$
	Τις περισσότερες μέρες	N/%	29/76,3%	9/23,7%	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	N/%	51/61,4%	32/38,6%	
	Σπάνια	N/%	43/56,6%	33/43,4%	
Κόπωση σαν ένα από τα 3 βασικά προβλήματα	Ναι	N/%	43/62,3%	26/37,7%	0,542 $p=0,763$
	Όχι	N/%	64/63,4%	37/36,6%	
	Δεν είμαι βέβαιος	N/%	34/57,6%	25/42,4%	
Αύξηση κόπωσης τον τελευταίο μήνα	Ναι	N/%	30/69,8%	13/30,2%	2,571/ $p=0,766$
	Όχι	N/%	109/59,6%	74/40,4%	
Αίτια κόπωσης	Μετάγγιση	N/%	22/56,4%	17/43,6%	0,645/

Καθημερινές δραστηριότητες	N/%	60/65,9%	31/34,1%	p=0,747
Κόπωση από εργασία	N/%	11/61,1%	7/38,9%	
Καταθλιπτική διάθεση	N/%	16/61,5%	10/38,5%	
Άλλο	N/%	11/57,9%	8/42,1%	

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$.

Από τη δοκιμασία χ τετράγωνο ανάμεσα στις κατηγορικές μεταβλητές του δείγματος και τον τόπο διαμονής δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα άτομα που κατοικούσαν στην Αθήνα και στα άτομα που κατοικούσαν επαρχία.

5.7.6. Έλεγχος της επίδρασης του είδους της θεραπείας αποσιδήρωσης στις ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές της μελέτης

5.7.1.1. Έλεγχος της συσχέτισης του είδους της θεραπείας αποσιδήρωσης με τις τιμές των εργαστηριακών δεικτών του πληθυσμού της μελέτης

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των ποσοτικών μεταβλητών του δείγματος και συγκεκριμένα των εργαστηριακών τιμών της αιμοσφαιρίνης, της φερριτίνης των τιμών T2* ήπατος και T2* καρδιάς, της κορτιζόλης και της βιταμίνης D3, με το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης των ερωτηθέντων, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.6.1.

Πίνακας 5.7.6.1: Ανάλυση διακύμανσης ANOVA ανάμεσα στις εργαστηριακές τιμές των εξετάσεων και την θεραπεία αποσιδήρωσης του πληθυσμού

Εργαστηριακή εξέταση		N	MO	TA	F/p value
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL (n=298)	Δεφεριπρόνη	75	9,8	0,8	F=0.817/
	Δεφερασιρόξη	67	9,9	0,8	p=0,717
	Δεφεροξαμίνη	39	9,9	0,8	
	Συνδιαστική	117	9,8	0,61	
Φερριτίνη σε ng/mL (n=298)	Δεφεριπρόνη	75	1694,5	2356,9	F=1.166/
	Δεφερασιρόξη	67	1062,5	1097,3	p=0,323
	Δεφεροξαμίνη	39	1365,6	1464,6	
	Συνδιαστική	117	1559,9	2414,8	
T2* ήπατος σε msec (n=177)	Δεφεριπρόνη	37	11,5	10,3	F=0,611/
	Δεφερασιρόξη	42	14,8	11,1	p=0,664

	Δεφεροξαμίνη	26	13,6	11,0	
	Συνδιαστική	72	13,1	10,9	
T2* καρδιάς σε msec (n=185)	Δεφεριπρόνη	38	34,2	5,8	F=1,941/ p=0,125
	Δεφερασιρόξη	43	31,7	9,3	
	Δεφεροξαμίνη	29	29,8	10,68	
	Συνδιαστική	75	29,9	10,8	
Κορτιζόλη σε µg/dl (n=96)	Δεφεριπρόνη	27	10,9	3,6	F=0.916/ p=0,436
	Δεφερασιρόξη	22	10,5	3,5	
	Δεφεροξαμίνη	11	10,8	4,8	
	Συνδιαστική	36	9,5	3,7	
Βιταμίνη D3 σε ng/ml (n=96)	Δεφεριπρόνη	25	16,8	11,1	F=1.387/ p=0,252
	Δεφερασιρόξη	23	15,9	8,5	
	Δεφεροξαμίνη	10	14,3	8,2	
	Συνδιαστική	36	20,3	11,8	

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$. F: τιμή ANOVA; N: συχνότητα; M: μέση τιμή TA: τυπική απόκλιση; Οι συγκρίσεις για τις τιμές κορτιζόλης και βιταμίνης D3 αφορούν μόνο το δείγμα του ΓΝΝ.

Από την ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ANOVA βρέθηκε πως δεν υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους εργαστηριακούς δείκτες και το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης.

5.7.6.2. Έλεγχος της συσχέτισης της οικογενειακής κατάστασης με τα ερωτηματολόγια της μελέτης

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων της κόπωσης (γενική κόπωση, σωματική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, μειωμένη κινητοποίηση, πνευματική κόπωση) σε σχέση με το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.6.2.1, ενώ η σύγκριση των υποκλιμάκων της κλίμακας DASS (άγχους, κατάθλιψης και στρες), και του θερμόμετρου υγείας (EQ-5D) με το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης των ερωτηθέντων, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.7.6.2.2

Πίνακας 5.7.4.6.1: Ανάλυση διακύμανσης ANOVA ανάμεσα στις κλίμακες της κόπωσης και την οικογενειακή κατάσταση του πληθυσμού

N=302		N	MO	TA	F/ p value
Συνολική κόπωση(συνολική κλίμακα)	Δεφεριπρόνη	71	52,2	11,2	F=3.967/ p=0,009*
	Δεφερασιρόξη	66	57,1	9,81	
	Δεφεροξαμίνη	35	58,7	10,7	
	Συνδιαστική	109	56,1	10,4	
Γενική κόπωση	Δεφεριπρόνη	72	11,4	3,0	F=2.295/

	Δεφερασιρόξη	66	12,6	2,9	p=0,078
	Δεφεροξαμίνη	35	12,2	2,8	
	Συνδιαστική	109	12,2	2,6	
Σωματική κόπωση	Δεφεριπρόνη	72	10,6	3,5	F=5.486/ p=0,001*
	Δεφερασιρόξη	66	12,3	2,7	
	Δεφεροξαμίνη	35	12,6	2,5	
	Συνδιαστική	109	12,2	3,1	
Μειωμένη δραστηριότητα	Δεφεριπρόνη	71	10,6	3,2	F=2.590/ p=0,053
	Δεφερασιρόξη	66	11,4	2,9	
	Δεφεροξαμίνη	35	12,4	3,5	
	Συνδιαστική	109	11,5	3,5	
Μειωμένη κινητοποίηση	Δεφεριπρόνη	72	9,8	3,1	F=1,893/ p=0,131
	Δεφερασιρόξη	66	10,7	2,8	
	Δεφεροξαμίνη	35	11,0	2,9	
	Συνδιαστική	109	10,2	3,0	
Πνευματική κόπωση	Δεφεριπρόνη	72	9,9	2,9	F=0.451/ p=0,717
	Δεφερασιρόξη	66	10,0	2,3	
	Δεφεροξαμίνη	35	10,5	2,6	
	Συνδιαστική	109	10,0	2,6	

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$; F: τιμή ANOVA; N: συχνότητα; M: μέση τιμή
TA: τυπική απόκλιση

Πίνακας 5.7.6.2.2. Ανάλυση διακύμανσης ANOVA ανάμεσα στις κλίμακες DASS και EQ-5D με την οικογενειακή κατάσταση του πληθυσμού

N=302		N	MO	TA	F/ p value	
EQ-5D	Τωρινή κατάσταση Υγείας	Δεφεριπρόνη	75	69,6	20,7	F=0,147/ p=0,931
		Δεφερασιρόξη	66	69,6	17,9	
		Δεφεροξαμίνη	39	68,6	20,0	
		Συνδιαστική	117	70,8	19,3	
DASS	Στρες	Δεφεριπρόνη	75	10,9	8,7	F=0.300/ p=0,826
		Δεφερασιρόξη	66	11,5	9,5	
		Δεφεροξαμίνη	39	9,8	8,9	
		Συνδιαστική	116	10,6	8,8	
	Άγχος	Δεφεριπρόνη	74	5,7	7,3	F=0.399/ p=0,754
		Δεφερασιρόξη	66	7,1	7,8	
		Δεφεροξαμίνη	39	5,9	7,4	
		Συνδιαστική	116	6,1	8,1	
	Κατάθλιψη	Δεφεριπρόνη	75	7,0	8,6	F=1.703/ p=0,166
		Δεφερασιρόξη	66	8,5	9,7	
		Δεφεροξαμίνη	39	9,2	10,4	
		Συνδιαστική	116	6,1	7,9	

*: η τιμή είναι στατιστικά σημαντική σε επίπεδο σημαντικότητας <0,05; Με έντονη γραφή, στατιστικώς σημαντικές διαφορές σε $p < .05$; F: τιμή ANOVA; N: συχνότητα; M: μέση τιμή
TA: τυπική απόκλιση

Από την ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ANOVA βρέθηκε πως υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στους μέσους όρους της συνολικής κόπωσης και της σωματικής κόπωσης σε σχέση με το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης. Μετά τον έλεγχο ομοιογένειας και την εφαρμογή της ανάλυσης διασποράς (στατιστικό κριτήριο Bonferroni) βρέθηκαν τα παρακάτω αποτελέσματα.

Στην κλίμακα σωματικής κόπωσης μετά από τον έλεγχο Bonferroni βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεφεριπρόνη με τα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεφερασιρόξη (Mean Difference= -1,694 $p=0,009$), με τα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με δεφεροξαμίνη (Mean Difference= -1,989 $p=0,012$), αλλά και συνδιαστική θεραπεία αποσιδήρωσης (Mean Difference= -1,581 $p=0,005$).

Αντίστοιχα στην κλίμακα συνολικής κόπωσης βρέθηκε στατιστική διαφορά στους μέσους όρους ανάμεσα στα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεφεριπρόνη με τα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεφερασιρόξη (Mean Difference= -4,836 $p=0,045$) και με τα άτομα που λαμβάνουν θεραπεία με δεφεροξαμίνη (Mean Difference= -6,503 $p=0,018$).

5.8. Στατιστικές συσχετίσεις

5.8.1. Έλεγχος συσχετίσεων των μεταβλητών της κόπωσης με τις ποσοτικές μεταβλητές του δείγματος

Ο έλεγχος της ύπαρξης στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων ανάμεσα σε όλες τις ποσοτικές μεταβλητές του πληθυσμού και τους πέντε παράγοντες του ερωτηματολογίου MFI (σωματική κόπωση, γενική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, μειωμένη κινητοποίηση, πνευματική κόπωση) με το οποίο μετρήθηκε ποσοτικά η κόπωση, στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.8.1.1. για το συνολικό πληθυσμό της μελέτης και στον πίνακα 8.8.1.2. για τον πληθυσμό του ΓΝΝ που συμπεριλαμβάνει τιμές για κορτιζόλη ορού και βιταμίνη D3.

Όλες οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρουσιάζονται με επισήμανση αστερίσκου και έντονη γραφή.

Πίνακας 5.8.1.1: πίνακας συσχετίσεων με την εφαρμογή του δείκτη συσχέτισης Pearson R ανάμεσα στις μεταβλητές της κόπωσης και τις ποσοτικές μεταβλητές του πληθυσμού

	Συνολική κόπωση	Γενική κόπωση	Σωματική κόπωση	Μειωμένη δραστηριότητα	Μειωμένη κινητοποίηση	Πνευματική κόπωση
Συνολική κόπωση	1,000	,632**	,754**	,806**	,694**	,566**
Γενική κόπωση	,632**	1,000	,428**	,341**	,343**	,221**
Σωματική κόπωση	,754**	,428**	1,000	,567**	,380**	,274**
Μειωμένη δραστηριότητα	,806**	,341**	,567**	1,000	,498**	,373**
Μειωμένη κινητοποίηση	,694**	,343**	,380**	,498**	1,000	,257**
Πνευματική κόπωση	,566**	,221**	,274**	,373**	,257**	1,000
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL	,021	-,016	,015	-,037	,024	,103
Φερριτίνη σε ng/mL	,020	-,015	,063	,051	-,059	,023
T2* ήπατος	,061	,022	,025	,071	,089	-,071
T2* καρδιάς	,053	,069	,031	,085	,055	-,022
Ηλικία	,089	,084	,042	,070	,072	-,033
Αριθμός τέκνων	,036	,127*	-,033	,008	-,012	,060
Συχνότητα μετάγγισης ανά μέρες	-,026	,062	-,039	-,038	-,068	-,041
Τωρινή κατάσταση Υγείας	-,158**	-,158**	-,228**	-,143*	,031	-,064
Στρες	,087	,132*	,079	,067	,013	,055
Άγχος	-,001	,058	,040	,008	-,016	-,027
Κατάθλιψη	,113	,099	,126*	,106	,092	,051

*Το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$; **Το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.001$

Πίνακας 5.8.1.2: πίνακας συσχετίσεων με την εφαρμογή του δείκτη συσχέτισης Spearman R ανάμεσα στις μεταβλητές της κόπωσης και τις ποσοτικές μεταβλητές του ΓΝΝ.

	Συνολική κόπωση	Γενική κόπωση	Σωματική κόπωση	Μειωμένη δραστηριότητα	Μειωμένη κινητοποίηση	Πνευματική κόπωση
Συνολική κόπωση	1,000	,595**	,817**	,806**	,640**	,517**
Γενική κόπωση	,595**	1,000	,522**	,305**	,216*	,110
Σωματική κόπωση	,817**	,522**	1,000	,633**	,282**	,274**
Μειωμένη δραστηριότητα	,806**	,305**	,633**	1,000	,503**	,348**
Μειωμένη κινητοποίηση	,640**	,216*	,282**	,503**	1,000	,286**
Πνευματική κόπωση	,517**	,110	,274**	,348**	,286**	1,000
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL	-,011	,044	-,009	-,068	-,017	,075

Φερριτίνη σε ng/mL	-,007	-,025	,026	-,116	-,057	,099
T2* ήπατος σε msec	,023	-,002	,073	,076	,002	-,181
T2* καρδιάς σε msec	,032	,009	,130	,136	-,073	-,148
Κορτιζόλη Ορού σε µg/dl	,164	,098	,153	,173	-,010	,151
Βιταμίνη D3 σε ng/ml	,035	,014	,158	,081	-,032	-,187
Ηλικία	,173	,086	,152	,217*	,121	-,019
Αριθμός τέκνων	,072	,121	-,006	,071	,014	,131
Συχνότητα μετάγγισης ανά μέρες	-,077	,095	-,102	-,038	-,222*	-,084
Τωρινή κατάσταση Υγείας	-,249*	-,276**	-,294**	-,163	-,002	-,110
Στρες	,092	,048	,119	,120	-,087	,072
Άγχος	-,033	,019	,011	,043	-,191	,051
Κατάθλιψη	,171	,081	,142	,205	,069	,176

Από την ανάλυση συσχέτισης με το δείκτη Pearson R, φάνηκε πως η συνολική κόπωση παρουσιάζει υψηλές συσχετίσεις με όλες τις υποκλίμακες μέτρησης της όπως αυτές μετρώνται με το ερωτηματολόγιο κόπωσης MFI, και μάλιστα σε κάποιες μεγαλύτερες από 0,700, γεγονός που μας οδηγεί στην μη χρήση της συνολικής βαθμολογίας της κλίμακας στην ανάλυση παλινδρόμησης ως εξαρτημένης μεταβλητής για λόγους πολυσυγγραμικότητας.

Η τωρινή κατάσταση υγείας, όπως ήταν αναμενόμενο, είχε αρνητική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την συνολική, τη γενική και σωματική κόπωση, και τη μειωμένη δραστηριότητα στο συνολικό πληθυσμό αλλά η τελευταία συσχέτιση δεν διατηρήθηκε στο δείγμα του ΓΝΝ. Ο αριθμός παιδιών βρέθηκε να συσχετίζεται χαμηλά αλλά στατιστικά σημαντικά με την γενική κόπωση.

Το στρες, είχε θετική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη γενική κόπωση στο συνολικό πληθυσμό όχι όμως και στο δείγμα του ΓΝΝ, ενώ η κατάθλιψη βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη σωματική κόπωση αντίστοιχα μόνο στο συνολικό πληθυσμό. Τέλος, η συχνότητα μετάγγισης βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με τη μειωμένη κινητοποίηση στο δείγμα του ΓΝΝ.

5.8.2. Έλεγχος συσχετίσεων των κλιμάκων του DASS και του EQ-5D με τις ποσοτικές μεταβλητές του δείγματος

Αντίστοιχα, ο έλεγχος της ύπαρξης στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων ανάμεσα σε όλες τις ποσοτικές μεταβλητές του πληθυσμού, συμπεριλαμβανομένων των εργαστηριακών δεικτών, με τους τρεις παράγοντες του ερωτηματολογίου DASS (άγχος, στρες κατάθλιψη) και την συνολική υγεία του θερμόμετρου EuroQoL, με το οποίο μετρήθηκε ποσοτικά η

αυτοαναφερόμενη υγεία, στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.8.2.1 για το συνολικό πληθυσμό της μελέτης και στον πίνακα 8.8.2.2. για τον πληθυσμό του ΓΝΝ που συμπεριλαμβάνει τιμές για κορτιζόλη ορού και βιταμίνη D3. Όλες οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρουσιάζονται με επισήμανση αστερίσκου και έντονη γραφή.

Πίνακας 5.8.2.1: πίνακας συσχετίσεων με την εφαρμογή του δείκτη συσχέτισης Pearson R ανάμεσα στις μεταβλητές άγχους, στρες, κατάθλιψη και EQ-5D με τις ποσοτικές μεταβλητές του πληθυσμού και τους εργαστηριακούς δείκτες στον συνολικό πληθυσμό

	Άγχος	Στρες	Κατάθλιψη	Τωρινή κατάσταση Υγείας
Άγχος	1	,694**	,664**	-,295**
Στρες	,694**	1	,653**	-,302**
Κατάθλιψη	,664**	,653**	1	-,313**
Τωρινή κατάσταση Υγείας	-,295**	-,302**	-,313**	1
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL	-,009	,028	-,043	,069
Φερριτίνη σε ng/mL	,035	,029	,014	-,170**
T2* ήπατος	,031	-,049	-,048	,258**
T2* καρδιάς	-,011	-,062	,015	,151*
Ηλικία	,067	,012	,098	-,081
Αριθμός τέκνων	,040	,028	-,042	,013
Συχνότητα μετάγγισης ανά μέρες	-,072	-,045	-,054	-,024

*Το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$; **Το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.001$

Πίνακας 5.8.2.2: πίνακας συσχετίσεων με την εφαρμογή του δείκτη συσχέτισης Pearson R ανάμεσα στις μεταβλητές άγχους, στρες, κατάθλιψη και EQ-5D με τις ποσοτικές μεταβλητές του πληθυσμού και τους εργαστηριακούς δείκτες στον πληθυσμό του ΓΝΝ.

	Άγχος	Στρες	Κατάθλιψη	Τωρινή κατάσταση Υγείας
Άγχος	1	,602**	,632**	-,298**
Στρες	,602**	1	,538**	-,285**
Κατάθλιψη	,632**	,538**	1	-,286**
Τωρινή κατάσταση Υγείας	-,298**	-,285**	-,286**	1
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL	,038	-,013	-,010	-,100
Φερριτίνη σε ng/mL	-,127	-,003	-,092	-,100
T2* ήπατος σε msec	,025	-,093	-,110	,223*

T2* καρδιάς σε msec	,129	-,008	,051	-,023
Κορτιζόλη ορού σε µg/dl	,348**	,536**	,395**	-,173
Βιταμίνη D3 σε ng/ml	,094	-,055	,013	,149
Ηλικία	,130	,018	,127	-,216*
Αριθμός τέκνων	,249*	,055	-,004	-,033
Συχνότητα μετάγγισης ανά μέρες	,228*	,218*	,174	,050

*Το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$; **Το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.001$

Όπως φαίνεται στον πίνακα 5.8.2.1, οι μεταβλητές άγχους, στρες και κατάθλιψης έχουν μεταξύ τους στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις όπως αναμενόταν και αρνητικά στατιστικές συσχετίσεις με την τωρινή κατάσταση υγείας.

Επιπλέον, η κορτιζόλη εμφανίζει μέτρια και στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις μεταβλητές του άγχους και της κατάθλιψης και υψηλά θετική συσχέτιση με την κλίμακα μέτρησης του στρες όπως μετρήθηκε με το ερωτηματολόγιο DASS.

Η φερριτίνη ορού βρέθηκε να έχει αρνητική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τωρινή κατάσταση της υγείας όπως την αξιολογούσαν οι ίδιοι οι πάσχοντες με το θερμόμετρο υγείας. Τέλος, θετική, χαμηλή, αλλά στατιστικά σημαντική συσχέτιση, βρέθηκε ανάμεσα στην τωρινή κατάσταση της υγείας με την τιμή αιμοσιδήρωσης του ήπατος και μέτρια θετική συσχέτιση με την τιμή αιμοσιδήρωσης της καρδιάς.

Στον πληθυσμό του ΓΝΝ διατηρήθηκε η συσχέτιση της τωρινής κατάστασης υγείας με την τιμή T2* και επιπλέον βρέθηκε στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση στο άγχος και το στρες με τη συχνότητα μετάγγισης, ενώ θετική συσχέτιση βρέθηκε και ανάμεσα στον αριθμό τέκνων με το άγχος.

5.8.3. Έλεγχος συσχετίσεων των εργαστηριακών δεικτών με τις ποσοτικές μεταβλητές του δείγματος

Τέλος, ο έλεγχος της ύπαρξης στατιστικά σημαντικών συσχετίσεων ανάμεσα σε όλες τις ποσοτικές μεταβλητές του πληθυσμού με τους εργαστηριακούς δείκτες, στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.8.3.1 για το συνολικό πληθυσμό της μελέτης και στον πίνακα 8.8.3.2. για τον πληθυσμό του ΓΝΝ που συμπεριλαμβάνει τιμές για κορτιζόλη ορού και βιταμίνη D3. Όλες οι στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις παρουσιάζονται με επισήμανση αστερίσκου και έντονη γραφή.

Πίνακας 5.8.3.1. πίνακας συσχετίσεων με την εφαρμογή του δείκτη συσχέτισης Pearson R ανάμεσα στους εργαστηριακούς δείκτες και τις ποσοτικές μεταβλητές του πληθυσμού

	Αιμο- σφαιρίνη	Φερριτί νη	T2* ήπατος	T2* καρδιάς	Ηλικία	Αριθμός τέκνων	Μετάγγιση / μέρες
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL	1	-,079	,118	-,096	-,111	-,146*	-,265**
Φερριτίνη σε ng/mL	-,079	1	-,417**	-,367**	-,160**	-,087	,019
T2* ήπατος σε msec	,118	-,417**	1	,384**	,148*	,093	-,186*
T2* καρδιάς σε msec	-,096	-,367**	,384**	1	,120	,088	,002
Ηλικία	-,111	-,160**	,148*	,120	1	,191**	,288**
Αριθμός τέκνων	-,146*	-,087	,093	,088	,191**	1	,144*
Συχνότητα μετάγγισης ανά μέρες	-,265**	,019	-,186*	,002	,288**	,144*	1

*Το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.05$; **Το αποτέλεσμα είναι στατιστικά σημαντικό σε επίπεδο σημαντικότητας $p < 0.001$

Πίνακας 5.8.3.2. πίνακας συσχετίσεων με την εφαρμογή του δείκτη συσχέτισης Pearson R ανάμεσα στους εργαστηριακούς δείκτες και τις ποσοτικές μεταβλητές του ΓΝΝ

	Αιμο- σφαιρίνη	Φερριτίνη	T2* ήπατος	T2* καρδιάς	Κορτιζ όλη	D3	Ηλικία	Αριθμός τέκνων	Μετάγγιση/ μέρες
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL	1,000	,065	-,013	-,084	-,116	-,016	-,175	-,210*	-,196
Φερριτίνη σε ng/mL	,065	1,000	-,558**	-,337**	,172	-,246*	-,225*	-,207*	,018
T2* ήπατος σε msec	-,013	-,558**	1,000	,378**	-,123	,471**	,326**	,115	-,051
T2* καρδιάς σε msec	-,084	-,337**	,378**	1,000	,043	,373**	,125	-,079	-,188
Κορτιζόλη Ορού σε μg/dl	-,116	,172	-,123	,043	1,000	,107	,017	-,017	,108
Βιταμίνη D3 σε ng/ml	-,016	-,246*	,471**	,373**	,107	1,000	,057	-,008	-,154
Ηλικία	-,175	-,225*	,326**	,125	,017	,057	1,000	,073	,150
Αριθμός τέκνων	-,210*	-,207*	,115	-,079	-,017	-,008	,073	1,000	,304**
Συχνότητα μετάγγισης ανά μέρες	-,196	,018	-,051	-,188	,108	-,154	,150	,304**	1,000

Όπως ήταν αναμενόμενο, στο συνολικό πληθυσμό, η τιμή της αιμοσφαιρίνης είχε αρνητικά και στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις ημέρες ανάμεσα στις μεταγγίσεις. Η τιμή της φερριτίνης, είχε αρνητική συσχέτιση τόσο με την τιμή αιμοσιδήρωσης ήπατος όσο και με την τιμή αιμοσιδήρωσης της καρδιάς, αλλά και την ηλικία των ασθενών. Οι τιμές

αιμοσιδήρωσης ήπατος και καρδιάς εμφάνισαν θετική συσχέτιση μεταξύ τους, ενώ η τιμή της αιμοσιδήρωσης ήπατος είχε επίσης αρνητική συσχέτιση με τις μέρες μεταξύ των μεταγγίσεων. Από τις ποσοτικές μεταβλητές, η ηλικία εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με την τιμή της φερριτίνης, ενώ είχε θετική συσχέτιση με την τιμή αιμοσιδήρωσης ήπατος, τον αριθμό τέκνων και το διάστημα ανάμεσα στις μεταγγίσεις. Τέλος βρέθηκε μέτρια και στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα μετάγγισης και τον αριθμό παιδιών και την ηλικία και αρνητική με την τιμή T2*

Στον πληθυσμό του ΓΝΝ, η κορτιζόλη ορού δεν βρέθηκε να έχει συσχέτιση με καμία από τις υπόλοιπες εργαστηριακές εξετάσεις τους δειγματος, ενώ η βιταμίνη D3 βρέθηκε να έχει θετική συσχέτιση με τη αιμοσιδήρωση καρδιάς και ήπατος και αρνητική με την τιμή της φερριτίνης. Επίσης διατηρήθηκε η συσχέτιση ανάμεσα στη συχνότητα μετάγγισης με τον αριθμό παιδιών.

5.9. Έλεγχος της σχέσης ανάμεσα στους παράγοντες της κόπωσης στον υγιή πληθυσμό και τους πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες

Για την σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων της κόπωσης (γενική κόπωση, σωματική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, μειωμένη κινητοποίηση, πνευματική κόπωση) ανάμεσα σε πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες και τον υγιή πληθυσμό πραγματοποιήθηκε με λήψη τυχαίου δείγματος από 185 ενήλικες ηλικίας 17 έως 67 ετών (ΜΟ=20 ΤΑ=11,4) στους οποίους χορηγήθηκε το ερωτηματολόγιο MFI για τους σκοπούς της παρούσας διατριβής. Τα αποτελέσματα που αφορούν τη σύγκριση ανάμεσα στους δύο πληθυσμούς φαίνονται αναλυτικά στον πίνακα 5.9.1.

Πίνακας 5.9.1. Σύγκριση μέσων όρων στις κατηγορίες της κόπωσης ανάμεσα στον υγιή πληθυσμό και τους πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες.

Μεταβλητή	Πληθυσμός	N	ΜΟ	ΤΑ	T*/ p value
Συνολική κόπωση	Υγιής πληθυσμός	178	48,8	13,3	-3,893
	Πάσχοντες	282	53,6	12,9	p=0.001
Γενική κόπωση	Υγιής πληθυσμός	180	11,3	4,1	-0,469
	Πάσχοντες	283	11,5	3,3	p=0.623
Σωματική κόπωση	Υγιής πληθυσμός	183	9,8	3,9	-4,871
	Πάσχοντες	283	11,5	3,7	p=0.001
Μειωμένη δραστηριότητα	Υγιής πληθυσμός	184	9,1	3,6	-5,076
	Πάσχοντες	282	10,9	3,6	p=0.001
Μειωμένη	Υγιής πληθυσμός	184	9,5	3,7	-2,410

κινητοποίηση	Πάσχοντες	283	9,9	3,3	p=0.016
Πνευματική κόπωση	Υγιής πληθυσμός	184	9,5	2,5	-1,079
	Πάσχοντες	283	9,8	2,8	p=0,281

N=πληθυσμός; ΜΟ: Μέσος όρος; ΤΑ: Τυπική απόκλιση; Με έντονη γραφή τιμές στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο $p < 0.05$; *Δοκιμασία t test για ανεξάρτητα δείγματα.

Όπως φάνηκε από την ανάλυση με τη χρήση του t test για ανεξάρτητα δείγματα, υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες και στο γενικό πληθυσμό στις περισσότερες κατηγορίες κόπωσης εκτός από την γενική κόπωση και την πνευματική κόπωση όπου και εκεί ο μέσος όρος για τους πάσχοντες φανερώνει υψηλότερη κόπωση σε σχέση με το υγιές δείγμα αλλά δεν κατάφερε να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά.

5.10. Έλεγχος της σχέσης ανάμεσα στους εργαστηριακούς δείκτες και τα ερωτηματολόγια DASS και MFI με τις ποιοτικές μεταβλητές μέτρησης της κόπωσης

5.10.1. Συσχετίσεις με την συχνότητα κόπωσης το τελευταίο εξάμηνο κατά 4 συστάδες

Για να ελεγχθεί η σχέση ανάμεσα στις ποσοτικές μεταβλητές της μελέτης και τη συχνότητα της κόπωσης, εφαρμόστηκε η μέθοδος της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα One way analysis ANOVA.

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων της κόπωσης (γενική κόπωση, σωματική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, μειωμένη κινητοποίηση, πνευματική κόπωση) με την συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης των ερωτηθέντων, παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.10.1.1.

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων του ερωτηματολογίου DASS (άγχους, κατάθλιψης και στρες) και του θερμομέτρου υγείας (EQ-5D), με την συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης των ερωτηθέντων (Καθημερινά, συχνά στη βδομάδα, 1-2 μέρες τη βδομάδα και λίγες φορές το μήνα) παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.10.1.2.

Τέλος τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων της κορτιζόλης ορού, της βιταμίνης D3, της αιμοσφαιρίνης, της φερριτίνης ορού, της τιμής T2* ήπατος, της τιμής T2* καρδιάς, και της συχνότητας μετάγγισης με την συχνότητα

εμφάνισης της κόπωσης των ερωτηθέντων (Καθημερινά, συχνά στη βδομάδα, 1-2 μέρες τη βδομάδα και λίγες φορές το μήνα) παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.10.1.3.

Σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις, εφαρμόστηκε η μέθοδος analysis by analysis για τη διαχείριση των ελλειπουσών τιμών του πληθυσμού ώστε να είναι δυνατός ο έλεγχος της συσχέτισης ανάμεσα στις κατηγορικές μεταβλητές και με τις τιμές της αιμοσιδήρωσης ήπατος, καρδιάς που δεν υπήρχαν σε όλους τους ασθενείς, αλλά και τις τιμές της κορτιζόλης και της βιταμίνης D3 που προέρχονταν μόνο από το δείγμα του ΓΝΝ.

Πίνακας 5.10.1.1. Ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ανάμεσα στις κλίμακες της κόπωσης και τη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης στον πληθυσμό της μελέτης

Ποσοτικές μεταβλητές/ Συστάδες	N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Mean difference/ *P value	F/p value	
Συνολική κόπωση	Καθημερινά	17	60,5	8,1	6,493 ^{α-δ*}	3,934/
	Συχνά στη βδομάδα	56	58,9	10,1	4,892 ^{β-δ*}	0,009*
	1-2 μέρες τη βδομάδα	45	56,8	10,8		
	Λίγες φορές το μήνα	112	54,1	10,7		
Γενική κόπωση	Καθημερινά	17	13,4	3,0	1,357 ^{β-δ*}	4,220/
	Συχνά στη βδομάδα	56	13,1	3,2		0,006*
	1-2 μέρες τη βδομάδα	45	12,4	2,1		
	Λίγες φορές το μήνα	112	11,7	2,5		
Σωματική κόπωση	Καθημερινά	17	13,4	2,9	1,241 ^{β-δ*}	2,989/
	Συχνά στη βδομάδα	56	12,9	3,1		0,032*
	1-2 μέρες τη βδομάδα	45	12,4	2,9		
	Λίγες φορές το μήνα	112	11,6	3,2		
Μειωμένη δραστηριότητα	Καθημερινά	17	11,9	3,1		1,926/
	Συχνά στη βδομάδα	56	12,1	3,4		0,126
	1-2 μέρες τη βδομάδα	45	11,6	3,3		
	Λίγες φορές το μήνα	112	10,9	3,4		
Μειωμένη κινητοποίηση	Καθημερινά	17	10,6	3,4		0,411/
	Συχνά στη βδομάδα	56	10,5	2,8		0,745
	1-2 μέρες τη βδομάδα	45	10,5	3,6		
	Λίγες φορές το μήνα	112	10,1	2,8		
Πνευματική κόπωση	Καθημερινά	17	11,2	3,1		2,164/
	Συχνά στη βδομάδα	56	10,4	2,4		0,093
	1-2 μέρες τη βδομάδα	45	9,9	2,8		
	Λίγες φορές το μήνα	112	9,7	2,6		

Καθημερινά^α, Συχνά στη βδομάδα^β, 1-2 μέρες τη βδομάδα^γ, Λίγες φορές το μήνα^δ; Με έντονη γραφή τιμές στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο *p<0,05, **p<0,001

Πίνακας 5.10.1.2. Ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ανάμεσα στις κλίμακες DASS και EQ-5D με τη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης στον πληθυσμό της μελέτης

Ποσοτικές μεταβλητές/ Συστάδες		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Mean difference/ P value	F/ p value
Τωρινή κατάσταση Υγείας	Καθημερινά	18	50,4	21,8	-21,203 ^{α-γ**}	11,270/
	Συχνά στη βδομάδα	57	61,7	16,6	-22,161 ^{α-δ**}	0,001**
	1-2 μέρες τη βδομάδα	51	71,7	15,6	-9,998 ^{β-γ**}	
	Λίγες φορές το μήνα	119	72,61	19,1	-10,956 ^{β-δ*}	
Άγχος	Καθημερινά	18	10,2	9,9	1,257 ^{β-δ*}	3,974/
	Συχνά στη βδομάδα	56	8,9	6,9	4,827 ^{α-δ*}	0,009*
	1-2 μέρες τη βδομάδα	51	6,9	8,2		
	Λίγες φορές το μήνα	119	5,4	7,5		
Στρες	Καθημερινά	18	17,7	9,8	6,607 ^{α-γ*}	9,638/
	Συχνά στη βδομάδα	57	15,1	9,6	8,473 ^{α-δ*}	0,001**
	1-2 μέρες τη βδομάδα	51	11,1	7,5	5,929 ^{β-δ**}	
	Λίγες φορές το μήνα	119	9,2	8,1		
Κατάθλιψη	Καθημερινά	18	13,1	11,3	7,161 ^{α-δ*}	7,215/
	Συχνά στη βδομάδα	57	11,5	10,2	5,524 ^{β-δ*}	0,001**
	1-2 μέρες τη βδομάδα	51	6,9	7,7		
	Λίγες φορές το μήνα	119	5,9	8,3		

Καθημερινά^α, Συχνά στη βδομάδα^β, 1-2 μέρες τη βδομάδα^γ, Λίγες φορές το μήνα^δ; Με έντονη γραφή τιμές στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο *p<0,05, **p<0,001

Πίνακας 5.10.1.3. Ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ανάμεσα στους εργαστηριακούς δείκτες και τη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης στον πληθυσμό της μελέτης

Ποσοτικές μεταβλητές/ Συστάδες		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Mean difference/ P value	F/ p value
Κορτιζόλη ορού σε μg/dl	Καθημερινά ^α	7	12,1	4,9	-3,183 ^{β-δ*}	3.969/
	Συχνά στη βδομάδα ^β	17	12,8	4,3		0.011*
	1-2 μέρες τη βδομάδα ^γ	17	9,4	2,9		
	Λίγες φορές το μήνα ^δ	42	9,6	3,4		
Βιταμίνη D3 σε σε msec	Καθημερινά	6	11,8	5,3		0,964
	Συχνά στη βδομάδα	17	16,4	11,1		/0,414
	1-2 μέρες τη βδομάδα	16	18,4	9,8		
	Λίγες φορές το μήνα	42	18,7	9,8		
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL	Καθημερινά	18	9,9	0,5		0,515/
	Συχνά στη βδομάδα	57	9,8	0,9		0,673
	1-2 μέρες τη βδομάδα	49	9,8	0,6		
	Λίγες φορές το μήνα	112	9,8	0,8		

Φερριτίνη σε ng/mL	Καθημερινά	16	1556,2	1667,4	0,906/
	Συχνά στη βδομάδα	52	1036,6	1370,9	0,439
	1-2 μέρες τη βδομάδα	48	1359,2	1846,5	
	Λίγες φορές το μήνα	103	1622,5	2580,3	
T2* ήπατος σε msec	Καθημερινά	8	11,3	9,1	1,711/
	Συχνά στη βδομάδα	34	10,5	9,1	0,167
	1-2 μέρες τη βδομάδα	32	14,2	11,9	
	Λίγες φορές το μήνα	73	15,3	11,2	
T2* καρδιάς σε msec	Καθημερινά	10	30,9	14,4	0,339/
	Συχνά στη βδομάδα	34	29,9	10,5	0,797
	1-2 μέρες τη βδομάδα	34	31,6	9,7	
	Λίγες φορές το μήνα	74	31,8	8,5	
Συχνότητα μετάγγισης ανά μέρες	Καθημερινά	18	15,9	4,7	0,815/
	Συχνά στη βδομάδα	56	16,6	5,5	0,487
	1-2 μέρες τη βδομάδα	50	17,4	4,9	
	Λίγες φορές το μήνα	119	17,8	7,0	

Καθημερινά^α, Συχνά στη βδομάδα^β, 1-2 μέρες τη βδομάδα^γ, Λίγες φορές το μήνα^δ; Με έντονη γραφή τιμές στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο *p<0,05, **p<0,001

Όπως φαίνεται στον παραπάνω πίνακα, από την ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (ANOVA), βρέθηκε πως υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους μέσους όρους της κορτιζόλης ορού σε σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης στους πάσχοντες με β θαλασσαιμία. Σημαντικές διαφορές βρέθηκαν όμως και στην μεταβλητή της γενικής υγείας (θερμόμετρο υγείας), αλλά και στις κλίμακες άγχους, στρες και κατάθλιψης του ερωτηματολογίου DASS.

Μετά τον έλεγχο ομοιογένειας και την εφαρμογή της ανάλυσης διασποράς με τη χρήση του στατιστικού κριτηρίου κατά Bonferroni, βρέθηκαν τα παρακάτω αποτελέσματα.

Αναφορικά με την κορτιζόλη ορού, αν και το σύνολο των πασχόντων βρίσκονταν σε φυσιολογικά επίπεδα, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους πάσχοντες που βίωναν κόπωση συχνά μέσα στη βδομάδα σε σχέση με όσους βίωναν κόπωση λίγες φορές το μήνα.

Περνώντας στην κόπωση, στην κλίμακα συνολικής κόπωσης, οι πάσχοντες που βίωναν κόπωση μόνο λίγες φορές το μήνα είχαν στατιστικά σημαντικά χαμηλότερο μέσο όρο από ότι οι πάσχοντες που βίωναν κόπωση καθημερινά και συχνά μέσα στη βδομάδα. Στις υποκλίμακες γενικής και συνολικής κόπωσης, οι πάσχοντες που βίωναν κόπωση συχνά μέσα στη βδομάδα βρέθηκε να έχουν στατιστικά υψηλότερες τιμές από τους πάσχοντες που βίωναν κόπωση λίγες μόνο φορές το μήνα.

Σε σχέση με τις κλίμακες άγχους, στρες και κατάθλιψης, στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν ανάμεσα στους πάσχοντες που βίωναν κόπωση λίγες φορές το μήνα, στην κλίμακα άγχους και κατάθλιψης σε σχέση με αυτούς που βίωναν κόπωση καθημερινά και συχνά στη βδομάδα, ενώ στο στρες εκτός τις διαφορές στις δύο παραπάνω ομάδες, βρέθηκε και διαφορά ανάμεσα στα άτομα που βίωναν κόπωση καθημερινά σε σχέση με όσους βίωναν κόπωση 1 με 2 μέρες μέσα στη βδομάδα.

Τέλος στην τωρινή κατάσταση υγείας βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους μέσους όρους της κλίμακας ανάμεσα στους πάσχοντες που βίωναν κόπωση καθημερινά και συχνά μέσα στη βδομάδα, που είχαν και το χαμηλότερο μέσο όρο στο θερμομέτρο υγείας, με όσους βίωναν κόπωση 1 με 2 φορές τη βδομάδα και σε όσους λίγες φορές το μήνα.

5.10.2. Συσχετίσεις με τη συχνότητα κόπωσης τον τελευταίο μήνα κατά πέντε συστάδες

Για να ελεγχθεί η σχέση ανάμεσα στις ποσοτικές μεταβλητές της μελέτης και τη συχνότητα της κόπωσης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα, εφαρμόστηκε η μέθοδος της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα One way analysis ANOVA.

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων της κόπωσης (γενική κόπωση, σωματική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, μειωμένη κινητοποίηση, πνευματική κόπωση) με την συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης των ερωτηθέντων κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα (Ποτέ, καθημερινά, τις περισσότερες μέρες, λιγότερες από τις μισές μέρες, σπάνια), παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.10.2.1.

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων του ερωτηματολογίου DASS (άγχους, κατάθλιψης και στρες) και του θερμομέτρου υγείας (EQ-5D), με την συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης των ερωτηθέντων κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα (Ποτέ, καθημερινά, τις περισσότερες μέρες, λιγότερες από τις μισές μέρες, σπάνια) παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.10.2.2.

Τέλος τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων της κορτιζόλης ορού, της βιταμίνης D3, της αιμοσφαιρίνης, της φερριτίνης ορού, της τιμής T2* ήπατος, της τιμής T2* καρδιάς, και της συχνότητας μετάγγισης με την συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης των ερωτηθέντων (Ποτέ, καθημερινά, τις περισσότερες μέρες, λιγότερες από τις μισές μέρες, σπάνια) παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.10.2.3.

Σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις, εφαρμόστηκε η μέθοδος analysis by analysis για τη διαχείριση των ελλειπουσών τιμών του πληθυσμού ώστε να είναι δυνατός ο έλεγχος της

συσχέτισης ανάμεσα στις κατηγορικές μεταβλητές και με τις τιμές της αιμοσιδήρωσης ήπατος, καρδιάς που δεν υπήρχαν σε όλους τους ασθενείς, αλλά και τις τιμές της κορτιζόλης και της βιταμίνης D3 που προέρχονταν μόνο από το δείγμα του ΓΝΝ.

Πίνακας 5.10.2.1. Ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ανάμεσα στις κλίμακες της κόπωσης και τη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης τον τελευταίο μήνα στον πληθυσμό της μελέτης

Ποσοτικές μεταβλητές/ Συστάδες		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Mean difference/ P value	F/ p value
Συνολική κόπωση	Ποτέ ^α	33	52,5	10,7		2,179
	Καθημερινά ^β	15	55,7	8,2		0,072
	Τις περισσότερες μέρες ^γ	38	57,7	9,0		
	Λιγότερες από τις μισές μέρες ^δ	77	57,9	9,1		
	Σπάνια ^ε	66	54,8	11,3		
Γενική κόπωση	Ποτέ	33	10,3	3,3	-2,140 ^{α-γ*}	4,173
	Καθημερινά	15	12,4	2,9	-1,884 ^{α-δ*}	0,003*
	Τις περισσότερες μέρες	38	12,5	2,7		
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	78	12,2	1,9		
	Σπάνια	66	11,6	2,5		
Σωματική κόπωση	Ποτέ	33	11,2	3,2	1,398 ^{δ-ε*}	2,692
	Καθημερινά	15	12,3	2,6		0,032*
	Τις περισσότερες μέρες	38	12,1	2,6		
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	78	12,6	2,6		
	Σπάνια	66	11,2	3,3		
Μειωμένη δραστηριότητα	Ποτέ	33	11,1	2,8		1,544
	Καθημερινά	15	10,3	3,2		0,190
	Τις περισσότερες μέρες	38	11,9	2,9		
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	77	12,1	3,2		
	Σπάνια	66	11,5	2,9		
Μειωμένη κινητοποίηση	Ποτέ	33	9,9	2,8		0,574
	Καθημερινά	15	10,1	3,2		0,682
	Τις περισσότερες μέρες	38	10,4	2,8		
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	78	10,8	2,8		
	Σπάνια	66	10,4	2,9		
Πνευματική κόπωση	Ποτέ	33	9,9	2,3		0,993
	Καθημερινά	15	10,5	2,6		0,412
	Τις περισσότερες μέρες	38	10,9	2,3		
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	78	10,1	2,6		
	Σπάνια	66	10,0	2,6		

Ποτέ^α, καθημερινά^β, τις περισσότερες μέρες^γ, λιγότερες από τις μισές μέρες^δ, σπάνια^ε; Με έντονη γραφή τιμές στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο *p<0,05, **p<0,001

Πίνακας 5.10.1.2. Ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ανάμεσα στις κλίμακες DASS και EQ-5D με τη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα στον πληθυσμό της μελέτης

Ποσοτικές μεταβλητές/ Συστάδες		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Mean difference/ P value	F/ p value
Τωρινή κατάσταση Υγείας	Ποτέ	35	77,9	17,6	19,581 ^{α-β*}	7,204 0,001**
	Καθημερινά	15	58,3	24,4	18,020 ^{α-γ*}	
	Τις περισσότερες μέρες	38	59,9	18,9	-11,284 ^{γ-δ*}	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	84	71,2	16,2	-15,105 ^{γ-ε**}	
	Σπάνια	74	75,0	20,0		
Άγχος	Ποτέ	35	2,8	3,7	-8,533 ^{α-β*}	9,071 0,001**
	Καθημερινά	15	11,3	11,7	-8276 ^{α-γ**}	
	Τις περισσότερες μέρες	39	11,1	8,0	6,840 ^{β-ε*}	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	83	6,0	6,3	5,052 ^{γ-δ*}	
	Σπάνια	73	4,5	8,2	6,583 ^{γ-ε*}	
Στρες	Ποτέ	35	5,7	6,1	-13,276 ^{α-β**}	12,859 0,001**
	Καθημερινά	15	18,9	9,1	-10,240 ^{α-γ**}	
	Τις περισσότερες μέρες	39	15,9	9,1	-4,961 ^{α-δ*}	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	84	10,6	7,5	8,314 ^{β-δ*}	
	Σπάνια	73	8,4	8,7	10,549 ^{β-ε**}	
Κατάθλιψη	Ποτέ	35	3,6	4,8	-11,60 ^{α-β**}	8,316 0,001**
	Καθημερινά	15	15,2	12,0	-6,861 ^{α-γ*}	
	Τις περισσότερες μέρες	39	10,5	9,0	7,604 ^{β-δ*}	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	84	7,6	8,5	10,323 ^{β-ε**}	
	Σπάνια	73	4,9	7,7	5,584 ^{γ-ε*}	

Ποτέ^α, Καθημερινά^β, Τις περισσότερες μέρες^γ, Λιγότερες από τις μισές μέρες^δ, Σπάνια^ε; Με έντονη γραφή τιμές στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο *p<0,05, **p<0,001

Πίνακας 5.10.2.3. Ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ανάμεσα στους εργαστηριακούς δείκτες και τη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης τον τελευταίο μήνα στον πληθυσμό της μελέτης

Ποσοτικές μεταβλητές/ Συστάδες		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Mean difference/ P value	F/ p value
Κορτιζόλη ορού σε µg/dl	Ποτέ ^α	13	9,3	2,8	5,1283 ^{γ-ε*}	3,029 0,028*
	Καθημερινά ^β	3	11,9	5,2		
	Τις περισσότερες μέρες ^γ	10	13,7	4,1		
	Λιγότερες από τις μισές μέρες ^δ	14	9,9	4,0		
	Σπάνια ^ε	6	8,5	1,0		
Βιταμίνη D3 σε σε msec	Ποτέ	13	17,0	13,8		0,691
	Καθημερινά	2	9,0	5,7		0,602

	Τις περισσότερες μέρες	10	13,6	6,3	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	15	18,1	8,2	
	Σπάνια	7	13,7	9,4	
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL	Ποτέ	34	9,9	0,6	0,493
	Καθημερινά	15	10,1	0,5	0,741
	Τις περισσότερες μέρες	38	9,8	0,8	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	79	9,8	0,8	
	Σπάνια	72	9,8	0,8	
Φερριτίνη σε ng/mL	Ποτέ	29	1467,9	1732,2	0,871
	Καθημερινά	14	2295,4	2858,0	0,482
	Τις περισσότερες μέρες	36	1079,2	1399,3	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	71	1374,7	2423,4	
	Σπάνια	67	1521,1	2077,8	
T2* ήπατος σε msec	Ποτέ	23	14,9	12,6	1,052
	Καθημερινά	6	8,4	10,2	0,383
	Τις περισσότερες μέρες	22	11,3	10,3	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	45	15,7	11,9	
	Σπάνια	39	13,0	9,5	
T2* καρδιάς σε msec	Ποτέ	23	29,3	10,7	1,343
	Καθημερινά	7	23,6	17,6	0,257
	Τις περισσότερες μέρες	23	31,9	9,4	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	46	31,5	10,2	
	Σπάνια	44	32,1	7,9	
Συχνότητα μετάγγισης ανά μέρες	Ποτέ	35	16,8	5,2	1,413
	Καθημερινά	15	15,2	3,8	0,230
	Τις περισσότερες μέρες	38	15,7	5,9	
	Λιγότερες από τις μισές μέρες	82	17,1	5,5	
	Σπάνια	74	18,1	7,3	

Ποτέ^α, καθημερινά^β, τις περισσότερες μέρες^γ, λιγότερες από τις μισές μέρες^δ, σπάνια^ε; Με έντονη γραφή τιμές στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο *p<0,05, **p<0,001

Από την ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (ANOVA), βρέθηκε πως υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους μέσους όρους της κορτιζόλης ορού, της τωρινής κατάστασης υγείας, της γενικής και της σωματικής κόπωσης (MFI20), αλλά και των τριών κλιμάκων άγχους, στρες και κατάθλιψης του ερωτηματολογίου DASS21, σε σχέση με τη συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα,

Μετά τον έλεγχο ομοιογένειας και την εφαρμογή της ανάλυσης διασποράς με τη χρήση του στατιστικού κριτηρίου κατά Bonferroni, βρέθηκαν τα παρακάτω αποτελέσματα.

Στην εξέταση της κορτιζόλης ορού, αν και το σύνολο των πασχόντων βρίσκονταν σε φυσιολογικά επίπεδα, υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους πάσχοντες

ανάμεσα σε όσους βίωσαν κόπωση τις περισσότερες μέρες κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα, που είχαν και τον υψηλότερο μέσο όρο στην τιμή της κορτιζόλης, με όσους βίωσαν σπάνια κόπωση.

Περνώντας στην κόπωση, στην κλίμακα γενικής κόπωσης, οι πάσχοντες που δεν βίωσαν κόπωση κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα είχαν σημαντικά χαμηλότερη κόπωση σε σχέση με όσους βίωσαν κόπωση τις περισσότερες μέρες του μήνα και λιγότερες από τις μισές μέρες του μήνα. Στην υποκλίμακα σωματικής κόπωσης, οι πάσχοντες που βίωσαν κόπωση καθημερινά είχαν στατιστικά υψηλότερο μέσο όρο από τους πάσχοντες που σπάνια βίωσαν κόπωση κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα.

Σε σχέση με τις κλίμακες άγχους, στρες και κατάθλιψης, στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν ανάμεσα σε σχεδόν όλες τις κατηγορίες της εμφάνισης κόπωσης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα. Συγκεκριμένα στην κλίμακα άγχους, όσοι δεν βίωσαν καμία μέρα κόπωση είχαν πολύ λιγότερο άγχος από όσους βίωσαν καθημερινά ή τις περισσότερες μέρες άγχος. Όσοι βίωσαν καθημερινά, ή τις περισσότερες μέρες του τελευταίου μήνα άγχος, είχαν υψηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα άγχους του DASS, από τα άτομα που βίωσαν σπάνια άγχος, αλλά και τα άτομα που βίωσαν κόπωση τις περισσότερες μέρες βρέθηκε να έχουν στατιστικά υψηλότερο μέσο όρο από όσους είχαν κόπωση λιγότερες από τις μισές μέρες του τελευταίου μήνα. Στο στρες αντίστοιχα, οι πάσχοντες που δεν βίωσαν ποτέ κόπωση είχαν στατιστικά χαμηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα DASS από όσους βίωσαν κόπωση καθημερινά, τις περισσότερες μέρες του μήνα και λιγότερες από τις μισές μέρες του τελευταίου μήνα. Επιπλέον τα άτομα που βίωσαν καθημερινά κόπωση, είχαν στατιστικά υψηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα στρες σε σχέση με όσους βίωσαν σπάνια και λιγότερο από τις μισές μέρες κόπωση. Παρόμοια εικόνα βρέθηκε και στην κλίμακα κατάθλιψης, με τους πάσχοντες που δεν είχαν καμία μέρα κόπωση να έχουν στατιστικά χαμηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα σε σχέση με όσους βίωσαν κόπωση καθημερινά και τις περισσότερες ήμερες του μήνα. Αντίθετα, τα άτομα που βίωσαν καθημερινά κόπωση, είχαν στατιστικά υψηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα κατάθλιψης από όσους βίωσαν σπάνια και λιγότερο από τις μισές μέρες κόπωση, όπως και τα άτομα που είχαν κόπωση τις περισσότερες ήμερες του τελευταίου μήνα είχαν στατιστικά υψηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα κατάθλιψης από όσους σπάνια βίωσαν κόπωση

Τέλος, στην τωρινή κατάσταση υγείας, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους μέσους όρους της κλίμακας ανάμεσα στους πάσχοντες που βίωσαν κόπωση καθημερινά και τις περισσότερες μέρες του μήνα, σε σχέση με όσους δεν βίωσαν καμία μέρα κόπωση, που είχαν και το υψηλότερο μέσο όρο στο θερμόμετρο υγείας. Αντίστοιχη

διαφορά βρέθηκε και ανάμεσα σε όσους βίωσαν κόπωση τις περισσότερες μέρες του τελευταίου μήνα σε σχέση με όσους βίωσαν είτε σπάνια, είτε τις λιγότερες από τις μισές μέρες του μήνα κόπωση.

5.10.3. Συσχετίσεις με τη συχνότητα κόπωσης πριν τη μετάγγιση κατά τέσσερις συστάδες

Για να ελεγχθεί η σχέση ανάμεσα στις ποσοτικές μεταβλητές της μελέτης και τη συχνότητα της κόπωσης πριν τη μετάγγιση, εφαρμόστηκε η μέθοδος της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα One way analysis ANOVA.

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων της κόπωσης (γενική κόπωση, σωματική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, μειωμένη κινητοποίηση, πνευματική κόπωση) με την συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης των ερωτηθέντων πριν τη μετάγγιση (Καμία μέρα, λιγότερο από 1 εβδομάδα, μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες, μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα), παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.10.3.1.

Τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων του ερωτηματολογίου DASS (άγχους, κατάθλιψης και στρες) και του θερμομέτρου υγείας (EQ-5D), με την συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης των ερωτηθέντων πριν τη μετάγγιση (Καμία μέρα, λιγότερο από 1 εβδομάδα, μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες, μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα) παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.10.3.2.

Τέλος τα αποτελέσματα που αφορούν την σύγκριση των μέσων όρων της κορτιζόλης ορού, της βιταμίνης D3, της αιμοσφαιρίνης, της φερριτίνης ορού, της τιμής T2* ήπατος, της τιμής T2* καρδιάς, και της συχνότητας μετάγγισης με την συχνότητα εμφάνισης της κόπωσης των ερωτηθέντων πριν τη μετάγγιση (Καμία μέρα, λιγότερο από 1 εβδομάδα, μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες, μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα) παρουσιάζονται αναλυτικά στον πίνακα 5.10.3.3.

Σε όλες τις στατιστικές αναλύσεις, εφαρμόστηκε η μέθοδος analysis by analysis για τη διαχείριση των ελλειπουσών τιμών του πληθυσμού ώστε να είναι δυνατός ο έλεγχος της συσχέτισης ανάμεσα στις κατηγορικές μεταβλητές και με τις τιμές της αιμοσιδήρωσης ήπατος, καρδιάς που δεν υπήρχαν σε όλους τους ασθενείς, αλλά και τις τιμές της κορτιζόλης και της βιταμίνης D3 που προέρχονταν μόνο από το δείγμα του GNN.

Πίνακας 5.10.3.1. Ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ανάμεσα στις κλίμακες της κόπωσης και τη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης τον τελευταίο μήνα στον πληθυσμό της μελέτης

Ποσοτικές μεταβλητές/ Συστάδες		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Mean difference / P value	F/ p value
Συνολική κόπωση	Καμία μέρα ^α	117	53,9	11,4	-4.199 ^{α-β*} 7,414 ^{β-δ*}	4.865 0.003*
	λιγότερο από 1 εβδομάδα ^β	123	58,1	9,1		
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες ^γ	22	56,1	11,8		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα ^δ	20	50,7	10,9		
Γενική κόπωση	Καμία μέρα	117	12,2	3,3		0.205 0.893
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	123	12,1	2,2		
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	22	11,9	2,8		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	21	11,7	3,7		
Σωματική κόπωση	Καμία μέρα	117	11,5	3,4	2.025 ^{β-δ*}	3.973 0.009*
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	123	12,4	2,8		
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	22	12,7	2,6		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	21	10,4	3,4		
Μειωμένη δραστηριότητα	Καμία μέρα	117	10,7	3,5	-1.282 ^{α-β*}	4.083 0.007*
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	123	12,0	2,9		
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	22	11,9	3,1		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	20	10,3	3,4		
Μειωμένη κινητοποίηση	Καμία μέρα	117	9,8	3,1	-10123 ^{α-β*}	4.099 0.007*
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	123	10,9	2,7		
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	22	10,3	3,7		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	21	9,1	2,6		
Πνευματική κόπωση	Καμία μέρα	117	9,7	2,6		3.680 0.013*
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	123	10,6	2,3		
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	22	9,3	3,6		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	21	9,3	2,9		

Καμία μέρα^α, λιγότερο από 1 εβδομάδα^β, μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες^γ, μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα^δ; Με έντονη γραφή τιμές στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Πίνακας 5.10.3.2. Ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ανάμεσα στις κλίμακες DASS και EQ-5D με τη συχνότητα εμφάνισης κόπωσης πριν τη μετάγγιση στον πληθυσμό της μελέτης

Ποσοτικές μεταβλητές/ Συστάδες		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Mean difference/ P value	F/ p value
Τωρινή κατάσταση	Καμία μέρα	126	71,3	18,1		1.171 0.321
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	129	70,2	19,3		
Υγείας	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	23	66,2	22,2		

	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	22	64,1	22,6		
Άγχος	Καμία μέρα	127	5,1	6,7	-5.373 ^{α-γ*}	2.798
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	128	7,0	8,5		0.040*
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	22	9,5	10,3		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	22	5,3	4,4		
Στρες	Καμία μέρα	127	9,8	9,4		1.322
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	128	11,3	8,5		0.267
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	23	13,2	10,0		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	22	12,1	7,5		
Κατάθλιψη	Καμία μέρα	127	6,6	8,6	-6.584 ^{α-γ*}	2.744
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	128	7,7	9,1		0.043*
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	23	11,8	11,7		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	22	5,3	4,2		

Καμία μέρα^α, λιγότερο από 1 εβδομάδα^β, μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες^γ, μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα^δ; Με έντονη γραφή τιμές στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$

Πίνακας 5.10.3.3. Ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα ανάμεσα στους εργαστηριακούς δείκτες και τη συχνότητα εμφάνισης πριν τη μετάγγιση στον πληθυσμό της μελέτης

Ποσοτικές μεταβλητές/ Συστάδες		N	Μέση τιμή	Τυπική απόκλιση	Mean difference/ P value	F/ p value
Κορτιζόλη ορού σε mg/dl	Καμία μέρα ^α	70	10,2	3,6		1.295
	λιγότερο από 1 εβδομάδα ^β	20	9,9	4,2		0.281
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες ^γ	2	11,6	4,3		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα ^δ	5	13,4	3,8		
Βιταμίνη D3 σε msec	Καμία μέρα	70	18,1	11,4		0.341
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	19	16,6	9,1		0.796
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	2	13,5	7,8		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	5	14,6	5,9		
Αιμοσφαιρίνη σε g/dL	Καμία μέρα	125	9,9	0,7	0,559 ^{α-δ*}	3.849
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	125	9,9	0,7	0,572 ^{β-δ*}	0.010*
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	21	9,9	0,9		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	21	9,3	0,9		
Φερριτίνη σε ng/mL	Καμία μέρα	116	1323,2	1547,7		1.624
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	116	1528,2	2391,2		0.184
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	19	2152,9	2909,1		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	20	810,3	809,7		
T2* ήπατος σε msec	Καμία μέρα	83	12,6	10,9		0.708
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	74	14,5	10,9		0.549
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	13	10,6	11,1		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	8	11,9	9,1		

T2* καρδιάς σε msec	Καμία μέρα	86	30,3	9,2		2.972
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	77	33,3	8,2		0.033*
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	13	26,1	14,5		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	10	29,1	13,3		
Συχνότητα μετάγγισης ανά μέρες	Καμία μέρα	125	17,9	6,8	-3.763β-δ*	3.941
	λιγότερο από 1 εβδομάδα	129	16,4	4,2	-4.573γ-δ*	0.009*
	μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες	23	15,6	6,3		
	μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα	22	20,2	7,7		

Καμία μέρα^α, λιγότερο από 1 εβδομάδα^β, μεταξύ 6 ημερών με 2 εβδομάδες^γ, μεταξύ 2 εβδομάδων και 1 μήνα^δ; Με έντονη γραφή τιμές στατιστικά σημαντικές σε επίπεδο *p<0,05, **p<0,001; T2* σε msec

Σε σχέση με την εμφάνιση κόπωσης πριν τη μετάγγιση, από την ανάλυση διακύμανσης κατά ένα παράγοντα (ANOVA), βρέθηκε πως υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους μέσους όρους της τιμής της αιμοσφαιρίνης, του επιπέδου αιμοσιδήρωσης καρδιάς, της συνολικής κόπωσης, της συχνότητας μετάγγισης σε μέρες, σε όλες τις υποκλίμακες του ερωτηματολογίου αξιολόγησης της κόπωσης (MFI20) εκτός από την υποκλίμακα γενικής κόπωσης, αλλά και στις δύο από τις τρεις κλίμακες του ερωτηματολογίου DASS21, άγχος και κατάθλιψη.

Μετά τον έλεγχο ομοιογένειας και την εφαρμογή της ανάλυσης διασποράς με τη χρήση του στατιστικού κριτηρίου κατά Bonferroni, βρέθηκαν τα παρακάτω αποτελέσματα.

Αναφορικά με την κόπωση, στη συνολική κλίμακα υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στους μέσους όρους ανάμεσα σε όσους δεν είχαν καθόλου κόπωση και σε όσους είχαν κόπωση για διάστημα λιγότερο της μίας εβδομάδας πριν τη μετάγγιση, αλλά και ανάμεσα σε όσους βίωσαν κόπωση για διάστημα ως δύο εβδομάδες με όσους βίωσαν κόπωση για διάστημα από δύο εβδομάδες ως ένα μήνα, που είχαν αι τον ψηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα. Στην κλίμακα γενικής και πνευματικής κόπωσης, το στατιστικό κριτήριο Bonferroni δεν βρήκε στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις συστάδες. Αντίθετα στη κλίμακα σωματικής κόπωσης, οι πάσχοντες που βίωσαν κόπωση για διάστημα λιγότερο από μία εβδομάδα πριν τη μετάγγιση είχαν μεγαλύτερο μέσο όρο από όσους βίωσαν κόπωση για διάστημα από δύο εβδομάδες ως και ένα μήνα πριν τη μετάγγιση. Στις υποκλίμακες μειωμένης δραστηριότητας και μειωμένης κινητοποίησης, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους μέσους όρους ανάμεσα σε όσους δεν είχαν καμία μέρα κόπωση, με όσους είχαν κόπωση για διάστημα λιγότερο από μια εβδομάδα πριν τη μετάγγιση.

Σε σχέση με τις κλίμακες άγχους, στρες και κατάθλιψης, στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν τόσο στην κλίμακα άγχους, όσο και στην κλίμακα κατάθλιψης, ανάμεσα σε όσους δεν είχαν καθόλου αίσθημα κόπωσης πριν τη μετάγγιση με όσους είχαν κόπωση για διάστημα από μία ως δύο εβδομάδες.

Σε σχέση με την τιμή της αιμοσφαιρίνης, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές αν και μικρές, ανάμεσα στα άτομα που δεν είχαν καθόλου ή είχαν για διάστημα λιγότερο από μία εβδομάδα πριν τη μετάγγιση αίσθημα κόπωσης, σε σχέση με όσους είχαν κόπωση για διάστημα μεταξύ των 2 εβδομάδων και ενός μήνα πριν τη μετάγγιση, πάσχοντες που είχαν και το χαμηλότερο μέσο όρο στην τιμή της αιμοσφαιρίνης.

Αναφορικά με το βαθμό αιμοσιδήρωσης καρδιάς, η εφαρμογή του στατιστικού ελέγχου με το κριτήριο Bonferroni δεν κατάφερε να καταδείξει στατιστικά σημαντικές διαφορές στους μέσους όρους.

Στον έλεγχο που αφορούσε τη συχνότητα μετάγγισης ανά μέρες, όσοι βίωσαν κόπωση για διάστημα από δύο εβδομάδες ως ένα μήνα πριν τη μετάγγιση, μεταγγίζονταν πιο αραιά από όσους βίωσαν κόπωση είτε για διάστημα λιγότερο από μία εβδομάδα, είτε για διάστημα μίας με δύο εβδομάδες πριν τη μετάγγιση.

5. 11. Έλεγχος της επίδρασης των ποσοτικών και κατηγορικών μεταβλητών του πληθυσμού στις κλίμακες κόπωσης με την εφαρμογή ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης

Για την δυνατότητα χρήσης όλων των κατηγορικών μεταβλητών στα μοντέλα πολυπαραγοντικής ανάλυσης, πραγματοποιήθηκε μετατροπή όλων των κατηγορικών μεταβλητών σε ψευδοποσοτικές μεταβλητές (Dummy variables). Στη συνέχεια εφαρμόστηκε από ένα μοντέλο πολλαπλής ανάλυσης παλινδρόμησης για την κάθε μία από τις πέντε κατηγορίες κόπωσης και το συνολικό σκορ με τη μέθοδο stepwise που αφαιρεί προοδευτικά όλες τις μη στατιστικά σημαντικές ανεξάρτητες μεταβλητές καταλήγοντας στο μοντέλο με τις μεταβλητές που συνεισφέρουν στατιστικά σημαντικά στη διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής που έχει οριστεί στο μοντέλο.

5.11.1. Πολυπαραγοντική ανάλυση για την συνολική κόπωση

Το μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης με εξαρτημένη μεταβλητή την συνολική κόπωση και ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση, την οικογενειακή κατάσταση, την αιμοσφαιρίνη, την Φερριτίνη ορού, την T^{2*}ήπατος, την T^{2*}

καρδιάς, τον αριθμό τέκνων, τη συχνότητα μετάγγισης, την τωρινή κατάσταση υγείας, τη διάγνωση, το είδος θεραπείας αποσιδήρωσης, το άγχος, το στρες, την κατάθλιψη, το διάστημα παράληψης της θεραπείας αποσιδήρωσης, τον τόπο διαμονής, την αιτία εκδήλωσης της κόπωσης, την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση, και την αύξηση κόπωσης τον τελευταίο μήνα παρουσιάζεται αναλυτικά με την μέθοδο stepwise στον πίνακα 5.11.1.

Πίνακας 5.11.1: Μοντέλο ανάλυσης πολλαπλής παλινδρόμησης για τη Συνολική κόπωση

Τελικό μοντέλο με τις ανεξάρτητες μεταβλητές που συμβάλουν στην διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής						95,0% διάστημα εμπιστοσύνης για Β	
Μοντέλο	B	SE	Βήτα	t	P value	Μικρότερο όριο	Μεγαλύτερο όριο
(σταθερά)	62,426	4,312		14,477	,000	53,843	71,009
Τωρινή κατάσταση Υγείας	-,174	,060	-,290	-2,923	,005	-,292	-,056
3 Κόπωση πριν την μετάγγιση< βδομάδα	8,411	2,694	,308	3,122	,003	3,049	13,774
Παράλειψη αποσιδήρωσης μετά από εντολή ιατρού	4,969	2,359	,209	2,106	,038	,273	9,665

a. Εξαρτημένη μεταβλητή: Συνολική κόπωση; με έντονη γραφή στατιστικά σημαντική τιμή με $p < 0.05$

Η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη συνολική κόπωση, κατέληξε μετά από 3 μοντέλα στην ερμηνεία του 23% της διακύμανσης της ($R^2_{(1, 79)} = 0,231$ $p = 0.038$). Το τελικό μοντέλο της πολλαπλής παλινδρόμησης με τη μέθοδο stepwise, έδειξε ότι η συνολική κόπωση σχετίζεται με την τωρινή κατάσταση υγείας όπως αυτή μετρήθηκε με το θερμόμετρο υγείας του EQ-5D ($\beta = -0,290$ $p = 0.005$), την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση σε διάστημα μικρότερο της τελευταίας βδομάδας ($\beta = -0,308$ $p = 0.003$) και την παράλειψη της θεραπείας αποσιδήρωσης για μεγάλα χρονικά διαστήματα μετά από εντολή ιατρού ($\beta = -0,209$ $p = 0.03$).

5.11.2. Πολυπαραγοντική ανάλυση για την γενική κόπωση

Το μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης με εξαρτημένη μεταβλητή την γενική κόπωση και ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση, την οικογενειακή κατάσταση, την αιμοσφαιρίνη, την Φερριτίνη ορού, την T^{2*} ήπατος, την T^{2*} καρδιάς, τον αριθμό τέκνων, τη συχνότητα μετάγγισης, την τωρινή κατάσταση υγείας, τη διάγνωση, το είδος θεραπείας αποσιδήρωσης, το άγχος, το στρες, την κατάθλιψη, το

διάστημα παράληψης της θεραπείας αποσιδήρωσης, τον τόπο διαμονής, την αιτία εκδήλωσης της κόπωσης, την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση, και την αύξηση κόπωσης τον τελευταίο μήνα παρουσιάζεται αναλυτικά με την μέθοδο stepwise στον πίνακα 5.11.2.

Πίνακας 5.11.2.: Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για τη γενική κόπωση

Τελικό μοντέλο με τις ανεξάρτητες μεταβλητές που συμβάλουν στην διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής						95,0% διάστημα εμπιστοσύνης για Β	
Μοντέλο	B	SE	Βήτα	t	P value	Μικρότερο όριο	Μεγαλύτερο όριο
(σταθερά)	16,519	1,293		12,771	,000	13,944	19,093
Τωρινή κατάσταση Υγείας	-,060	,018	-,346	-3,330	,001	-,097	-,024
3 Υποδόρια θεραπεία Κόπωση από 2 βδομάδες έως 1 μήνα πριν τη μετάγγιση	-2,390	1,009	-,242	-2,369	,020	-4,399	-,382
	-3,140	1,407	-,233	-2,231	,029	-5,941	-,338

a. Εξαρτημένη μεταβλητή: Γενική κόπωση; με έντονη γραφή στατιστικά σημαντική τιμή με $p < 0.05$

Η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη συνολική κόπωση, κατέληξε μετά από 3 μοντέλα στην ερμηνεία του 18% της διακύμανσης της ($R^2_{(1,79)} = 0,183$ $p = 0,029$). Το τελικό μοντέλο της πολλαπλής παλινδρόμησης με τη μέθοδο stepwise, έδειξε ότι η γενική κόπωση σχετίζεται με την τωρινή κατάσταση υγείας όπως αυτή μετρήθηκε με το θερμόμετρο υγείας του EQ-5D ($\beta = -0,346$ $p = 0,001$), τη λήψη υποδόριας θεραπείας αποσιδήρωσης ($\beta = -0,242$ $p = 0,02$) και την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση για διάστημα από δύο βδομάδες έως και 1 μήνα ($\beta = -0,233$ $p = 0,029$).

5.11.3. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη σωματική κόπωση

Το μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης με εξαρτημένη μεταβλητή την σωματική κόπωση και ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση, την οικογενειακή κατάσταση, την αιμοσφαιρίνη, την Φερριτίνη ορού, την T^2 *ήπατος, την T^2 * καρδιάς, τον αριθμό τέκνων, τη συχνότητα μετάγγισης, την τωρινή κατάσταση υγείας, τη διάγνωση, το είδος θεραπείας αποσιδήρωσης, το άγχος, το στρες, την κατάθλιψη, το διάστημα παράληψης της θεραπείας αποσιδήρωσης, τον τόπο διαμονής, την αιτία εκδήλωσης της κόπωσης, την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση, και την αύξηση κόπωσης τον τελευταίο μήνα παρουσιάζεται αναλυτικά με την μέθοδο stepwise στον πίνακα 5.11.3.

Πίνακας 5.11.3. : Μοντέλο πολλαπλής ανάλυσης παλινδρόμησης για τη σωματική κόπωση

Τελικό μοντέλο με τις ανεξάρτητες μεταβλητές που συμβάλουν στην διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής						95,0% διάστημα εμπιστοσύνης για Β	
Μοντέλο	B	SE	Βήτα	t	P value	Μικρότερο όριο	Μεγαλύτερο όριο
(σταθερά)	16,064	1,373		11,703	,000	13,331	18,797
Τωρινή κατάσταση Υγείας	-,077	,019	-,402	-4,042	,000	-,116	-,039
Κόπωση από 2 βδομάδες έως 1 μήνα πριν τη μετάγγιση	-3,528	1,492	-,237	-2,364	,021	-6,499	-,557
Συνδυαστική θεραπεία αποσιδήρωσης	1,679	,716	,231	2,344	,022	,253	3,106
Κόπωση πριν την μετάγγιση < βδομάδα	1,796	,864	,205	2,080	,041	,077	3,516

a. Dependent Variable: Σωματική κόπωση; με έντονη γραφή στατιστικά σημαντική τιμή με $p < 0.05$

Η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη σωματική κόπωση, κατέληξε μετά από 4 μοντέλα στην ερμηνεία του 26% της διακύμανσης της ($R^2_{(1,79)} = 0,266$ $p = 0.04$). Το τελικό μοντέλο της πολλαπλής παλινδρόμησης με τη μέθοδο stepwise, έδειξε ότι η σωματική κόπωση σχετίζεται με την τωρινή κατάσταση υγείας όπως αυτή μετρήθηκε με το θερμόμετρο υγείας του EQ-5D ($\beta = -0,402$ $p = 0.001$), την ύπαρξη κόπωσης για διάστημα από 15 μέρες έως και ένα μήνα πριν τη μετάγγιση, ($\beta = -0,237$ $p = 0.021$), τη λήψη συνδυαστικής θεραπείας αποσιδήρωσης ($\beta = 0,231$ $p = 0.022$), την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση σε διάστημα μικρότερο της βδομάδας ($\beta = 0,205$ $p = 0.041$). Η σημαντική διαφοροποίηση πρέπει να γίνει στο ότι οι δύο κατηγορίες κόπωσης έχουν αντίθετη συσχέτιση με την ύπαρξη κόπωσης την τελευταία βδομάδα να έχει τη θετική συσχέτιση με την εξαρτημένη μεταβλητή.

5.11.4. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη μειωμένη δραστηριότητα

Το μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης με εξαρτημένη μεταβλητή την μειωμένη δραστηριότητα και ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση, την οικογενειακή κατάσταση, την αιμοσφαιρίνη, την Φερριτίνη ορού, την T^2 * ήπατος, την T^2 * καρδιάς, τον αριθμό τέκνων, τη συχνότητα μετάγγισης, την τωρινή κατάσταση υγείας, τη διάγνωση, το είδος θεραπείας αποσιδήρωσης, το άγχος, το στρες, την κατάθλιψη, το διάστημα παράληψης της θεραπείας αποσιδήρωσης, τον τόπο διαμονής, την αιτία

εκδήλωσης της κόπωσης, την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση, και την αύξηση κόπωσης τον τελευταίο μήνα παρουσιάζεται αναλυτικά με την μέθοδο *sterwise* στον πίνακα 511.4.

Πίνακας 5.11.4: Πολλαπλή ανάλυση παλινδρόμησης για την μειωμένη δραστηριότητα

Τελικό μοντέλο με τις ανεξάρτητες μεταβλητές που συμβάλουν στην διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής						95,0% διάστημα εμπιστοσύνης για B	
Μοντέλο	B	SE	Βήτα	t	P value	Μικρότερο όριο	Μεγαλύτερο όριο
(Σταθερά)	8,740	,510		17,150	,000	7,726	9,755
Κόπωση πριν την μετάγγιση<	2,833	,844	,330	3,356	,001	1,153	4,514
3 βδομάδα							
Φύλο	1,832	,709	,259	2,582	,012	,420	3,244
Παράλειψη αποσιδήρωσης μετά από εντολή ιατρού	1,652	,748	,221	2,208	,030	,163	3,140

a. Εξαρτημένη μεταβλητή: Μειωμένη δραστηριότητα; με έντονη γραφή στατιστικά σημαντική τιμή με $p < 0.05$

Η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη μειωμένη δραστηριότητα κατέληξε μετά από 3 μοντέλα στην ερμηνεία σχεδόν του 24% της διακύμανσης της ($R^2_{(1,79)} = 0,330$ $p = 0.001$). Το τελικό μοντέλο της πολλαπλής παλινδρόμησης με τη μέθοδο *sterwise* έδειξε ότι η μειωμένη δραστηριότητα σχετίζεται με την ύπαρξη κόπωσης κατά τη διάρκεια των τελευταίων ημερών της βδομάδας πριν τη μετάγγιση ($\beta = -0,290$ $p = 0.005$), το φύλο και συγκεκριμένα το να είναι ο πάσχων άνδρας ($\beta = 0.259$ $p = 0,012$) και την παράλειψη της θεραπείας αποσιδήρωσης για μεγάλα χρονικά διαστήματα μετά από εντολή ιατρού ($\beta = -0,221$ $p = 0.030$).

5.11.5. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη μειωμένη κινητοποίηση

Το μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης με εξαρτημένη μεταβλητή την μειωμένη κινητοποίηση και ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση, την οικογενειακή κατάσταση, την αιμοσφαιρίνη, την Φερριτίνη ορού, την T^2* ήπατος, την T^2* καρδιάς, τον αριθμό τέκνων, τη συχνότητα μετάγγισης, την τωρινή κατάσταση υγείας, τη διάγνωση, το είδος θεραπείας αποσιδήρωσης, το άγχος, το στρες, την κατάθλιψη, το διάστημα παράληψης της θεραπείας αποσιδήρωσης, τον τόπο διαμονής, την αιτία εκδήλωσης της κόπωσης, την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση, και την αύξηση κόπωσης τον τελευταίο μήνα παρουσιάζεται αναλυτικά με την μέθοδο *sterwise* στον πίνακα 511.5.

Πίνακας 5.11.5: Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για την μειωμένη κινητοποίηση

Τελικό μοντέλο με τις ανεξάρτητες μεταβλητές που συμβάλουν στην διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής						95,0% διάστημα εμπιστοσύνης για Β	
Μοντέλο	B	SE	Βήτα	t	P value	Μικρότερο όριο	Μεγαλύτερο όριο
(σταθερά)	9,000	,401		22,450	,000	8,202	9,798
2 Παράλειψη αποσιδήρωσης μετά από εντολή ιατρού	2,115	,708	,313	2,990	,004	,707	3,524
Κόπωση που οφείλεται στην εργασία	4,500	2,140	,220	2,103	,039	,241	8,759

a. Εξαρτημένη μεταβλητή: Μειωμένη κινητοποίηση; με έντονη γραφή στατιστικά σημαντική τιμή με $p < 0.05$

Η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη μειωμένη κινητοποίηση κατέληξε μετά από 2 μοντέλα στην ερμηνεία του 13% της διακύμανσης της ($R^2_{(1,79)}=0,132$ $p=0.039$). Το τελικό μοντέλο της πολλαπλής παλινδρόμησης με τη μέθοδο stepwise έδειξε ότι η μειωμένη κινητοποίηση σχετίζεται με την παράλειψη της θεραπείας αποσιδήρωσης για μεγάλα χρονικά διαστήματα μετά από εντολή ιατρού ($\beta=-0,313$ $p=0.004$) και την ύπαρξη κόπωσης που οφείλεται στην εργασία που πάσχοντα ($\beta=0,220$ $p=0.039$).

5.11.6. Πολυπαραγοντική ανάλυση για τη πνευματική κόπωση

Το μοντέλο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης με εξαρτημένη μεταβλητή τη πνευματική κόπωση και ανεξάρτητες μεταβλητές το φύλο, την ηλικία, την εκπαίδευση, την οικογενειακή κατάσταση, την αιμοσφαιρίνη, την Φερριτίνη ορού, την T^2 *ήπατος, την T^2 * καρδιάς, τον αριθμό τέκνων, τη συχνότητα μετάγγισης, την τωρινή κατάσταση υγείας, τη διάγνωση, το είδος θεραπείας αποσιδήρωσης, το άγχος, το στρες, την κατάθλιψη, το διάστημα παράληψης της θεραπείας αποσιδήρωσης, τον τόπο διαμονής, την αιτία εκδήλωσης της κόπωσης, την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση, και την αύξηση κόπωσης τον τελευταίο μήνα παρουσιάζεται αναλυτικά με την μέθοδο stepwise στον πίνακα 5.11.6.

Πίνακας 5.11.6: Ανάλυση πολλαπλής παλινδρόμησης για τη πνευματική κόπωση

Τελικό μοντέλο με τις ανεξάρτητες μεταβλητές που συμβάλουν στην διακύμανση της εξαρτημένης μεταβλητής						95,0% διάστημα εμπιστοσύνης για B	
Μοντέλο	B	SE	Βήτα	t	P value	Μικρότερο όριο	Μεγαλύτερο όριο
(Σταθερά)	11,513	,891		12,928	,000	9,741	13,285
Κόπωση πριν την							
2 μετάγγιση<	3,010	,579	,490	5,195	,000	1,857	4,163
βδομάδα							
Τωρινή κατάσταση							
Υγείας	-,031	,013	-,231	-2,454	,016	-,057	-,006

a. Εξαρτημένη μεταβλητή: Πνευματική κόπωση; με έντονη γραφή στατιστικά σημαντική τιμή με $p < 0.05$

Τέλος η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη πνευματική κόπωση κατέληξε μετά από 2 μοντέλα στην ερμηνεία του 29% της διακύμανσης της ($R^2_{(1,79)}=0,290$ $p=0.016$). Το τελικό μοντέλο της πολλαπλής παλινδρόμησης με τη μέθοδο stepwise έδειξε ότι η πνευματική κόπωση σχετίζεται με την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση σε διάστημα μικρότερο της βδομάδας ($\beta=0,490$ $p=0.001$) και με την τωρινή κατάσταση υγείας όπως αυτή μετρήθηκε με το θερμόμετρο υγείας του EQ-5D ($\beta=-0,231$ $p=0.016$).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

6.1. Συζήτηση

Το έναυσμα για της ανάληψη της εκπόνησης της συγκεκριμένης διατριβής, αποτέλεσε το γεγονός ότι οι αιμοσφαιρινοπάθειες έχουν υψηλή επίπτωση στον ελλαδικό χώρο, με νέες γεννήσεις και αύξηση πασχόντων λόγω της μετανάστευσης από άλλες χώρες. Όπως σε όλα τα χρόνια νοσήματα, έτσι και στις αιμοσφαιρινοπάθειες, η κόπωση αποτελεί ένα σημαντικό σύμπτωμα, που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των ασθενών, κανείς όμως δεν την είχε μελετήσει μέχρι σήμερα σε πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες.

Και ενώ μέχρι σήμερα γνωρίζουμε ήδη το ρόλο της χαμηλής αιμοσφαιρίνης στην αύξηση της κόπωσης, υπάρχουν και άλλοι παράγοντες που πρέπει να μελετηθούν, καθώς οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες έχουν να αντιμετωπίσουν ταυτόχρονα με την αναιμία, συνοσηρότητα με μεταβολικά, και καρδιολογικά νοσήματα λόγω της αιμοσιδήρωσης, καταστάσεις που μπορεί να συμβάλουν στην αύξηση της κόπωσης. Ταυτόχρονα, μπορεί να συνυπάρχουν και προβλήματα που οδηγούν σε κόπωση λόγω των καθημερινών δραστηριοτήτων, όπως η έλλειψη άσκησης, ο ανυπαρκής ύπνος, η κατάθλιψη, αλλά και οι ανεπιθύμητες ενέργειες από κάποια φάρμακα. (Bourdeaux, 2014). Επίσης, η διαδικασία της μεταγγισης φαίνεται να οδηγεί σε κόπωση, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες για την διαχείριση της θαλασσαιμίας (Carpellini, Cohen, Porter, Taher, & Virprakit, 2014).

Εντούτοις, όπως φάνηκε και από τη συστηματική ανασκόπηση της παρούσας διατριβής, η έρευνα βρίσκεται σε αρχική ακόμη φάση, μιας και δεν υπάρχουν μελέτες που να έχουν ασχοληθεί διεξοδικά με την κόπωση των πολυμεταγγιζόμενων ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες.

Η παρούσα μελέτη, αποτελεί την πρώτη αναφορά ενηλίκων πασχόντων, και αφορά πάσχοντες τόσο με ομόζυγο β μεσογειακή αναιμία, όσο και μικροδρεπανοκυτταρική αλλά και ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία, σε σχέση με τη μέτρηση της κόπωσης, καθώς οι περισσότερες διεθνείς μελέτες είναι σε πληθυσμό παιδιών και εφήβων.

Θέτει δε, τα θεμέλια μιας «καθολικής» προσέγγισης των εν λόγω ασθενών, αφού αναδεικνύει πολλαπλούς παράγοντες που επηρεάζουν την υγεία των πασχόντων, όχι μόνο σε σχέση με την κόπωση, αλλά και σε σχέση με τη συναισθηματική κατάσταση και το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης που λαμβάνουν.

Η έμφαση στους συναισθηματικούς παράγοντες, δόθηκε αφενός γιατί υπάρχει υψηλή συσχέτιση της κόπωσης με την κατάθλιψη στις χρόνιες ασθένειες, αφετέρου τα καταθλιπτικά συμπτώματα είναι πολύ κοινά στις χρόνιες ασθένειες και σε αρκετές

περιπτώσεις δυσκολεύουν την διάγνωση. Επίσης, τόσο η κόπωση όσο και η κατάθλιψη, συχνά παρερμηνεύονται στην κλινική εκτίμηση μιας χρόνιας ασθένειας, λόγω αλληλοεπικάλυψης των συμπτωμάτων τους, αφού τόσο η έλλειψη ευχαρίστησης, όσο και η μειωμένη όρεξη, η απώλεια σωματικού βάρους, ο διαταραγμένος ύπνος, τα αισθήματα ψυχικής και σωματικής κόπωσης και η έλλειψη συγκέντρωσης, μπορεί να αποτελούν εκδηλώσεις τόσο της κόπωσης όσο και της κατάθλιψης, αλλά αποτελούν και συμπτώματα που υπάρχουν και στη δρεπανοκυτταρική νόσο (Hasan, Hashmi, Alhassen, Lawson, & Castro, 2003).

Αρχικός στόχος της μελέτης, ήταν η πιστοποίηση ή μη της ύπαρξης κόπωσης στους πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες, καθώς και η ανίχνευση των χαρακτηριστικών της κόπωσης αυτής, σε περίπτωση που η υπόθεση της ύπαρξης του συμπτώματος στους πάσχοντες έβγαине αληθινή.

Για το λόγο αυτό, η διερεύνηση της κόπωσης έγινε με στόχο να ανιχνευτούν αιτιολογικοί παράγοντες που οδηγούν στην κόπωση μέσα από το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο για την υγεία και την ασθένεια, που εξετάζει τόσο βιολογικούς, όσο και ψυχολογικούς και κοινωνικούς παράγοντες που οδηγούν στην ασθένεια.

Η κόπωση, μετρήθηκε ως ένα φαινόμενο πολυπαραγοντικό με τη χρήση ενός ψυχομετρικού εργαλείου που είχε ήδη σταθμιστεί στα Ελληνικά (Λυρακος, και συν., 2011) και χρησιμοποιηθεί σε πληθυσμό χρόνιων ασθενών με διαβήτη, αλλά και ψυχικές διαταραχές, με πολύ καλές ψυχομετρικές ιδιότητες (Lyraκος, et al., 2012). Εξίσου ικανοποιητικές, ήταν και οι τιμές του δείκτη εσωτερικής αξιοπιστίας και η εγκυρότητα εννοιολογικής κατασκευής του ερωτηματολογίου στην παρούσα μελέτη. Συγκεκριμένα, η αξιοπιστία εσωτερικής συνοχής του MFI-20, αξιολογήθηκε από το δείκτη Cronbach α τόσο για το συνολικό ερωτηματολόγιο όσο και για τους επιμέρους παράγοντες και ήταν μεγαλύτερη από 0,7, τιμή που δείχνει καλή εσωτερική συνάφεια, με εξαίρεση τον παράγοντα της σωματικής κόπωσης (Aslani et al, in press).

Το γεγονός ότι σε αντίστοιχες μελέτες στάθμισης του ερωτηματολογίου, όπως των Σουηδών (Ericsson & Mannerkorpi, 2007) και των Γαλλοκαναδών (Fillion , Gelinas, Simard, Savard, & Gagnon, 2003), δεν είχε βρεθεί ξανά στον ίδιο παράγοντα τιμή μικρότερη του 0,7, ίσως έχει να κάνει με το διαφορετικό κλινικό δείγμα, μιας και είναι η πρώτη φορά που το ερωτηματολόγιο χορηγείται σε πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες, που έχουν διαφορετικά κλινικά χαρακτηριστικά από τους ασθενείς με καρκίνο, που αφορούσαν τις συγκεκριμένες σταθμίσεις (Ericsson & Mannerkorpi, 2007) (Fillion , Gelinas, Simard, Savard, & Gagnon, 2003).

Στην παρούσα μελέτη, το ποσοστό που δήλωσε ύπαρξη κόπωσης ήταν 77.7%. Το ποσοστό είναι σημαντικό και σε αντίστοιχα επίπεδα με αυτά που έχουν περιγραφεί σε πάσχοντες με δρεπανοκυτταρική νόσο (Yadar, et al., 2014). Επιβεβαιώνει δε τα δεδομένα προηγούμενων μελετών, που υποστηρίζουν ότι όπως και οι περισσότερες σωματικές χρόνιες ασθένειες, έτσι και οι αιμοσφαιρινοπάθειες σχετίζονται με την κόπωση (Keller, et al. 2017; De Walt et al., 2015).

Τα ευρήματά αυτά αφορούν την ύπαρξη κεντρικής κόπωσης και ανταποκρίνονται περισσότερο στην γενικότερη κατάσταση των πασχόντων, σωματική και ψυχική, καθώς δεν υπήρξε μέτρηση της περιφερικής κόπωσης, που να αφορά νευρομυϊκή δυσλειτουργία. Η κεντρική κόπωση, φαίνεται συχνά να υπάρχει σε χρόνιες ασθένειες μαζί με άλλα ψυχιατρικά προβλήματα και κατάθλιψη γι' αυτό και αποφασίστηκε να γίνει μέτρηση αυτής (Krupp, Alvarez, LaRocca, & Steinberg, 1988) (Jones, 1995).

Στο σύνολο των 302 πασχόντων, υπήρχε ισοκατανομή του φύλου όπως και στο μητρώο των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες (Voscaridou et al, 2012). Υπήρχε επίσης, επαρκής αντιπροσώπευση των επιμέρους επιπέδων εκπαίδευσης με περισσότερους απόφοιτους πανεπιστημιακής εκπαίδευσης, κάτι που ερμηνεύεται λόγω της ύπαρξης ειδικού νόμου μοριοδότησης για τα άτομα με αναπηρία στην τριτοβάθμια εκπαίδευση.

Αντίθετα, ο μέσος όρος ηλικίας ήταν $41,7 \pm 9,2$ έτη, σε αντίθεση με άλλες δημοσιευμένες μελέτες, όπου ο μέσος όρος ηλικίας ήταν 25-28 (McClish, et al., 2005) (Dampier, 2011), κάτι που όμως ήταν αναμενόμενο, καθώς τα τελευταία χρόνια με την καλύτερη κατανόηση της νόσου αλλά και την πρόοδο που έχει πραγματοποιηθεί στη θεραπευτική αντιμετώπιση, το προσδόκιμο επιβίωσης αυξήθηκε πέραν της πέμπτης δεκαετίας (Modell, Khan, Darlison, Westwood, Ingram, & Pennell, 2008), ενώ έχει βρεθεί πως η πιθανότητα επιβίωσης μετά τα πενήντα είναι 65% (Ladis, Chouliaras, Berdoukas, Chatziliami, Fragodimitri, Karabatsos, et al., 2011).

Αναφορικά με την τόπο διαμονής, οι πάσχοντες προέρχονταν κυρίως από αστικές περιοχές, με επαρκή αντιπροσώπευση στο δείγμα και των αγροτικών και ημιαστικών περιοχών.

Σε σχέση με την καταγραφή των αποτελεσμάτων κλινικών εξετάσεων από τους φακέλους ασθενών, ένα μικρό ποσοστό του δείγματος που δέχτηκε να συμμετάσχει στη μελέτη, δεν είχε πρόσφατες τιμές εργαστηριακού ελέγχου που να αφορούν την αιμοσιδήρωση ήπατος και την αιμοσιδήρωση μυοκαρδίου, με μαγνητικές τομογραφίες της τελευταίας πενταετίας. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα, οι στατιστικές αναλύσεις που αφορούσαν την αιμοσιδήρωση να είναι μικρότερου μεγέθους από το συνολικό δείγμα.

Ανάμεσα στα δύο αστικά νοσοκομεία, υπάρχει μια διαφορά στο ποσοστό ανταπόκρισης. Η διαφορά αυτή, έχει αρχικά να κάνει με το γεγονός ότι η υποψήφια διδάκτωρ ανήκε στο νοσηλευτικό προσωπικό της μίας από τις δύο μονάδες μεσογειακής αναιμίας, αλλά και στο γεγονός ότι κάποιοι από τους πάσχοντες ανέφεραν πως κατά καιρούς έχουν συμπληρώσει πολλά ερωτηματολόγια, αλλά δεν είχαν δει αποτελέσματα των μελετών αυτών στην κλινική πράξη, με αποτέλεσμα να μην δεχτούν να συμμετάσχουν στην παρούσα μελέτη.

Το γεγονός ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ερωτηθέντων ήταν πάσχοντες με ομόζυγο β μεσογειακή αναιμία, έχει να κάνει με το ότι οι συμμετέχοντες ήταν πάσχοντες που έπρεπε να συμπληρώσουν τα ερωτηματολόγια τη μέρα της μετάγγισης, ώστε να μπορεί να γίνει συσχέτιση των εργαστηριακών δεικτών με τα ερωτηματολόγια που αφορούσαν την κόπωση. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία που εξετάζονται σε τακτικό ιατρείο και δεν μεταγγίζονται να μην συμπεριληφθούν στο δείγμα.

Επιπλέον, ο μεταγγιζόμενος πληθυσμός είναι αυτός που δεν έχει μελετηθεί σε σχέση με την κόπωση, αφού το κενό στην έρευνα αφορούσε σύμφωνα με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση κυρίως τους πάσχοντες με β θαλασσαιμία, μιας και υπάρχουν δύο δημοσιευμένες μελέτες που να αφορούν πάσχοντες με δρεπανοκυτταρική νόσο και κόπωση (Ameringer & Elswick, 2014) (Panepinto et al., 2014).

Έτσι, σύμφωνα με τους στόχους της μελέτης, το δείγμα αποτελείται κυρίως από πάσχοντες με ομόζυγο β θαλασσαιμία και από ένα μικρότερο ποσοστό πασχόντων με ενδιάμεση β θαλασσαιμία και με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, ώστε να είναι δυνατή η στατιστική σύγκριση ανάμεσα στις διαφορετικές διαγνώσεις (Aslani, Andriopoulos, Kattamis, Lyrakos, & Tsironi, 2018).

Αναφορικά με τη **μετάγγιση**, η μέση συχνότητα ήταν κάθε δύο βδομάδες, συχνότητα που είναι σύμφωνη με τις κατευθυντήριες οδηγίες για τη συχνότητα μετάγγισης στις αιμοσφαιρινοπάθειες (ενώ η τιμή της **αιμοσφαιρίνης** πριν την μετάγγιση είχε τιμές από 6,7 μέχρι και 12 g/dl με μέσο όρο 9,82 g/dl, τιμή που θεωρείται στα επιθυμητά όρια για κάποιον πάσχοντα χωρίς άλλες επιπλοκές (Trompeter & Cohen, 2014).

Αντίθετα η **Φερριτίνη ορού**, ξεκινούσε με τιμές από 20,70 και έφθανε μέχρι 17.100 ng/mL, τιμή που φανερώνει μία μη επαρκή συμμόρφωση στη θεραπεία αποσιδήρωσης σε ένα ποσοστό του δείγματος, κάτι που όμως έχει φανεί σε πολλές μελέτες σε όλο τον κόσμο (Delea, Edelsberg, Sofrygin, Thomas, Baladi, Phatak, et al., 2007) (Evangeli, Mughal, & Porter, 2010). Το αποτέλεσμα αυτό, επιβεβαιώνει όσα έχουν καταγράψει οι Borgna-Pignatti και

Gamberini , ότι παρά τη λήψη χηλικών παραγόντων ως θεραπεία αποσιδήρωσης, η χρόνια μεταγγισιοθεραπεία συχνά οδηγεί σε σοβαρή υπερφόρτωση σιδήρου και πιθανή δυσλειτουργία του ήπατος, της καρδιάς και των ενδοκρινικών οργάνων (Borgna-Pignatti, & Gamberini, 2011). Επιβεβαιώνουν επίσης το γεγονός, ότι ο χρόνιος έλεγχος της φερριτίνης ορού αποτελεί ένα χρήσιμο οδηγό για τον κίνδυνο επιπλοκών από αιμοσιδήρωση στις θαλασσαιμίες, καθώς πολλές μελέτες στο παρελθόν, έχουν δείξει μια σχέση μεταξύ του ελέγχου της φερριτίνης ορού και της πρόγνωσης (Borgna-Pignatti, et al., 2004) (Olivieri, et al., 1994).

Ο έλεγχος της πρωινής **κορτιζόλης ορού**, έδειξε πως το σύνολο του δείγματος είναι εντός των φυσιολογικών επιπέδων που δόθηκαν από το ορμονολογικό εργαστήριο του Γ.Ν.Ν. «Αγ. Παντελεήμων», όπου και πραγματοποιήθηκε η μέτρηση.

Ερμηνεύοντας τα αποτελέσματα αυτά, αρχικά περιμέναμε πως καθώς ένα μεγάλο ποσοστό του δείγματος δήλωσε πως υπάρχει κόπωση, θα είχαμε και χαμηλές τιμές στη μέτρηση της κορτιζόλης ορού, κάτι που δεν συνέβη. Όμως και η μελέτη των Kumari και συν., επιβεβαιώνει πως η έκκριση της κορτιζόλης δεν επηρεάζεται από προϋπάρχουσα κόπωση, ενώ βρέθηκε πως η κορτιζόλη σχετίζεται με μελλοντική εμφάνιση κόπωσης, γεγονός που δηλώνει ότι οι αλλαγές στην έκκριση κορτιζόλης είναι αιτιολογικοί, ή εμφανίζονται νωρίς στη γένεση της κόπωσης (Kumari, Badrick, Chandola, Adam, Stafford, Marmot, et al., 2009).

Επίσης, παρά το γεγονός ότι μεγάλο ποσοστό του παρόντος δείγματος δήλωσε πως βιώνει κόπωση, η κόπωση αυτή βρέθηκε να έχει μεγάλη συσχέτιση με το χρόνο ανάμεσα στις μεταγγίσεις, αφού ήταν πιο έντονη όσο πιο πολύ καιρό είχαν να μεταγγισθούν οι ασθενείς, ενώ κανένας ασθενής δεν μπορούσε να κατηγοριοποιηθεί ότι πάσχει από ΣΧΚ, μιας και η ύπαρξη ενός χρόνιου νοσήματος δεν επιτρέπει τη διάγνωση αυτή.

Τέλος, οι τιμές στην κορτιζόλη ορού του δείγματος σε σχέση με το ερωτηματολόγιο DASS, δεν δείξαν υπερβολικές τιμές στην κλίμακα του άγχους και της κατάθλιψης που θα μπορούσαν να δηλώνουν υποκείμενη ψυχοπαθολογία και άρα χαμηλότερα επίπεδα κορτιζόλης ορού, καθώς έχει βρεθεί πως πολλές νευροψυχιατρικές διαταραχές που σχετίζονται με το άγχος, και κυρίως η διαταραχή μετατραυματικού στρες, το σύνδρομο χρόνιου πόνου και το ΣΧΚ παραδόξως εμφανίζουν κάπως χαμηλά επίπεδα κορτιζόλης στο πλάσμα (Heim, Ehler, & Hellhammer, 2000). Τα επίπεδα αυτά όμως, είναι χαμηλότερα σε εκείνους που το ψυχικό τραύμα έγινε νωρίς μετά τη γέννηση, υποδηλώνοντας ένα βαθμό αναπτυξιακού προγραμματισμού, ίσως τόσο χαμηλότερης κορτιζόλης όσο και ευπάθειας στην ψυχοπαθολογία (Yehuda, & Seckl, 2011), κάτι που δεν συμβαίνει στους συμμετέχοντες

της παρούσας μελέτης, και άρα οι τιμές της κορτιζόλης στην παρούσα μελέτη φαίνεται να είναι οι αναμενόμενες.

Αντίθετο με το αναμενόμενο, είναι και το γεγονός ότι η κορτιζόλη βρέθηκε να έχει θετικά στατιστική συσχέτιση με τις κλίμακες άγχους, στρες και κατάθλιψης, αντί για αρνητική, που έχει βρεθεί σε αρκετές μελέτες με χρόνιους πάσχοντες και κυρίως καρκινοπαθείς (Bower, Ganz, & Aziz, 2005). Έχει επίσης βρεθεί σε άλλη μελέτη, πως ενώ τα καταθλιπτικά συμπτώματα σχετιζόνταν αρνητικά με την κορτιζόλη, αυτή η σχέση άλλαξε από τη στιγμή της διάγνωσης / χειρουργικής επέμβασης στους επόμενους 12 μήνες, αποτέλεσμα που οδήγησε στο συμπέρασμα ότι η κορτιζόλη μπορεί αρχικά να παρέχει ένα ρυθμιστικό αποτέλεσμα κατά της κατάθλιψης κατά τη διάρκεια του στρες της αρχικής διάγνωσης και θεραπείας, αλλά αυτή η σχέση φαίνεται να αλλάζει με την πάροδο του χρόνου (Wu, Yang, Thayer, & Andersen, 2014). Κάτι τέτοιο συμβαίνει και στο δείγμα μας, που ήταν πάσχοντες που αντιμετωπίζουν το νόσημα και τη θεραπεία τους επί σειρά ετών, άρα δεν βρίσκονται σε φάση έντονου στρες, κάτι που έχουν δείξει και προηγούμενες μελέτες σε σχέση με τα επίπεδα του στρες σε πάσχοντες με β θαλασσαιμία (Lyraκος, Drossou-Servou, Vini, Aslani, & Spinaris, 2013).

Αντίθετα, ο έλεγχος της **βιταμίνης D3** (25-hydroxyvitamin D), έδειξε πως ένα μεγάλο ποσοστό από τους ασθενείς που ελέγχθηκαν, είχαν ανεπάρκεια και έλλειψη της βιταμίνης στον οργανισμό τους και μόνο 14,6 % είχε φυσιολογικά επίπεδα. Το γεγονός αυτό σε συνδυασμό με το ότι βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις της βιταμίνης με το βαθμό αιμοσιδήρωσης καρδιάς και ήπατος και την τιμή της φερριτίνης, έρχεται να επιβεβαιώσει τη σχέση της βιταμίνης D3 με την κόπωση, καθώς η ανεπάρκεια βιταμίνης D πέρα από το ότι είναι συχνή (Holick, 2007), έχει συσχετιστεί με κόπωση και άλλα μη ειδικά συμπτώματα συμπεριλαμβανομένης της κεφαλαλγίας, (Knutsen, Brekke, Gjelstad, & Lagerløn, 2010), μυοσκελετικό πόνο και αδυναμία (Bischoff-Ferrari, 2012), αλλά και κατάθλιψη (Kerr, Zava, Piper, Saturn, Frei, & Gombart, 2015).

Έχει επίσης βρεθεί, πως η έλλειψη σε βιταμίνη D είναι πιο συχνή στους ανθρώπους που καλύπτουν το σώμα με μακρυμάνικα ρούχα και εκείνους με ωχρή επιδερμίδα (Holvik, Brunvand, Brustad, & Meyer, 2008), κάτι που θα μπορούσε να συνάδει με το γεγονός ότι συχνά οι πάσχοντες με β θαλασσαιμία φοράνε μακρυμάνικα ρούχα για να καλύπτουν τα σημάδια της φλεβοκέντησης και της αντλίας αποσιδήρωσης και έχουν σε κάποιες περιπτώσεις πιο σκούρα επιδερμίδα λόγω της υπερφόρτωσης σιδήρου.

Η συσχέτιση της βιταμίνης D3 με την κόπωση, έρχεται να επιβεβαιωθεί από τη θετική συσχέτιση που βρέθηκε ανάμεσα στο μέσο όρο της με το μέσο όρο της

αιμοσιδήρωσης του μυοκαρδίου, καθώς η τιμή T2* αποτελεί μια προκλινική αναγνώριση του σιδήρου του μυοκαρδίου. Στρωματοποιεί τον πιθανό καρδιακό κίνδυνο και παρακολουθεί την ανταπόκριση στις τροποποιήσεις στη θεραπεία αποσιδήρωσης, καθιστώντας την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας με μαγνητική τομογραφία, μια εξαιρετικά ακριβής και αναπαραγώγιμη εκτίμηση της κοιλιακής λειτουργίας (Wood, & Noetzli, 2010). Έτσι, τιμές χαμηλές φανερώνουν και μεγαλύτερη αιμοσιδήρωση, κάτι που συσχετίζεται και με αυξημένη κόπωση (Kremastinos, Farmakis, Aessopos, Hahalis, Hamodraka, Tsiapras, & Keren, 2010). Τα αποτελέσματα μας έρχονται να δείξουν, πως η ανεπάρκεια D3 σχετίζονται με την αιμοσιδήρωση καρδιάς και άρα μπορούν να αποτελέσουν και ένα δείκτη αξιολόγησης της κόπωσης στους πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες.

Αναφορικά με τη **θεραπεία αποσιδήρωσης**, το μεγαλύτερο ποσοστό (3/5) φάνηκε ότι λαμβάνει μονοθεραπεία. Από αυτούς το μεγαλύτερο ποσοστό λαμβάνει από του στόματος αγωγή με μορφή χαπιού δεφεριπρόνης (deferiprone (Ferriprox)), ή διάλυμα χηλικού παράγοντα δεφερασιρόξης (deferasirox (Exjade)), ενώ ένα μικρότερο ποσοστό συνεχίζει να λαμβάνει μονοθεραπεία με υποδόρια έγχυση δεφεροξαμίνης (Desferal). Οι υπόλοιποι πάσχοντες, βρίσκονταν σε συνδυαστική θεραπεία υποδόριας έγχυσης δεσφερροξαμίνης (deferoxamine (DFO; Desferal)) και δεφεριπρόνης (deferiprone (Ferriprox)) από το στόμα.

Όσον αφορά τις συσχετίσεις του είδους θεραπείας αποσιδήρωσης με τους εργαστηριακούς δείκτες, παρά το γεγονός της μη ύπαρξης στατιστικά σημαντικής διαφοράς ανάμεσα στα είδη της θεραπείας αποσιδήρωσης, οι μέσοι όροι στις τιμές της φερριτίνης δείχνουν ότι η θεραπεία με δεφερασιρόξη παρουσιάζει χαμηλότερες τιμές στη φερριτίνη σε σχέση με τη θεραπεία με δεφεροξαμίνη, αποτέλεσμα που είναι σύμφωνο με την πιο πρόσφατη μελέτη ανασκόπησης της Cochrane (Bollig, Schell, Rücker, Allert, Motschall, Niemeyer, Bassler, & Meerpohl, 2017). Το γεγονός όμως ότι το εύρος διακύμανσης των τιμών της φερριτίνης είναι αρκετά μεγάλο δεν επιτρέπει την εξαγωγή στατιστικά σημαντικών αποτελεσμάτων. Σε αυτό συμβάλουν επίσης τα αποτελέσματα που αφορούσαν τη μη συμμόρφωση στη θεραπεία, τα οποία και συζητούνται αναλυτικά στη συνέχεια. Το γεγονός δε ότι δεν έχουν καταμετρηθεί οι ημερήσιες δόσεις χορήγησης της θεραπείας αποσιδήρωσης, αλλά και το χρονικό διάστημα από την έναρξη λήψης της παρούσας θεραπείας αποσιδήρωσης που είναι αναγκαία για να οριστεί ποια από τις θεραπείες είναι αποτελεσματική στην μείωση των επιπέδων της φερριτίνης (Bollig, et al., 2017), δεν επιτρέπει την ασφαλή εξαγωγή συμπερασμάτων για την αποτελεσματικότητα

της θεραπείας αποσιδήρωσης, καθώς καθώς κάτι τέτοιο ήταν έξω από τους στόχους της παρούσας μελέτης.

Σε σχέση με τη συσχέτιση της θεραπείας αποσιδήρωσης με τα ερωτηματολόγια της μελέτης, η στατιστική ανάλυση ανέδειξε πως υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην κλίμακα γενικής κόπωσης ανάμεσα στους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεφεριπρόνη οι οποίοι εμφάνισαν τα χαμηλότερα επίπεδα κόπωσης, σε σχέση με όλες τις άλλες θεραπείες αποσιδήρωσης. Αντίστοιχα στην κλίμακα συνολικής κόπωσης οι ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεφεριπρόνη, βρέθηκε να έχουν χαμηλότερα επίπεδα κόπωσης σε σχέση με τους ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία αποσιδήρωσης με δεφερασιρόξη και δεφεροξαμίνη. Καθώς η κόπωση αποτελεί έναν από τους παράγοντες που επιβαρύνουν την ποιότητα της ζωής, τα αποτελέσματα αυτά, έρχονται να επιβεβαιώσουν και για την Ελλάδα τα αποτελέσματα μιας προηγούμενης μελέτης ανασκόπησης που κατέγραψε την κόπωση που προκαλείται από τη θεραπεία αποσιδήρωσης, σαν έναν από τους παράγοντες που επηρεάζουν την ποιότητα της ζωής των ασθενών με θαλασσαιμία (Abetz, Baladi, Jones, & Rofail, 2006). Είναι δε η πρώτη φορά που πραγματοποιείται σύγκριση ανάμεσα στους διαφορετικούς παράγοντες της κόπωσης και το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης.

Το δεύτερο σημαντικό εύρημα σε σχέση με τη θεραπεία αποσιδήρωσης, ήταν τα ποσοστά παράλειψης της θεραπείας αυτής, παρά το γεγονός της συνεχούς ενημέρωσης σε όλους τους πάσχοντες ότι η θεραπεία αποσιδήρωσης είναι σημαντική στις χρόνιες παθήσεις, όπου η μετάγγιση αίματος αποτελεί τη βασική θεραπεία (όπως στη β θαλασσαιμία, στη δρεπανοκυτταρική νόσο και στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα), προκειμένου να αποφευχθούν οι σοβαρές μακροπρόθεσμες κλινικές συνέπειες της υπερφόρτωσης του σιδήρου (Huang, Luini, El-Ali, & Kessaby, 2015).

Το γεγονός αυτό, συνδέεται με τη συμμόρφωση στη θεραπεία και οδηγεί σε υψηλά επίπεδα αιμοσιδήρωσης τόσο στην καρδιά όσο και στο ήπαρ. Σύμφωνα με τις απαντήσεις των ερωτηθέντων, μόνο ένα μικρό ποσοστό φάνηκε να μην παραλείπει ποτέ τη θεραπεία αποσιδήρωσης, ενώ σχεδόν 30% των ερωτηθέντων, παραλείπει τη θεραπεία αποσιδήρωσης τουλάχιστον μία φορά τη βδομάδα και ένα αντίστοιχο ποσοστό μετά από εντολή γιατρού. Η μεταβλητή αυτή φάνηκε να είναι μία από τις στατιστικά σημαντικές ανεξάρτητες μεταβλητές στα μοντέλα πολυπαραγοντικής παλινδρόμησης στους παράγοντες της κόπωσης, ενώ έχει βρεθεί και στο παρελθόν, πως η μη συμμόρφωση στη θεραπεία σχετίζεται με μειωμένη ποιότητα ζωής (Trachtenberg, Vichinsky, Haines, Pakbaz, Mednick, Sobota et al., 2011).

Τα αποτελέσματα αυτά συμφωνούν με μια συστηματική ανασκόπηση, που έγινε πριν μερικά χρόνια για τη διερεύνηση της συμμόρφωσης των ασθενών στη θεραπεία αποσιδήρωσης. Στη μελέτη αυτή είχε βρεθεί, ότι η εκτιμώμενη μέση συμμόρφωση στη θεραπεία κυμάνθηκε από 59 έως 78% για την δεφεροξαμίνη και 79 έως 98% για την δεφεριπρόνη (Delea, et al., 2007). Μια ακόμη ανασκόπηση για τη συμμόρφωση στη δεφεροξαμίνη, διαπίστωσε ότι τα ποσοστά μη τήρησης της θεραπείας αποσιδήρωσης, κυμαίνονταν από 9 έως 66% (Evangeli, Mughal, & Porter, 2010), ενώ και σε μια άλλη μελέτη, το 74% των ασθενών είχαν χάσει τουλάχιστον μία έγχυση τον προηγούμενο μήνα (Thuret, Hacini, Régourié-Bandelier, Gardembas-Pain, Bisot-Locard, Merlat-Guitard, et al, 2009).

Επίσης τα ποσοστά αυτά δείχνουν, ότι παρά το γεγονός ότι η θεραπεία αποσιδήρωσης γίνεται με από του στόματος χορήγηση, δεν έχει φέρει ακόμη τα επιθυμητά αποτελέσματα σε σχέση με τη συμμόρφωση στη θεραπεία αποσιδήρωσης. Η παρατήρηση αυτή είναι σύμφωνη με τις υπόλοιπες διεθνείς μελέτες (Abetz, Baladi, Jones, & Rofail, 2006) και μας οδηγεί στο συμπέρασμα που κατέληξαν ο Porter και οι συνεργάτες του πριν μερικά χρόνια, ότι στις χρόνιες παθήσεις όπως είναι η β θαλασσαιμία, ακόμη και όταν υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία από το στόμα, συνιστάται η υποστήριξη από μια διεπιστημονική ομάδα, συμπεριλαμβανομένου ενός κλινικού ψυχολόγου και ειδικευμένης/ου νοσηλεύτριας/η που να συνεργάζεται με το κέντρο θεραπείας, για να επιτύχουν τα βέλτιστα αποτελέσματα (Porter, Evangeli, & El-Beshlawy, 2011).

Με βάση το γεγονός της μη επαρκούς συμμόρφωσης στη θεραπεία αποσιδήρωσης, αλλά και όσα καταγράφουν οι Borgna-Pignatti και Gamberini (2011) για τη επίδραση της χρόνιας μεταγγισιοθεραπείας, δικαιολογούνται και τα ποσοστά σοβαρού βαθμού αιμοσιδήρωσης ήπατος (11,2%) και καρδιάς (6,5%) σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών.

Σε σχέση με την **αιμοσιδήρωση**, 62,4% του δείγματος βρέθηκε να έχει φυσιολογικό βαθμό αιμοσιδήρωσης ήπατος και το 86,5% βρέθηκε να έχει φυσιολογική αιμοσιδήρωση καρδιάς, γεγονός που επιβεβαιώνει τα θετικά αποτελέσματα της θεραπείας αποσιδήρωσης στην πορεία της νόσου. Δείχνει όμως παράλληλα, πως η υπερφόρτιση σιδήρου στην καρδιά και το ήπαρ συνεχίζουν να αποτελούν σοβαρούς παράγοντες συνοσηρότητας που μπορούν να οδηγήσουν σε απώλεια της ζωής στους πάσχοντες (Voskaridou, et al., 2012), παρά τη σημαντική βελτίωση και την αύξηση του προσδόκιμου επιβίωσης που μπορεί να επιτευχθεί μέσα από την αποτελεσματική θεραπεία αποσιδήρωσης (Ladis et al., 2011).

Αναφορικά τώρα με τα δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος και την επίδραση τους στις μεταβλητές, όσον αφορά το **φύλο**, δεν φαίνεται να επηρεάζει καμία

από τις ποσοτικές μεταβλητές με την εφαρμογή του στατιστικού ελέγχου t τεστ για ανεξάρτητα δείγματα, εκτός από τη Φερριτίνη όπου οι γυναίκες είχαν στατιστικά υψηλότερες τιμές σε σχέση με τους άντρες. Αντίστοιχα, σε σχέση με τη θεραπεία αποσιδήρωσης, στατιστικά σημαντικές διαφορές βρέθηκαν ανάμεσα στα δύο φύλα στην παράληψη της θεραπείας αποσιδήρωσης, με τους άντρες να παραλείπουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα τη θεραπεία αποσιδήρωσης τους σε σχέση με τις γυναίκες.

Αντίθετα στις κατηγορικές μεταβλητές, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ύπαρξη κόπωσης, με μεγαλύτερο ποσοστό γυναικών να δηλώνουν πως έχουν κόπωση σε σχέση με τους άντρες. Τα αποτελέσματα αυτά σε σχέση με το φύλο, ήταν αναμενόμενα καθώς και σε άλλες μελέτες φαίνεται ότι το φύλο επηρεάζει τους παράγοντες που επιδρούν στην ποιότητα ζωής των πασχόντων με αιμοσφαιρινοπάθειες (Sobota, Yamashita, Xu, Trachtenberg, Kohlbry, Kleinert, et al., 2011), ενώ υψηλότερα ποσοστά κόπωσης στις γυναίκες έχουν βρεθεί και σε άλλη μελέτη σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες (Dampier et al., 2016),

Αναφορικά με τον **τόπο διαμονής**, βρέθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στα επίπεδα της συνολικής κόπωσης, της σωματικής κόπωσης, της μειωμένης δραστηριότητας και της πνευματικής κόπωσης, ανάμεσα στους ερωτηθέντες που διαμένουν Αθήνα και αυτούς που διαμένουν επαρχία, με τους πρώτους να έχουν υψηλότερες τιμές και στις τέσσερις κλίμακες μέτρησης της κόπωσης ($p < 0.05$) φάνηκε δε πως στατιστικά σημαντικές διαφορές υπάρχουν στην τιμή της φερριτίνης ορού, όπου τα άτομα που διαμένουν στην Αθήνα έχουν στατιστικά υψηλότερες τιμές στην εξέταση από ότι τα άτομα που διαμένουν στην επαρχία.

Αναφορικά με την **οικογενειακή κατάσταση**, στον έλεγχο για την επίδραση της οικογενειακής κατάστασης στις μεταβλητές της μελέτης, βρέθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στην ύπαρξη ή μη κόπωσης, με τους παντρεμένους να έχουν στατιστικά σημαντικότερα επίπεδα κόπωσης σε σχέση με τους ελεύθερους. Στην κλίμακα γενικής κόπωσης, μετά από τον έλεγχο Bonferroni, βρέθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στα άτομα που δεν είχαν παντρευτεί, με τα άτομα που ήταν παντρεμένα. Αντίστοιχα στην κλίμακα κατάθλιψης, βρέθηκε στατιστική διαφορά στους μέσους όρους ανάμεσα στα άτομα που δηλώναν πως είχαν χάσει τον ή τη σύντροφο τους (Χήρος/α), με όλες τις αντίστοιχες κατηγορίες οικογενειακής κατάστασης με τους χήρους να έχουν στατιστικά υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης από τους, παντρεμένους και τους διαζευγμένους. Ακόμη, βρέθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους ελεύθερους/ες, που

είχαν στατιστικά μικρότερο μέσο όρο στην τιμή της αιμοσφαιρίνης πριν την μετάγγιση από τους χήρους/ες.

Τέλος, περνώντας στη επίδραση της **εκπαίδευσης** στις υπόλοιπες μεταβλητές της μελέτης, δεν φάνηκε να επηρεάζει στατιστικά σημαντικά καμία από τις ποσοτικές και κατηγορικές μεταβλητές του δείγματος, εκτός από την κορτιζόλη. Αυτό που φαίνεται όμως από την ανάλυση, είναι ότι όσο υψηλότερο είναι το επίπεδο εκπαίδευσης, τόσο μικρότερη είναι η επίδραση των μεταβλητών άγχους, στρες και κατάθλιψης στους πάσχοντες, και τόσο υψηλότερη είναι η τιμή της τωρινής κατάστασης υγείας με το μέσο όρο της να είναι στο 78, σε σχέση με το 64 που είναι στους απόφοιτους δημοτικού. Το γεγονός αυτό, ήταν αναμενόμενο καθώς οι συναισθηματικοί παράγοντες αποτελούν ένα από τα βασικά χαρακτηριστικά της ποιότητας ζωής και είναι λογικό να την επηρεάζουν (Moriarty, Zack, & Kobau, 2003).

Αναφορικά με την κορτιζόλη, βρέθηκε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά στους μέσους όρους της, ανάμεσα στους απόφοιτους γυμνασίου και τους απόφοιτους μεταπτυχιακής εκπαίδευσης, αλλά καθώς όλες οι τιμές ήταν εντός των φυσιολογικών ορίων δεν μπορούν να αξιολογηθούν ως αξιοσημείωτες.

Μία ακόμη παράμετρος που μετρήθηκε, ήταν η **ποιότητα της υγείας** όπως την αξιολογούν οι ίδιοι οι πάσχοντες, παράμετρος που αφορά την ποιότητα ζωής. Η μέτρηση αυτή κρίθηκε απαραίτητη στα πλαίσια της παρούσας μελέτης, αφού σύμφωνα με τις μέχρι τώρα δημοσιευμένες μελέτες για την κόπωση στις αιμοσφαιρινοπάθειες, η κόπωση αποτελεί ένα παράγοντα που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των πασχόντων. Έτσι, για την μέτρηση της ποιότητας ζωής, χρησιμοποιήθηκε η οπτική αναλογική κλίμακα (VAS) του θερμόμετρου υγείας του EuroQol 5D. Η κλίμακα αυτή αποτελεί μια άμεση μέθοδο μέτρησης της παρούσας κατάστασης υγείας, καθώς είναι απλή και λιγότερο απαιτητική από άλλες άμεσες μεθόδους μέτρησης σε χρόνο και δεν μεγάλωνε το μέγεθος της συστυχίας των ερωτηματολογίων που κλήθηκαν να συμπληρώσουν οι πάσχοντες μειώνοντας και τα ποσοστά άρνησης συμμετοχής στη μελέτη (Rascati, 2009).

Αξιολογώντας τη μεταβλητή αυτή, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους μέσους όρους του θερμόμετρου υγείας ανάμεσα στους πάσχοντες που βίωναν κόπωση καθημερινά και συχνά μέσα στη βδομάδα, οι οποίοι είχαν και το χαμηλότερο μέσο όρο στο θερμόμετρο υγείας, με όσους βίωναν κόπωση 1 με 2 φορές τη βδομάδα και σε όσους λίγες φορές το μήνα. Επίσης, σε σχέση με τον τελευταίο μήνα βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στους μέσους όρους της κλίμακας ανάμεσα στους πάσχοντες που βίωσαν κόπωση καθημερινά και τις περισσότερες μέρες του μήνα, σε σχέση με όσους δεν βίωσαν καμία

μέρα κόπωση, οι οποίοι είχαν και το υψηλότερο μέσο όρο στο θερμόμετρο υγείας. Αντίστοιχη διαφορά, βρέθηκε και ανάμεσα σε όσους βίωσαν κόπωση τις περισσότερες μέρες του τελευταίου μήνα σε σχέση με όσους βίωσαν είτε σπάνια, είτε τις λιγότερες από τις μισές μέρες του μήνα κόπωση.

Τα αποτελέσματα αυτά φανερώνουν, ότι όσο πιο συχνό ήταν το φαινόμενο της κόπωσης, τόσο χειρότερα αξιολογούσαν οι πάσχοντες την κατάσταση της υγείας τους και άρα την ποιότητα της ζωής τους. Επίσης, δίνουν ένα νέο δεδομένο, ότι η κόπωση πρέπει να αξιολογείται στην μέτρηση της HRQOL, μαζί με τους υπόλοιπους κλινικούς παράγοντες που έχει βρεθεί ότι επιδρούν αρνητικά σε αυτήν (Moriarty, Zack, & Kobau, 2003).

Αξίζει να σημειωθεί, πως οι περισσότερες έως τώρα μελέτες για την σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής, αφορούσαν την επίδραση της θεραπείας αποσιδήρωσης και επικεντρώνονται στα παιδιά, ενώ οι μελέτες για ενήλικες είναι σχετικά μικρές και περιλαμβάνουν ασθενείς που δεν είχαν θαλασσαιμία (Payne, Desrosiers, Caro, Baladi, Lordan, Proskorovsky, et al., 2007) (Payne, Rofail, Baladi, Viala, Abetz, Desrosiers, et al., 2008). Έτσι, ενώ έχει περιγραφεί χαμηλότερη HRQOL σε ασθενείς με θαλασσαιμία (Moriarty, Zack, & Kobau, 2003)(Τσιρώνη, 2010), δεν είναι γνωστό ποιοι κλινικοί παράγοντες έχουν σημαντική επίδραση στην HRQOL, ούτε έχουν υπάρξει προηγούμενες μελέτες οι οποίες να αφορούν την επίδραση της κόπωσης σε αυτήν, σε πάσχοντες με β θαλασσαιμία, πέρα από μια μελέτη που αφορούσε τη δημιουργία ενός ειδικού ερωτηματολογίου για τη μέτρηση της ποιότητας ζωής στη β θαλασσαιμία, όπου η κόπωση καταγράφηκε ως ένας από τους παράγοντες που επιδρά στην ποιότητα ζωής των πασχόντων (Lyraeos et al. 2012).

Η παρούσα μελέτη, έρχεται να επιβεβαιώσει τη σημαντική επίδραση που έχει η κόπωση μαζί με του υπόλοιπους κλινικούς παράγοντες στην ποιότητα της ζωής των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες, αφού μέσα από την ανάλυση των αποτελεσμάτων, φάνηκε πως και η φερριτίνη ορού που αποτελεί κλινικό δείκτη, βρέθηκε να έχει αρνητική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την τωρινή κατάσταση της υγείας όπως την αξιολογούσαν οι ίδιοι οι πάσχοντες με το θερμόμετρο υγείας, ενώ στατιστικά σημαντική συσχέτιση, βρέθηκε ανάμεσα στην τωρινή κατάσταση της υγείας με την τιμή αιμοσιδήρωσης του ήπατος και την τιμή αιμοσιδήρωσης της καρδιάς που αποτελούν σημαντικούς κλινικούς δείκτες που δείχνουν την ύπαρξη συνοσηρότητας στους πάσχοντες, αποτελέσματα παρόμοια με την μελέτη των Sobota και συν. (Sobota, et al., 2011).

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης,- έρχονται να επιβεβαιώσουν τα αποτελέσματα των μελετών σε πάσχοντες με δρεπανοκυτταρική νόσο, που έχουν

καταγράψει ότι η υψηλότερη κόπωση συνδέεται με χαμηλότερη ποιότητα ζωής (Ameringer et al., 2014)(Paperindo et al., 2014).

Περνώντας στην καταγραφή και **ερμηνεία της κόπωσης ως διμεταβλητή**, ελέγχοντας αν οι ασθενείς είχαν κόπωση πριν τη μέρα της μετάγγισης το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων (77,7%) δήλωσε πως έχει κόπωση κατά την έναρξη της συνέντευξης. Σε σχέση με τη συχνότητα με την οποία οι συμμετέχοντες βίωναν κόπωση, από τους 247 πάσχοντες που απάντησαν στην ερώτηση, 7,3% δήλωσε πως η κόπωση αποτελεί ένα καθημερινό σύμπτωμα, 23,1% ότι βιώνει κόπωση συχνά κατά τη διάρκεια της εβδομάδας, 20,6% δήλωσαν πως έχουν κόπωση μία με δύο μέρες τη βδομάδα και σχεδόν οι μισοί (48,2%) δήλωσαν πως έχουν κόπωση λίγες φορές το μήνα, ποσοστό που επιβεβαιώνει και την αρχική υπόθεση της παρούσας μελέτης.

Στην ερώτηση, ποια νομίζεται πως είναι η αιτία της κόπωσης, από τα 218 άτομα που απάντησαν, το μεγαλύτερο ποσοστό των συμμετεχόντων (41,7%) απάντησε πως είναι οι καθημερινές δραστηριότητες, μόλις 8,3% ότι η κόπωση προέρχεται από την εργασία τους, ενώ 12,4% δήλωσαν πως η κόπωση προκαλείται από την συναισθηματική τους κατάσταση και κυρίως την ύπαρξη καταθλιπτικής διάθεσης ποσοστό που μπορεί να χαρακτηριστεί μικρό για να υποστηρίξει την υπόθεση ότι η κόπωση μπορεί να ερμηνευτεί ως ένα χαρακτηριστικό της ψυχολογικής κατάστασης του πάσχοντα. Αυτό φάνηκε και στη συνέχεια από τα μοντέλα πολλαπλής ανάλυσης παλινδρόμησης, στα οποία καμία από τις συναισθηματικές μεταβλητές άγχους, στρες και κατάθλιψης παρά την αρχική τους συσχέτιση με το δείκτη Spearman του R δεν μπόρεσαν να ερμηνεύσουν στατιστικά σημαντικό ποσοστό της διακύμανσης των παραγόντων της κόπωσης. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως ένα σημαντικό ποσοστό (17,9%) του δείγματος, συνέδεσε την κόπωση του με την μετάγγιση και συγκεκριμένα με την χαμηλή αιμοσφαιρίνη που έχουν πριν τη μετάγγιση. Το γεγονός αυτό βέβαια, ήταν αναμενόμενο καθώς μέσα από τη βιβλιογραφία έχει συνδεθεί η αναιμία με την κόπωση (Turkoski, 2003).

Ο έλεγχος της σχέσης, ανάμεσα στην **κόπωση ως πολυμεταβλητή** με τη χρήση του ερωτηματολογίου MFI, με τις υπόλοιπες μεταβλητές που μετρήθηκαν, πραγματοποιήθηκε τόσο με έλεγχο συσχετίσεων με το δείκτη Spearman R και Pearson R, όσο και με την εφαρμογή του t test για ανεξάρτητα δείγματα και της ανάλυσης διακύμανσης κατά ένα παράγοντα.

Από τον έλεγχο συσχετίσεων με το δείκτη Spearman R και Pearson R, φάνηκε πως η συνολική κόπωση παρουσιάζει υψηλές συσχετίσεις με όλες τις κατηγορίες της, και μάλιστα σε κάποιες μεγαλύτερες από 0,700, γεγονός που μας οδηγεί στην αφαίρεση από τα τελικά

μοντέλα της πολλαπλής ανάλυσης παλινδρόμησης της συνολικής κλίμακας. Επίσης όλες οι κατηγορίες της κόπωσης, φάνηκε να σχετίζονται μεταξύ τους στατιστικά σημαντικά αλλά όχι σε τόσο υψηλά επίπεδα που να δείχνουν πως μετρούν τον ίδιο παράγοντα η κάθε μία, γεγονός που υποστηρίζει την ύπαρξη διαφορετικών παραγόντων που επηρεάζουν την κόπωση.

Από τις υπόλοιπες εργαστηριακές μετρήσεις, βρέθηκε μόνο μία μικρή θετική συσχέτιση της μέσης τιμής του αιματοκρίτη με την πνευματική κόπωση. Η τωρινή κατάσταση υγείας όπως ήταν αναμενόμενο, είχε αρνητική και στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την συνολική, τη γενική και σωματική κόπωση καθώς και τη μειωμένη δραστηριότητα. Το στρες, είχε θετικά στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τη γενική κόπωση, ενώ η κατάθλιψη βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά με τη σωματική κόπωση. Τα αποτελέσματα αυτά, έρχονται να επιβεβαιώσουν τη ανάγκη της μέτρησης της κόπωσης ως ενός από τους παράγοντες που επηρεάζουν την HRQOL, όπως είχαν πει και οι Λυράκος και συν. στην δημιουργία του STQOLI του ειδικού ερωτηματολογίου για την μέτρηση της ποιότητας ζωής στις αιμοσφαιρινοπάθειες (2012).

Η τιμή της αιμοσφαιρίνης, είχε αρνητικά και στατιστικά σημαντική συσχέτιση με τις ημέρες ανάμεσα στις μεταγγίσεις, κάτι που φανερώνει πως όσο περισσότερο καθυστερεί η μετάγγιση τόσο μικρότερα είναι τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, αποτέλεσμα όμως αναμενόμενο. Η τιμή της φερριτίνης, είχε αρνητική συσχέτιση τόσο με την τιμή αιμοσιδήρωσης ήπατος όσο και με την τιμή αιμοσιδήρωσης της καρδιάς, αλλά και με την τιμή της βιταμίνης D3 και την ηλικία των ασθενών, αποτέλεσμα που ερμηνεύεται από το γεγονός ότι όσο μεγαλύτεροι είναι η ηλικία των πασχόντων τόσο πιο νωρίς είχε ξεκινήσει η μεταγγισιοθεραπεία αλλά και η θεραπεία αποσιδήρωσης με αποτέλεσμα την καλύτερη κλινική εικόνα όπως περιγράφουν οι Sobota και συν. (2011).

Οι τιμές αιμοσιδήρωσης ήπατος και καρδιάς, εμφάνισαν θετική συσχέτιση μεταξύ τους, ενώ η τιμή της αιμοσιδήρωσης ήπατος είχε επίσης αρνητική συσχέτιση με τις μέρες μεταξύ των μεταγγίσεων. Η κορτιζόλη ορού, δεν βρέθηκε να έχει συσχέτιση με καμία από τις υπόλοιπες εργαστηριακές εξετάσεις τους δείγματος. Από τις ποσοτικές μεταβλητές, η ηλικία εμφάνισε αρνητική συσχέτιση με την τιμή της φερριτίνης, ενώ είχε θετική συσχέτιση με την τιμή αιμοσιδήρωσης ήπατος, τον αριθμό τέκνων και το διάστημα ανάμεσα στις μεταγγίσεις.

Σε σχέση με την τιμή της αιμοσφαιρίνης, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές αν και μικρές, ανάμεσα στα άτομα που δεν είχαν καθόλου ή είχαν για διάστημα λιγότερο από μία βδομάδα πριν τη μετάγγιση αίσθημα κόπωσης, σε σχέση με όσους είχαν κόπωση

για διάστημα μεταξύ των 2 εβδομάδων και ενός μήνα πριν τη μετάγγιση, πάσχοντες που είχαν και το χαμηλότερο μέσο όρο στην τιμή της αιμοσφαιρίνης, ενώ όσοι βίωσαν κόπωση για διάστημα από δύο εβδομάδες ως ένα μήνα πριν τη μετάγγιση, μεταγγίζονταν πιο αραιά από όσους βίωσαν κόπωση είτε για διάστημα λιγότερο από μία εβδομάδα, είτε για διάστημα μίας με δύο εβδομάδες πριν τη μετάγγιση. Τα αποτελέσματα αυτά επιβεβαιώνουν όσα οι ίδιοι οι πάσχοντες έλεγαν στην ερευνήτρια κατά τη διάρκεια της συνέντευξης, ότι όσο πιο πολύ αργούν να μεταγγισθούν και όσο χαμηλότερη είναι η αιμοσφαιρίνη, τόσο μεγαλύτερη είναι και η κόπωση τους, ενώ ταυτόχρονα τα αποτελέσματα αυτά είναι σύμφωνα με τις υπόλοιπες μελέτες που δείχνουν ότι η αναιμία οδηγεί σε κόπωση (Beatrice, 2003a; 2003b). Τα αποτελέσματα αυτά, είναι παρόμοια με μια άλλη μελέτη σε πάσχοντες με δρεπανοκυτταρική αναιμία, όπου και εκεί η αιμοσφαιρίνη βρέθηκε να σχετίζεται με τα ερωτηματολόγια που μετρούν την κόπωση (Ameringer et al., 2014), ενώ διαφέρουν από τα αποτελέσματα της μελέτης του Dampier και συν. (2010) σε πάσχοντες με SS ή Sβ0 θαλασσαιμία, όπου δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση ανάμεσα στην κόπωση και την αιμοσφαιρίνη. Η διαφορά ανάμεσα στις μελέτες αυτές με την παρούσα μελέτη, μπορεί να ερμηνευτεί από το γεγονός ότι σε κάθε μελέτη είχαν χρησιμοποιηθεί διαφορετικά ερωτηματολόγια για την αξιολόγηση της κόπωσης με αποτέλεσμα να έχουν μετρηθεί διαφορετικές παράμετροι της κόπωσης, κάτι που δείχνει και την ανάγκη για την περαιτέρω διερεύνηση των παραμέτρων που επηρεάζουν την κόπωση στις αιμοσφαιρινοπάθειες.

Περνώντας στην **ερμηνεία των μεταβλητών άγχους, στρες και κατάθλιψης**, τα αποτελέσματα έδειξαν πως οι μεταβλητές άγχους, στρες και κατάθλιψης έχουν μεταξύ τους στατιστικά σημαντικές συσχετίσεις, όπως αναμενόταν, και αρνητικά στατιστικές συσχετίσεις με την τωρινή κατάσταση υγείας. Επίσης βρέθηκε πως υπήρχαν στατιστικά σημαντικές διαφορές, ανάμεσα στους πάσχοντες που βίωναν κόπωση λίγες φορές το μήνα, στην κλίμακα άγχους και κατάθλιψης σε σχέση με αυτούς που βίωναν κόπωση καθημερινά και συχνά στη εβδομάδα, ενώ στο στρες εκτός τις διαφορές στις δύο παραπάνω ομάδες, βρέθηκε και διαφορά ανάμεσα στα άτομα που βίωναν κόπωση καθημερινά σε σχέση με όσους βίωναν κόπωση 1 με 2 μέρες μέσα στη εβδομάδα.

Διαφορές όμως βρέθηκαν και ανάμεσα σε σχεδόν όλες τις κατηγορίες της εμφάνισης κόπωσης κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα σε σχέση με τη συναισθηματική κατάσταση. Συγκεκριμένα στην κλίμακα άγχους, όσοι δεν βίωσαν καμία μέρα κόπωση είχαν πολύ λιγότερο άγχος από όσους βίωναν καθημερινά ή τις περισσότερες μέρες κόπωση. Όσοι βίωναν καθημερινά, ή τις περισσότερες μέρες του τελευταίου μήνα κόπωση, είχαν υψηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα άγχους του DASS, από τα άτομα που βίωσαν σπάνια

κόπωση, αλλά και τα άτομα που βίωσαν κόπωση τις περισσότερες μέρες βρέθηκε να έχουν στατιστικά υψηλότερο μέσο όρο από όσους είχαν κόπωση λιγότερες από τις μισές μέρες του τελευταίου μήνα. Στο στρες αντίστοιχα, οι πάσχοντες που δεν βίωσαν ποτέ κόπωση είχαν στατιστικά χαμηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα DASS από όσους βίωσαν κόπωση καθημερινά τις περισσότερες μέρες του μήνα και λιγότερες από τις μισές μέρες του τελευταίου μήνα. Επιπλέον τα άτομα που βίωσαν καθημερινά κόπωση, είχαν στατιστικά υψηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα στρες σε σχέση με όσους βίωσαν σπάνια και λιγότερο από τις μισές μέρες κόπωση. Παρόμοια εικόνα βρέθηκε και στην κλίμακα κατάθλιψης, με τους πάσχοντες που δεν είχαν καμία μέρα κόπωση να έχουν στατιστικά χαμηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα σε σχέση με όσους βίωσαν κόπωση καθημερινά και τις περισσότερες ημέρες του μήνα.

Αντίθετα τα άτομα που βίωσαν καθημερινά κόπωση, είχαν στατιστικά υψηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα κατάθλιψης από όσους βίωσαν σπάνια και λιγότερο από τις μισές μέρες κόπωση, όπως και τα άτομα που είχαν κόπωση τις περισσότερες ημέρες του τελευταίου μήνα είχαν στατιστικά υψηλότερο μέσο όρο στην κλίμακα κατάθλιψης από όσους σπάνια βίωσαν κόπωση. Τα αποτελέσματα αυτά, έρχονται να επιβεβαιώσουν την επίδραση της συναισθηματικής κατάστασης στην εκδήλωση κεντρικής κόπωσης και να τονίσουν την ανάγκη χρήσης ψυχομετρικών εργαλείων για την αξιολόγηση τόσο της κόπωσης όσο και των συναισθηματικών παραμέτρων του στρες, του άγχους και της κατάθλιψης όπως έχουν βρει και σε προηγούμενες μελέτες (Mednick, Yu, Trachtenberg, Xu, Kleinert, Giardina, et al., 2010).

Τα αποτελέσματα αυτά ήταν αναμενόμενα, καθώς, έχει βρεθεί σε αρκετές μελέτες, πως η κόπωση αποτελεί ένα από τα πιο κοινά σωματικά συμπτώματα που σχετίζονται με την κατάθλιψη (Wijeratne, Hickie, & Brodaty, 2007)(Leone, Huibers, Knottnerus, & Kant, 2007)(Nijrolder, van der Windt, & van der Horst, 2008) , ενώ ήδη από τα πρώτα χρόνια της μελέτης της κόπωσης, διάφορες ψυχολογικές καταστάσεις που δεν αντιμετωπίζονται συνήθως κλινικά, όπως είναι το άγχος, είχαν σχετιστεί με αυξημένα επίπεδα κόπωσης (Kroenke & Price, 1993), γεγονός που φάνηκε και από την παρούσα μελέτη.

Περνώντας στην **σύγκριση των μέσων όρων των κλιμάκων της κόπωσης** (γενική κόπωση, σωματική κόπωση, μειωμένη δραστηριότητα, μειωμένη κινητοποίηση, πνευματική κόπωση), ανάμεσα σε πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες και τον υγιή πληθυσμό, για την επίτευξη του στόχου αυτού πραγματοποιήθηκε λήψη τυχαίου δείγματος από 219 ενήλικες ηλικίας 17 έως 67 ετών (ΜΟ=20 ΤΑ=11,4). Το δείγμα ήταν ενήλικες που εργάζονταν στο νοσοκομείο Νίκαιας και στους οποίους χορηγήθηκε το ερωτηματολόγιο MFI για τους

σκοπούς της παρούσας διατριβής. Τα αποτελέσματα της σύγκρισης των δύο πληθυσμών, έδειξαν όπως ήταν αναμενόμενο, σύμφωνα με τις υποθέσεις της παρούσας διατριβής, πως υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους πάσχοντες με αιμοσφαιρινοπάθειες και στο γενικό πληθυσμό στις περισσότερες κατηγορίες κόπωσης, εκτός από την γενική κόπωση και την πνευματική κόπωση, όπου και εκεί ο μέσος όρος για τους πάσχοντες φανερώνει υψηλότερη κόπωση σε σχέση με το υγιές δείγμα, αλλά δεν κατάφερε να είναι στατιστικά σημαντική η διαφορά.

Περνώντας στον τελικό στόχο της παρούσας διατριβής, που ήταν η διερεύνηση των **παραγόντων που ερμηνεύουν τη διακύμανση της κόπωσης** μέσα από το βιοψυχοκοινωνικό μοντέλο για την υγεία, η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη **συνολική κόπωση**, έδειξε πως 23% της διακύμανσης της μεταβλητής ερμηνεύεται από την τωρινή κατάσταση υγείας όπως αυτή μετρήθηκε με το θερμόμετρο υγείας του EQ-5D, την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση σε διάστημα μικρότερο της τελευταίας βδομάδας και την παράλειψη της θεραπείας αποσιδήρωσης για μεγάλα χρονικά διαστήματα μετά από εντολή ιατρού.

Στη **γενική κόπωση**, 18% της διακύμανσης της ερμηνεύεται από την τωρινή κατάσταση υγείας, όπως αυτή μετρήθηκε με το θερμόμετρο υγείας του EQ-5D, τη λήψη υποδόριας θεραπείας αποσιδήρωσης και την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση σε διάστημα από δύο βδομάδες έως και 1 μήνα.

Η ανάλυση παλινδρόμησης για τη **σωματική κόπωση**, έδειξε ότι 26% της διακύμανσης της ερμηνεύεται από την τωρινή κατάσταση υγείας όπως αυτή μετρήθηκε με το θερμόμετρο υγείας του EQ-5D, την ύπαρξη κόπωσης για διάστημα από 15 μέρες έως και ένα μήνα πριν τη μετάγγιση, τη λήψη συνδυαστικής θεραπείας αποσιδήρωσης, και την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση σε διάστημα μικρότερο της βδομάδας. Η σημαντική διαφοροποίηση πρέπει να γίνει στο ότι οι δύο κατηγορίες κόπωσης έχουν αντίθετη συσχέτιση με την ύπαρξη κόπωσης, την τελευταία βδομάδα να έχει τη θετική συσχέτιση με την εξαρτημένη μεταβλητή της σωματικής κόπωσης που σημαίνει ότι όσο πιο πρόσφατη η αίσθηση της κόπωσης στους πάσχοντες τόσο μεγαλύτερο και το επίπεδο της σωματικής κόπωσης που εμφανίζουν.

Ο έλεγχος για τη **μειωμένη δραστηριότητα**, κατέληξε ότι σχεδόν 24% της διακύμανσης της μειωμένης δραστηριότητας ερμηνεύεται από την ύπαρξη κόπωσης κατά τη διάρκεια των τελευταίων ημερών της βδομάδας πριν τη μετάγγιση, το φύλο και συγκεκριμένα το να είναι ο πάσχων άνδρας και την παράλειψη της θεραπείας αποσιδήρωσης για μεγάλα χρονικά διαστήματα μετά από εντολή ιατρού.

Παρόμοια με τη μειωμένη δραστηριότητα και η **μειωμένη κινητοποίηση**, βρέθηκε να σχετίζεται με την παράλειψη της θεραπείας αποσιδήρωσης για μεγάλα χρονικά διαστήματα μετά από εντολή ιατρού, αλλά στο μοντέλο αυτό φάνηκε να συμβάλει εξίσου σημαντικά και η ύπαρξη κόπωσης που οφείλεται στην εργασία που πάσχοντα. Το αποτέλεσμα αυτό ήταν αναμενόμενο, μιας και η μειωμένη κινητοποίηση έχει να κάνει με αδυναμία του πάσχοντα να κάνει πράγματα που συνήθιζε να κάνει πιο πριν και η εργασία αποτελεί έναν επιβαρυντικό παράγοντα όταν συνυπάρχει κόπωση. Το αποτέλεσμα αυτό συμφωνεί με τα αποτελέσματα που έχουν βρεθεί σε άλλα χρόνια νοσήματα που δείχνουν ότι όταν υπάρχει κόπωση λόγω εργασίας, τα άτομα σκοράρουν υψηλά σε αντίστοιχες κλίμακες κόπωσης (Weijman et al., 2004).

Τέλος, η πολυπαραγοντική ανάλυση παλινδρόμησης με εξαρτημένη μεταβλητή τη **πνευματική κόπωση**, έδειξε ότι το 29% της διακύμανσης της εξαρτάται από την ύπαρξη κόπωσης πριν τη μετάγγιση σε διάστημα μικρότερο της βδομάδας και με την τωρινή κατάσταση υγείας όπως αυτή μετρήθηκε με το θερμόμετρο υγείας του EQ-5D.

Συμπερασματικά, όπως φαίνεται από όλα τα μοντέλα, η κατάσταση της υγείας που αφορά τη σωματική υγεία με τις επιπλοκές που αυτή έχει στα άτομα με αιμοσφαιρινοπάθειες, αποτελεί τον κύριο παράγοντα που επηρεάζει τη νόσο. Η παράλειψη της θεραπείας αποσιδήρωσης είναι ο δεύτερος παράγοντας που όπως είδαμε παραπάνω συνδέεται με επιβάρυνση στην αιμοσιδήρωση ήπατος και νεφρού και μεγαλύτερες τιμές φερριτίνης ορού άρα και μειωμένη συμμόρφωση στη θεραπεία. Η λήψη υποδόριας θεραπείας είναι ένας ακόμη παράγοντας που συμβάλει στην κόπωση, κάτι που όμως ήταν αναμενόμενο σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία και την προσπάθεια που γίνεται παγκοσμίως για την αντικατάσταση της με σκευάσματα που χορηγούνται από το στόμα, ώστε να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής των πασχόντων (Porter et al., 2011)(Tools & Therapy, 2013)(Lyraeos et al., 2012).

Επίσης, κρατώντας το γεγονός ότι η κόπωση είναι ένας παράγοντας που επηρεάζει την ποιότητα της υγείας των ατόμων και σχετίζεται με τη γενική υγεία σε μεγάλο βαθμό, η επίδραση της θεραπείας αποσιδήρωσης στην ανάλυση παλινδρόμησης στη μεταβλητή της συνολικής κόπωσης, έρχεται να υποστηρίξει τα αποτελέσματα άλλων μελετών που βρήκαν ότι οι διαφορετικοί τύποι χηλικής θεραπείας έχουν σημαντική επίδραση στην αυτοαξιολόγηση της υγείας, με τους πάσχοντες που λαμβάνουν από του στόματος θεραπεία αποσιδήρωσης να έχουν καλύτερη κατάσταση υγείας συνολικά (Seyedifar, Dorkoosh, Hamidieh, Naderi, Karami, Karimi, et al., 2016)(Karnon, Tolley, Oyee, Jewitt,

Ossa& Akehurst, 2008) (Osborne, De Abreu Lourenço, Dalton, Houltram, Dowton, Joshua, et al., 2007) (Goulas, Kourakli-Symeonidis, & Camoutsis, 2012).

Τέλος, πέρα από την ποιότητα της ζωής, η κόπωση έχει επίσης βρεθεί να σχετίζεται με το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης και συγκεκριμένα με την υποδόρια θεραπεία, όπως και στην παρούσα μελέτη, αφού σύμφωνα με προηγούμενες μελέτες, οι ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με DFO ήταν πιο πιθανό να υποφέρουν από κατάθλιψη, κόπωση, δύσπνοια, και μειωμένη σωματική λειτουργικότητα (Abetz, Baladi, Jones, & Rofail, 2006) (Pakbaz, Treadwell, Yamashita, Quirolo, Foote, Quill, et al., 2005).

6.1. Περιορισμοί της παρούσας μελέτης

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε ένα σταθμισμένο ερωτηματολόγιο εκτίμησης της κόπωσης σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα Ελλήνων πασχόντων από αιμοσφαιρινοπάθειες. Το αρχικό μέγεθος του δείγματος και το ποσοστό συμμετοχής, καθώς και η κατανομή των δημογραφικών χαρακτηριστικών, επιβεβαιώνει την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος και συνηγορεί υπέρ της εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων. Επιπλέον, πρέπει να επισημάνουμε ότι ο τρόπος διανομής των ερωτηματολογίων μέσω του Μονάδων Μεσογειακής αναιμίας και όχι μέσω των συλλόγων πασχόντων, επέτρεψε την προσέγγιση ενός αρκετά μεγάλου δείγματος ασθενών, που μεταγγίζονται και μπορούσαν να ελεγχθούν με λήψη εργαστηριακών εξετάσεων για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης.

Έναν από τις περιορισμούς όμως της μελέτης, αποτελεί το γεγονός ότι ενώ το δείγμα είναι ικανοποιητικό και αντιπροσωπευτικό για τους πάσχοντες με ομόζυγο β μεσογειακή αναιμία, μιας και αποτελούν το 10% σε σχέση με το Ελληνικό μητρώο καταγεγραμμένων ασθενών (Voscaridou, et al., 2012) και το 2% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό της Ελλάδος (11,000,000), δεν είναι όμως αντιπροσωπευτικό για τους πάσχοντες με ενδιάμεσο μεσογειακή αναιμία και μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία αφού αποτελούν το 7 και 3% του παρόντος δείγματος, ενώ το μητρώο αιμοσφαιρινοπαθειών δίνει ποσοστό 21% για τους πάσχοντες με TI και HH που μεταγγίζονται και ποσοστό 19,4% για τους πάσχοντες με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (Hb S/β) (Voscaridou, et al., 2012) κάτι που οδηγεί στην αδυναμία σύγκρισης ανάμεσα στους τρεις διαφορετικούς πληθυσμούς. Εντούτοις τα αποτελέσματα είναι έγκυρα για τον πληθυσμό με β θαλασσαιμία κάτι που όμως ήταν και στους αρχικούς στόχους της παρούσας διατριβής αφού αυτός είναι και ο πληθυσμός που δεν έχει μελετηθεί καθόλου στη διεθνή βιβλιογραφία.

Ο βασικός περιορισμός αυτής της μελέτης, είναι ότι είναι διατομεακή και επομένως δεν μπορούμε να προσδιορίσουμε τους βασικούς υποκείμενους μηχανισμούς για την παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ των εργαστηριακών εξετάσεων που μετρήθηκαν στο ένα από τα δύο νοσοκομεία της Αθήνας και της σωματικής λειτουργικότητας στο σύνολο του δείγματος.

Επιπλέον περιορισμό στην παρούσα μελέτη, αποτελεί η συλλογή στοιχείων μέσω αυτοσυμπληρούμενων ερωτηματολογίων, τόσο για την καταγραφή δημογραφικών, κοινωνικών και νοσολογικών χαρακτηριστικών των πασχόντων από τα νοσοκομεία της επαρχίας, με αποτέλεσμα η σύγκριση των εργαστηριακών τιμών μεταξύ τους, να είναι πραγματοποιήσιμη μόνο για το αστικό δείγμα και παρά το επαρκές ποσοστό απαντητικότητας. Η συγκεκριμένη μεθοδολογική προσέγγιση (αυτοσυμπληρούμενων ερωτηματολογίων) δεν μας επέτρεψε να αποφύγουμε τους όποιους εγγενείς κινδύνους από τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων απουσία του ερευνητή. Για τη μείωση του κινδύνου αυτού, οι υπεύθυνοι γιατροί των μονάδων είχαν πριν ενημερωθεί από την υποψήφια διδάκτορα και κάθε ερωτηματολόγιο συνόδευε ενημερωτικό φυλλάδιο για το σκοπό της μελέτης.

Ένας άλλος περιορισμός, είναι ότι η μέτρηση της κορτιζόλης πραγματοποιήθηκε μία φορά, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η σύγκριση μέσα στη διάρκεια της μέρας, αλλά στόχος ήταν η συσχέτιση της με τα ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς, κάτι που μπορούσε να μας δείξει και σημαντικές διαφορές, μιας και τα ερωτηματολόγια έχουν συγκεκριμένες τιμές για την βαρύτητα των συμπτωμάτων που μετρούν.

Επίσης, η μέτρηση της κορτιζόλης ορού, θεωρείται από κάποιους κατώτερη από τη δοκιμασία του σάλιου επειδή ελέγχει τα επίπεδα κορτιζόλης μόνο σε ένα δεδομένο χρονικό σημείο, το οποίο παρέχει λιγότερες πληροφορίες από ότι η λήψη της εξέτασης μέσω σιέλου που μετρά τα επίπεδα σε τέσσερις φορές (γεγονός που αποκαλύπτει σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της κορτιζόλης). Η ίδια η εξέταση αίματος (ή απλά η μετάβαση στο γιατρό), μπορεί να στρεσάρει ένα άτομο αρκετά ώστε να προκαλέσει μια αύξηση της κορτιζόλης, και θεωρείται λιγότερο ευαίσθητη επειδή μετρά το συνολικό επίπεδο ορμονών σε αντίθεση με συγκεκριμένα συστατικά. Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι η μέτρηση έγινε σε πάσχοντες πολυμεταγγιζόμενους, μειώνει την πιθανότητα αύξησης του στρες καθώς η διαδικασία της αιμοληψίας αποτελεί μέρος της καθημερινότητας των ασθενών αυτών, ενώ το γεγονός ότι οι ασθενείς προσέρχονται στο νοσοκομείο είτε για την μετάγγιση είτε για λήψη εργαστηριακού ελέγχου και στη συνέχεια επιστρέφουν στην καθημερινότητα τους θα καθιστούσε τη λήψη σιέλου απαγορευτική για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Τέλος, ένας ακόμη περιορισμός είναι το γεγονός ότι δεν είχε γίνει καταγραφή, του αν κάποιοι από τους ασθενείς που λήφθηκε κορτιζόλη, εργάζονταν σε κυκλικό ωράριο, κάτι που μπορεί να επηρεάσει την τιμή της κορτιζόλης (Niu, Chung, Chen, Hegney, O'brien, & Chou, 2011).

6.2. Περιορισμοί της παρούσας μελέτης

Στην παρούσα μελέτη, χρησιμοποιήσαμε ένα σταθμισμένο ερωτηματολόγιο εκτίμησης της κόπωσης σε ένα αντιπροσωπευτικό δείγμα Ελλήνων πασχόντων από αιμοσφαιρινοπάθειες. Το αρχικό μέγεθος του δείγματος και το ποσοστό συμμετοχής, καθώς και η κατανομή των δημογραφικών χαρακτηριστικών, επιβεβαιώνει την αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος και συνηγορεί υπέρ της εξαγωγής ασφαλών συμπερασμάτων. Επιπλέον, πρέπει να επισημάνουμε ότι ο τρόπος διανομής των ερωτηματολογίων μέσω του Μονάδων Μεσογειακής αναιμίας και όχι μέσω των συλλόγων πασχόντων, επέτρεψε την προσέγγιση ενός αρκετά μεγάλου δείγματος ασθενών, που μεταγγίζονται και μπορούσαν να ελεγχθούν με λήψη εργαστηριακών εξετάσεων για τους σκοπούς της παρούσας μελέτης.

Έναν από τις περιορισμούς όμως της μελέτης, αποτελεί το γεγονός ότι ενώ το δείγμα είναι ικανοποιητικό και αντιπροσωπευτικό για τους πάσχοντες με ομόζυγο β μεσογειακή αναιμία, μιας και αποτελούν το 10% σε σχέση με το Ελληνικό μητρώο καταγεγραμμένων ασθενών (Voscaridou, et al., 2012) και το 2% σε σχέση με το γενικό πληθυσμό της Ελλάδος (11,000,000), δεν είναι όμως αντιπροσωπευτικό για τους πάσχοντες με ενδιάμεσο μεσογειακή αναιμία και μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία αφού αποτελούν το 7 και 3% του παρόντος δείγματος, ενώ το μητρώο αιμοσφαιρινοπαθειών δίνει ποσοστό 21% για τους πάσχοντες με TI και HH που μεταγγίζονται και ποσοστό 19,4% για τους πάσχοντες με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (Hb S/β) (Voscaridou, et al., 2012) κάτι που οδηγεί στην αδυναμία σύγκρισης ανάμεσα στους τρεις διαφορετικούς πληθυσμούς. Εντούτοις τα αποτελέσματα είναι έγκυρα για τον πληθυσμό με β θαλασσαιμία κάτι που όμως ήταν και στους αρχικούς στόχους της παρούσας διατριβής αφού αυτός είναι και ο πληθυσμός που δεν έχει μελετηθεί καθόλου στη διεθνή βιβλιογραφία.

Ο βασικός περιορισμός αυτής της μελέτης, είναι ότι είναι διατομεακή και επομένως δεν μπορούμε να προσδιορίσουμε τους βασικούς υποκείμενους μηχανισμούς για την παρατηρούμενη συσχέτιση μεταξύ των εργαστηριακών εξετάσεων που μετρήθηκαν στο ένα από τα δύο νοσοκομεία της Αθήνας και της σωματικής λειτουργικότητας στο σύνολο του δείγματος.

Επιπλέον περιορισμό στην παρούσα μελέτη, αποτελεί η συλλογή στοιχείων μέσω αυτοσυμπληρούμενων ερωτηματολογίων, τόσο για την καταγραφή δημογραφικών, κοινωνικών και νοσολογικών χαρακτηριστικών των πασχόντων από τα νοσοκομεία της επαρχίας, με αποτέλεσμα η σύγκριση των εργαστηριακών τιμών μεταξύ τους, να είναι πραγματοποιήσιμη μόνο για το αστικό δείγμα και παρά το επαρκές ποσοστό απαντητικότητας. Η συγκεκριμένη μεθοδολογική προσέγγιση (αυτοσυμπληρούμενων ερωτηματολογίων) δεν μας επέτρεψε να αποφύγουμε τους όποιους εγγενείς κινδύνους από τη συμπλήρωση ερωτηματολογίων απουσία του ερευνητή. Για τη μείωση του κινδύνου αυτού, οι υπεύθυνοι γιατροί των μονάδων είχαν πριν ενημερωθεί από την υποψήφια διδάκτορα και κάθε ερωτηματολόγιο συνόδευε ενημερωτικό φυλλάδιο για το σκοπό της μελέτης.

Ένας άλλος περιορισμός, είναι ότι η μέτρηση της κορτιζόλης πραγματοποιήθηκε μία φορά, με αποτέλεσμα να μην είναι δυνατή η σύγκριση μέσα στη διάρκεια της μέρας, αλλά στόχος ήταν η συσχέτιση της με τα ερωτηματολόγια αυτοαναφοράς, κάτι που μπορούσε να μας δείξει και σημαντικές διαφορές, μιας και τα ερωτηματολόγια έχουν συγκεκριμένες τιμές για την βαρύτητα των συμπτωμάτων που μετρούν.

Επίσης, η μέτρηση της κορτιζόλης ορού, θεωρείται από κάποιους κατώτερη από τη δοκιμασία του σάλιου επειδή ελέγχει τα επίπεδα κορτιζόλης μόνο σε ένα δεδομένο χρονικό σημείο, το οποίο παρέχει λιγότερες πληροφορίες από ότι η λήψη της εξέτασης μέσω σιέλου που μετρά τα επίπεδα σε τέσσερις φορές (γεγονός που αποκαλύπτει σημαντικές αλλαγές στα επίπεδα της κορτιζόλης). Η ίδια η εξέταση αίματος (ή απλά η μετάβαση στο γιατρό), μπορεί να στρεσάρει ένα άτομο αρκετά ώστε να προκαλέσει μια αύξηση της κορτιζόλης, και θεωρείται λιγότερο ευαίσθητη επειδή μετρά το συνολικό επίπεδο ορμονών σε αντίθεση με συγκεκριμένα συστατικά. Παρόλα αυτά, το γεγονός ότι η μέτρηση έγινε σε πάσχοντες πολυμεταγγιζόμενους, μειώνει την πιθανότητα αύξησης του στρες καθώς η διαδικασία της αιμοληψίας αποτελεί μέρος της καθημερινότητας των ασθενών αυτών, ενώ το γεγονός ότι οι ασθενείς προσέρχονται στο νοσοκομείο είτε για την μετάγγιση είτε για λήψη εργαστηριακού ελέγχου και στη συνέχεια επιστρέφουν στην καθημερινότητα τους θα καθιστούσε τη λήψη σιέλου απαγορευτική για τη συγκεκριμένη ομάδα ασθενών.

Τέλος, ένας ακόμη περιορισμός είναι το γεγονός ότι δεν είχε γίνει καταγραφή, του αν κάποιοι από τους ασθενείς που λήφθηκε κορτιζόλη, εργάζονταν σε κυκλικό ωράριο, κάτι που μπορεί να επηρεάσει την τιμή της κορτιζόλης (Niu, Chung, Chen, Hegney, O'brien, & Chou, 2011).

6.3. Συμπεράσματα

Η παρούσα διατριβή αναδεικνύει τη σημασία της κόπωσης στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες και εφίσταται η προσοχή τόσο στους κλινικούς, όσο και στο νοσηλευτικό προσωπικό που λαμβάνει μέρος στη θεραπεία των ασθενών αυτών, δεδομένου ότι η κόπωση βρέθηκε να σχετίζεται με την κατάσταση υγείας αυτών των ασθενών και είναι σημαντικά επιβαρυνμένη σε σχέση με το γενικό πληθυσμό, αλλά σχετίζεται και με αρκετά χαρακτηριστικά της νόσου, όπως η θεραπεία αποσιδήρωσης, η συμμόρφωση στη θεραπεία, τα επίπεδα αιμοσιδήρωσης και φερριτίνης αλλά και το διάστημα μεταξύ των μεταγγίσεων.

Ο έλεγχος της αιμοσφαιρίνης, της φερριτίνης, αλλά και της βιταμίνης D3, αποτελούν αξιόπιστους δείκτες που πρέπει να ελέγχονται όταν θέλουμε να αξιολογήσουμε την κόπωση, ενώ σημαντικότερο παράγοντα που επιδρά στη δημιουργία της κόπωσης αποτελεί η μη συμμόρφωση αλλά το είδος της θεραπείας αποσιδήρωσης που λαμβάνουν οι πάσχοντες.

Το γεγονός αυτό, μας οδηγεί στην ανάγκη για τη εκπόνηση και άλλων μελετών που θα βοηθήσουν να προσδιοριστούν με περισσότερη σαφήνεια οι παράγοντες που επηρεάζουν αρνητικά την εκδήλωση της κόπωσης στον πληθυσμό αυτό.

Με αυτόν τον τρόπο, θα μπορούσε στη συνέχεια να γίνει αξιολόγηση των παρεχόμενων υγειονομικών υπηρεσιών και επαναπροσδιορισμός τους, με γνώμονα την αντιμετώπιση ενός τόσο σοβαρού συμπτώματος που επηρεάζει την ποιότητα ζωής των πασχόντων και την παροχή κατάλληλης διεπιστημονικής αντιμετώπισης για την τελική βελτίωση της ποιότητας της ζωής τους.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Aapro, M. S., Cella, D., & Zagari, M. (2002). Age, anemia, and fatigue. *Seminars in Oncology*.
<https://doi.org/10.1016/>
- Aaron, L. A., Burke, M. M., & Buchwald, D. (2000). Overlapping conditions among patients with chronic fatigue syndrome, fibromyalgia, and temporomandibular disorder. *Archives of Internal Medicine*, *160*(2), 221–227. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10647761>
- Aaron, L., & Buchwald, D. A. (2001). A review of the evidence for overlap among unexplained clinical conditions. *Ann Intern Med*, *134*, 868–881.
- Aaronson, L. S., Teel, C. S., Cassmeyer, V., Neuberger, G. B., Pallikkathayil, L., Pierce, J., ... Wingate, A. (1999). Defining and measuring fatigue. *Image--the Journal of Nursing Scholarship*, *31*(1), 45–50. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10081212>
- Abbey, S. E. (1993). Somatization, illness attribution and the sociocultural psychiatry of chronic fatigue syndrome. *Ciba Foundation Symposium*, *173*, 238-52; discussion 252-61. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8491101>
- Abbey, S. E., & Garfinkel, P. E. Chronic fatigue syndrome and depression: cause, effect, or covariate. *Reviews of Infectious Diseases*, *13 Suppl 1*, S73-83. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2020805>
- Abe, K., Takanashi, M., & Yanagihara, T. (2000). Fatigue in patients with Parkinson's disease. *Behavioural Neurology*, *12*(3), 103–106. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11455047>
- Abetz, L., Baladi, J. F., Jones, P., & Rofail, D. (2006). The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review. *Health and Quality of Life Outcomes*, *4*(1), 73.
- Ablashi, D.V. (1994) - Viral studies of CFS. *Clin Infect Dis*; *18*(suppl1):130–132
- Aessopos, A., Berdoukas, V., & Tsironi, M. (2008). The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today—prediction, prevention and management. *European journal of haematology*, *80*(2), 93-106.
- Aessopos, A., Tsironi, M., Vassiliadis, I., Farmakis, D., Fountos, A., Voskaridou, E., ... & Loukopoulos, D. (2001). Exercise-induced myocardial perfusion abnormalities in sickle β-thalassemia: Tc-99m tetrofosmin gated SPECT imaging study. *The American journal of medicine*, *111*(5), 355-360.

- Aistars, J. (1987). Fatigue in the cancer patient: a conceptual approach to a clinical problem. *Oncology Nursing Forum*, 14(6), 25–30. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3320982>
- Aldouri, M., Wonke, B., Hoffbrand, A., Flynn, D., Ward, S., Agnew, J., & Hilson, A. (1990). High incidence of cardiomyopathy in beta-thalassaemia patients receiving regular transfusion and iron chelation: reversal by intensified chelation. *Acta Haematologica*, 84(3), σσ. 113-117.
- Allison, A. C. (1954). The distribution of the sickle-cell trait in East Africa and elsewhere, and its apparent relationship to the incidence of subtertian malaria. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 48(4), 312-318.
- Alves, G., Wentzel-Larsen, T., & Larsen, J. P. (2004). Is fatigue an independent and persistent symptom in patients with Parkinson disease?. *Neurology*, 63(10), 1908-1911.
- Ameen, R., Al-Shemmari, S., Al-Humood, S., Chowdhury, R., Al-Eyaadi, O., & Al-Bashir, A. (2003). RBC alloimmunization and autoimmunization among transfusion-dependent Arab thalassemia patients. *Transfusion*, 43(11), σσ. 1604-1610.
- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition - Text Revision (DSMIV-TR)* (4th editio). Amer Psychiatric Pub. Retrieved from <http://allpsych.com/books/index.html#r>
- Ameringer, S., & Elswick, R. (2014). Fatigue in adolescents and young adults with sickle cell disease: biological and behavioral correlates and health-related quality of life. *Journal of Pediatric Oncology Nursing : Official Journal of the Association of Pediatric Oncology Nurses*.
- Angastiniotis, M., & Modell, B. (1998). Global epidemiology of hemoglobin disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 850(1), 251-269.
- Angelucci, E. (2010). Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia. *Hematology. American Society of Hematology, Education Program*, σσ. 456-462. doi:10.1182/asheducation-2010.1.456.
- Angelucci, E., Brittenham, G., McLaren, C., Ripalti, M., Baronciani, D., Giardini, . . . Lucarelli, G. (2000). Hepatic iron concentration and total body iron stores in thalassemia major. *The New England journal of medicine*, 343(5), σσ. 327-331.
- Appels, A. (1999). Inflammation and the mental state before an acute coronary event. *Annals of Medicine*, 31 Suppl 1, 41–44. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10342499>
- Appleby, L., Amos, T., Doyle, U., Tomenson, B., & Woodman, M. (1996). General

- practitioners and young suicides: a preventive role for primary care. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 168(3), 330–333. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8833687>
- APPLIED MEDICAL RESEARCH Μελέτες κοόρτης. (2011).
- Askmark, H., Haggård, L., Nygren, I., & Punga, A. R. (2012). Vitamin D deficiency in patients with myasthenia gravis and improvement of fatigue after supplementation of vitamin D3: A pilot study. *European Journal of Neurology*. <https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2012.03773.x>
- Aslani, E., Andriopoulos, P., Kattamis, A., Lyrakos, G., & Tsironi, M. (2018) Reliability and Validity of the Greek version of “Multidimensional Fatigue Inventory MFI-20” in patients with haemoglobinopathies. *Archives of Hellenic Medicine*, in press.
- Aygun, B., Mortier, N. A., Smeltzer, M. P., Shulkin, B. L., Hankins, J. S., & Ware, R. E. (2013). Hydroxyurea treatment decreases glomerular hyperfiltration in children with sickle cell anemia. *American journal of hematology*, 88(2), 116-119.
- Balducci, L. (2015). Anemia, fatigue and aging. In *Management of Hematological Cancer in Older People*. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-2837-3_2
- Ballas, S. K. (2011). Defining the phenotypes of sickle cell disease. *Hemoglobin*, 35(5-6), 511-519.
- Ballas, S. K., Kesen, M. R., Goldberg, M. F., Luty, G. A., Dampier, C., Osunkwo, I., ... & Malik, P. (2012). Beyond the definitions of the phenotypic complications of sickle cell disease: an update on management. *The Scientific World Journal*, 2012.
- Barker, E., Fujimura, S. F., Fadem, M. B., Landay, A. L., & Levy, J. A. (1994). Immunologic abnormalities associated with chronic fatigue syndrome. *Clinical Infectious Diseases*, 18 Suppl 1, S136–S141.
- Bartley, S. (1976). What do we call fatigue. In E. Simonson & P. Weiser (Eds.), *Psychological and Physiological Aspectss of Work and Fatigue*. Springfield, IL: Charles C. Thomas.
- Bartolucci, P., & Galactéros, F. (2012). Clinical management of adult sickle-cell disease. *Current opinion in hematology*, 19(3), 149-155.
- Bazzichi, L., Rossi, A., Giuliano, T., De Feo, F., Giacomelli, C., Consensi, A., ... Bombardieri, S. (2007). Association between thyroid autoimmunity and fibromyalgic disease severity. *Clinical Rheumatology*, 26(12), 2115–2120. <https://doi.org/10.1007/s10067-007-0636-8>
- Bischoff-Ferrari, H. A. (2012). Relevance of vitamin D in muscle health. *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*, 13(1), 71-77.

- Biswas, T. (2013). Global burden of sickle cell anaemia is set to rise by a third by 2050.
- Blomstrand, E. (2001). Amino acids and central fatigue. *Amino Acids*, *20*(1), 25–34. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16424144>
- Blundell, S., Ray, K. K., Buckland, M., & White, P. D. (2015). Chronic fatigue syndrome and circulating cytokines: a systematic review. *Brain, behavior, and immunity*, *50*, 186-195.
- Bollig, C., Schell, L. K., Rücker, G., Allert, R., Motschall, E., Niemeyer, C. M., ... Meerpohl, J. J. (2017). Deferasirox for managing iron overload in people with myelodysplastic syndrome. *Cochrane Database of Systematic Reviews*.
<https://doi.org/10.1002/14651858.cd007461.pub2>
- Booth, C., Inusa, B., & Obaro, S. K. (2010). Infection in sickle cell disease: a review. *International Journal of Infectious Diseases*, *14*(1), e2-e12.
- Borgna-Pignatti, C., & Gamberini, M. R. (2011). Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert review of hematology*, *4*(3), 353-366.
- Borgna-pignatti, C., Cappellini, M. D., Stefano, P. De, Carlo, G., Vecchio, D., Forni, G. L., ... Cnaan, A. (2009). Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major Cardiac morbidity and mortality in deferoxamine- or deferiprone-treated patients with thalassemia major. *Blood*, *107*(9), 3733–3737. <https://doi.org/10.1182/blood-2005-07-2933>
- Borgna-Pignatti, C., Rugolotto, S., De Stefano, P., Zhao, H., MD, C., Del Vecchio, G., . . . Cnaan, A. (2004). Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*, *89*, σσ. 1187-1193.
- Bourdeaux, J. (2014). Ανάκτηση March 08, 2018, από Q & A with Dr Jeanne Boudreaux: <http://www.thalassemia.org/qa-with-dr-jeanne-boudreaux/>
- Bower, J. E., Ganz, P. A., & Aziz, N. (2005). Altered cortisol response to psychologic stress in breast cancer survivors with persistent fatigue. *Psychosomatic Medicine*, *67*(2), 277-280.
- Boyd, J. H., Macklin, E. A., Strunk, R. C., & DeBaun, M. R. (2006). Asthma is associated with acute chest syndrome and pain in children with sickle cell anemia. *Blood*, *108*(9), 2923-2927.
- Brhlikova, P., Pollock, A. M., & Manners, R. (2011). Global Burden of Disease estimates of depression--how reliable is the epidemiological evidence? *Journal of the Royal Society of Medicine*, *104*(1), 25–34. <https://doi.org/10.1258/jrsm.2010.100080>
- Brissot, P. (2014). Liver Disease. Στο M. Cappellini, A. Cohen, J. Porter, A. Taher, & V. Viprakasit (Επιμ.), *Guidlines for the management of transfusion dependent*

- thalassaemia* (σσ. 114-126). Nikosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation .
- Brittenham, G. M. (1994). New advances in iron metabolism, iron deficiency, and iron overload. *Current Opinion in Hematology*, *1*(2), σσ. 101-106.
- Brittenham, G., Cohen, A., McLaren, C., Martin, M., Griffith, P., Nienhuis, A., . . . Harris, J. (1993). Hepatic iron stores and plasma ferritin concentration in patients with sickle cell anemia and thalassemia major. *American journal of Hematology*, *42*(1), σσ. 81-85.
- Bronspiegel-Weintrob, N., Olivieri, N. T., Andrews, D., Freedman, M., & Holland, F. (1990). Effect of age at the start of iron chelation therapy on gonadal function in beta-thalassemia major. *The New England journal of Medicine*, *323*(11), σσ. 713-719.
- Buchwald, D. (1996). Fibromyalgia and chronic fatigue syndrome: similarities and differences. *Rheum Dis Clin North Am*, *22*, 219–243.
- Buchwald, D., Pearlman, T., Kith, P., Katon, W., & Schmaling, K. (1997). Screening for psychiatric disorders in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, *42*(1), 87–94. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9055216>
- Buchwald, D., Umali, P., Umali, J., Kith, P., Pearlman, T., & Komaroff, A. L. (1995). Chronic fatigue and the chronic fatigue syndrome: prevalence in a Pacific Northwest health care system. *Annals of Internal Medicine*, *123*(2), 81–88. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7778839>
- Cappellini, M., Cohen, A., Eleftheriou, A., Piga, A., Porter, J., & Taher, A. (2014). *Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]*. Thalassaemia International Federation TIF; 2008..
- Casalenuovo, G. (n.d.). *Fatigue in diabetes mellitus: Testing a middle theory of well being derived from neuman's theory of optimal client system stability and the neuman systems model*.
- Castro-Marrero, J., Sáez-Francàs, N., Santillo, D., & Alegre, J. (2017). Treatment and management of Chronic Fatigue Syndrome/Myalgic Encephalomyelitis: a ll roads lead to Rome. *British Journal of Pharmacology*. <https://doi.org/10.1111/bph.13702>
- Cazzola, M., Borgna-Pignatti, C., Locatelli, F., Ponchio, L., Beguin, Y., & De Stefano, P. (1997). A moderate transfusion regimen may reduce iron loading in beta-thalassemia major without producing excessive expansion of erythropoiesis. *Transfusion*, *37*(2), σσ. 135-140.
- Cella, D., Viswanathan, H. N., Hays, R. D., Mendoza, T. R., Stein, K. D., Pasta, D. J., ... Kallich, J. D. (2009). NIH Public Access, *113*(6), 1480–1488.

<https://doi.org/10.1002/cncr.23698>.Development

- Chakravorty, S., & Williams, T. N. (2015). Sickle cell disease: a neglected chronic disease of increasing global health importance. *Archives of disease in childhood*, *100*(1), 48-53.
- Charles, S. T., Gatz, M., Kato, K., & Pedersen, N. L. (2008). Physical health 25 years later: the predictive ability of neuroticism. *Health Psychology*, *27*(3), 369.
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2000). Fatigue and basal ganglia. *Journal of the Neurological Sciences*, *179*(S 1-2), 34–42. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11054483>
- Chaudhuri, A., & Behan, P. O. (2004). Fatigue in neurological disorders. *Lancet*, *363*(9413), 978–988. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(04\)15794-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(04)15794-2)
- Chiang, E. Y., & Frenette, P. S. (2005). Sickle cell vasoocclusion. *Hematology/Oncology Clinics*, *19*(5), 771-784.
- Chien, L. Y., & Ko, Y. L. (2004). Fatigue during pregnancy predicts caesarean deliveries. *Journal of Advanced Nursing*, *45*(5), 487-494.
- Choi-Kwon, S., Han, S. W., Kwon, S. U., & Kim, J. S. (2005). Poststroke fatigue: characteristics and related factors. *Cerebrovascular Diseases*, *19*(2), 84-90.
- Choremis, C., Zervos, N., Constantinides, V., & Zannos, L. (1951). Sickle-Cell Anaemia in Greece. *Lancet*, 1147-9.
- Christianson, A., Howson, C. P., & Modell, B. (2006). *March of dimes global report on birth defects*. New York: March of Dimes Brith Defects Foundation.
- Ciccione, D. S., Busichio, K., Vickroy, M., & Natelson, B. H. (2003). Psychiatric morbidity in the chronic fatigue syndrome: are patients with personality disorder more physically impaired? *Journal of psychosomatic research*, *54*(5), 445-452.
- Clark, A. L. (2006). Origin of symptoms in chronic heart failure. *Heart*, *92*(1), 12-16.
- Claster, S., Wood, J., Noetzli, L., Carson, S., Hofstra, T., Khanna, R., & Coates, T. (2009). Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *American journal of Hematology*, *84*(6), σσ. 344-348. doi: 10.1002/ajh.21416.
- Cohen, A. R., Galanello, R., Pennell, D. J., Cunningham, M. J., & Vichinsky, E. (2004). Thalassemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*, σσ. 14-34.
- Colah, R., Gorakshakar, A., & Nadkarni, A. (2010). A global burden, distribution and prevention of beta-thalassemias and hemoglobin E disorders. *Expert Rev Hematol*, *1*, σσ. 103-117.
- Committee on the Diagnostic Criteria for Myalgic Encephalomyelitis/Chronic Fatigue Syndrome; Board on the Health of Select Populations; Institute of Medicine. (2015).

- Report Guide for Clinicians. *Washington (DC): National Academies Press (US);*
- Curt, G. A., Breitbart, W., Cella, D., Groopman, J. E., Horning, S. J., Itri, L. M., ... & Vogelzang, N. J. (2000). Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the Fatigue Coalition. *The oncologist, 5*(5), 353-360.
- Dampier, C. et al. (2011). Health-Related Quality of Life in Children with Sickle Cell Disease: A Report from the Comprehensive Sickle Cell Centers Clinical Trial Consortium. *Pediatr Blood Cancer, 55*(3), 485-494. <https://doi.org/10.1002/pbc.22497>.Health-Related
- Dantzer, R. (2004). Cytokine-induced sickness behaviour: a neuroimmune response to activation of innate immunity. *European journal of pharmacology, 500*(1-3), 399-411.
- Davis, B. A., & Porter, J. B. (2000). Long-term outcome of continuous 24-hour deferoxamine infusion via indwelling intravenous catheters in high-risk beta-thalassemia. *Blood, 95*(4), 1229-1236. Retrieved from <http://www.bloodjournal.org/content/95/4/1229.abstract>
- Davis, B. A., O'Sullivan, C., Jarritt, P. H., & Porter, J. B. (2004). Value of sequential monitoring of left ventricular ejection fraction in the management of thalassemia major. *Blood, 104*(1), 263-269. <https://doi.org/10.1182/blood-2003-08-2841>
- Davis, J. M., Alderson, N. L., & Welsh, R. S. (2000). Serotonin and central nervous system fatigue: nutritional considerations. *The American Journal of Clinical Nutrition, 72*(2 Suppl), 573S-8S. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10919962>
- Davis, M. P., & Walsh, D. (2010). Mechanisms of Fatigue. *The Journal of Supportive Oncology J Support Oncol*. <https://doi.org/10.1016/B978-0-443-07427-1.50014-5>
- DeBaun, M. R., Armstrong, F. D., McKinstry, R. C., Ware, R. E., Vichinsky, E., & Kirkham, F. J. (2012). Silent cerebral infarcts: a review on a prevalent and progressive cause of neurologic injury in sickle cell anemia. *Blood, 119*(20), 4587-4596.
- Delea, T. E., Edelsberg, J., Sofrygin, O., Thomas, S. K., Baladi, J. F., Phatak, P. D., & Coates, T. D. (2007). Consequences and costs of noncompliance with iron chelation therapy in patients with transfusion-dependent thalassemia: a literature review. *Transfusion, 47*(10), 1919-1929.
- Deliyannis, G. A., & Tavlarakis, N. (1955). Sickling phenomenon in northern Greece. *British Medical Journal, 2*(4934), 299.
- Demitrack, M. A., Dale, J. K., Straus, S. E., Laue, L., Listwak, S. J., Kruesi, M. J., ... Gold, P. W. (1991). Evidence for impaired activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in patients with chronic fatigue syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism, 73*(6), 1224-1234. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1659582>

- Dev, R., Del Fabbro, E., Schwartz, G. G., Hui, D., Palla, S. L., Gutierrez, N., & Bruera, E. (2011). Preliminary report: vitamin D deficiency in advanced cancer patients with symptoms of fatigue or anorexia. *The Oncologist*. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2011-0151>
- Dinos, S., Khoshaba, B., Ashby, D., White, P. D., Nazroo, J., Wessely, S., & Bhui, K. S. (2009). A systematic review of chronic fatigue, its syndromes and ethnicity: prevalence, severity, co-morbidity and coping. *International Journal of Epidemiology*, *38*(6), 1554–1570. <https://doi.org/10.1093/ije/dyp147>
- Dong, A., Breda, L., & Rivella, S. (2015). Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges. In *Translating Gene Therapy to the Clinic* (pp. 191-206).
- Drayer, R. A., Mulsant, B. H., Lenze, E. J., Rollman, B. L., Dew, M. A., Kelleher, K., ... Reynolds, C. F. (2005). Somatic symptoms of depression in elderly patients with medical comorbidities. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *20*(10), 973–982. <https://doi.org/10.1002/gps.1389>
- Dugdale, D. C. (2011). Fatigue - Treatment. Retrieved October 2, 2012, from <http://www.umm.edu/ency/article/003088trt.htm>
- Ellen, S. R., Norman, T. R., & Burrows, G. D. (1997). MJA practice essentials. 3. Assessment of anxiety and depression in primary care. *The Medical Journal of Australia*, *167*(6), 328–333. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9322780>
- Ericsson, A., & Mannerkorpi, K. (2007). Assessment of fatigue in patients with fibromyalgia and chronic widespread pain. reliability and Validity of the Swedish version of the MFI-20. *Disability Rehabilitation*, *29*, σσ. 1665-1670.
- Evangeli, M., Mughal, K., & Porter, J. (2010). Which psychosocial factors are related to chelation adherence in thalassemia? A systematic review. *Hemoglobin*, *34*(3), σσ. 305-321.
- Fadugbagbe, A. O., Gurgel, R. Q., Mendonça, C. Q., Cipolotti, R., Dos Santos, A. M., & Cuevas, L. E. (2010). Ocular manifestations of sickle cell disease. *Annals of tropical paediatrics*, *30*(1), 19-26.
- Farmakis, D., Tsironi, M., & Aessopos, A. (2011) Cardiac complications in hemoglobinopathies: Pathophysiology and clinical expression. *Haema*; *2*(3): 289-296
- Farren, W., Goodacre, L., & Stigant, M. (2013). Fatigue in ankylosing spondylitis: Causes, consequences and self-management. *Musculoskeletal care*, *11*(1), 39-50.
- Favlo, D. (2014). Conditions of the blood and immune system. Στο D. Favlo, *Medical and*

- psychosocial aspects of chronic illness and disability* (5th εκδ.). Burlington: Sudbury, Mass. : Jones and Bartlett Publishers.
- Fernie, B. A., Murphy, G., Wells, A., Nikčević, A. V., & Spada, M. M. (2016). Treatment Outcome and Metacognitive Change in CBT and GET for Chronic Fatigue Syndrome. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*.
<https://doi.org/10.1017/S135246581500017X>
- Fillion , L., Gelinac, C., Simard, S., Savard, J., & Gagnon, P. (2003). Validation evidence for the French-Canadian adaptation of the Multidimensional Fatigue Inventory as a measure of cancer-related fatigue. *Cancer Nursing*, 26, σσ. 143-154.
- Fink, P., & Schröder, A. (2010). One single diagnosis, bodily distress syndrome, succeeded to capture 10 diagnostic categories of functional somatic syndromes and somatoform disorders. *Journal of Psychosomatic Research*.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2010.02.004>
- Fischler, B., Cluydts, R., De Gucht, Y., Kaufman, L., & De Meirleir, K. (1997). Generalized anxiety disorder in chronic fatigue syndrome. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 95(5), 405–413. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9197905>
- Franssen, P. M., Bültmann, U., Kant, I., & van Amelsvoort, L. G. (2003). The association between chronic diseases and fatigue in the working population. *Journal of psychosomatic research*, 54(4), 339-344.
- Fritschi, C., & Quinn, L. (2010). Fatigue in patients with diabetes: a review. *Journal of Psychosomatic Research*, 69(1), 33–41. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2905388&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Fukuda, K., Straus, S. E., Hickie, I., Sharpe, M. C., Dobbins, J. G., Komaroff, A., & and the International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. (1994). The Chronic Fatigue Syndrome: A Comprehensive Approach to Its Definition and Study. *Ann Intern Me*, 121, 1:953-95. Retrieved from http://www.ncf-net.org/patents/pdf/Fukuda_Definition.pdf
- Garralda, E. (2011). Somatization and Somatoform Disorders. In *Child Psychology and Psychiatry: Frameworks for Practice: Second Edition*.
<https://doi.org/10.1002/9781119993971.ch24>
- Gershon, A. S., Margulies, M., Gorczynski, R. M., & Heathcote, E. J. (2000). Serum cytokine values and fatigue in chronic hepatitis C infection. *Journal of Viral Hepatitis*.
<https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2000.00249.x>
- Ginde, A. A., Liu, M. C., & Camargo, C. A. (2009). Demographic Differences and Trends of

- Vitamin D Insufficiency in the US Population, 1988-2004. *Archives of Internal Medicine*. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.604>
- Gold, D., Bowden, R., Sixbey, J., Riggs, R., Katon, W. J., Ashley, R., ... Corey, L. (1990). Chronic fatigue. A prospective clinical and virologic study. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, *264*(1), 48–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2162397>
- Goldenberg, D. L. (1989). Fibromyalgia and its relation to chronic fatigue syndrome, viral illness and immune abnormalities. *Journal of Rheumatology*, *16*(suppl 19), S91–S93.
- Goldenberg, D. L. (1996). chronic fatigue syndrome, and myofascial pain [review]. *Curr Opin Rheumatol*, *8*, 113–123.
- Goldsmith, J. C., Bonham, V. L., Joiner, C. H., Kato, G. J., Noonan, A. S., & Steinberg, M. H. (2012). Framing the research agenda for sickle cell trait: building on the current understanding of clinical events and their potential implications. *American journal of hematology*, *87*(3), 340-346.
- Gomborone, J., Gorard, D., Dewsnap, P., Libby, G., & Farthing, M. (1996). Prevalence of irritable bowel syndrome in chronic fatigue. *J R. Coll Physicians Lond*, *30*, 512–513.
- Goulas, V., Kourakli-Symeonidis, A., & Camoutsis, C. (2012). Comparative effects of three iron chelation therapies on the quality of life of greek patients with homozygous transfusion-dependent Beta-thalassemia. *ISRN hematology*, *2012*.
- Gramigna, S., Schlupe, M., Staub, F., Bruggimann, L., Simioni, S., Bogousslavsky, J., & Annoni, J. M. (2007). [Fatigue in neurological disease: different patterns in stroke and multiple sclerosis]. *Revue Neurologique*, *163*(3), 341–348. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17404521>
- Green Apple Health Care. (2018). *Adrenal Function, Cortisol And Stress*. Ανάκτηση από Green Apple Health Care: <https://www.greenapplehealthcare.ca/adrenal-function/>.
- Greenberg, D. B. (2002). Clinical Dimensions of Fatigue. *Primary Care Companion to the Journal of Clinical Psychiatry*, *4*(3), 90–93.
- Grosse, S. D., Odame, I., Atrash, H. K., Amendah, D. D., Piel, F. B., & Williams, T. N. (2011). Sickle cell disease in Africa: a neglected cause of early childhood mortality. *American journal of preventive medicine*, *41*(6), S398-S405.
- Gujja, P., Rosing, D. R., Tripodi, D. J., & Shizukuda, Y. (2010). Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *Journal of the American College of Cardiology*, *56*(13), 1001-1012.
- Ha, S., Chik, K., Ling, S., Lee, A., Luk, C., Lam, C., . . . Chan, G. (2006). A randomized controlled

- study evaluating the safety and efficacy of deferiprone treatment in thalassemia major patients from Hong Kong. *Hemoglobin*, 30(2), σσ. 263-274.
- Hardy, G. E., Shapiro, D. A., & Borrill, C. S. (1997). Fatigue in the workforce of National Health Service Trusts: levels of symptomatology and links with minor psychiatric disorder, demographic, occupational and work role factors. *Journal of Psychosomatic Research*, 43(1), 83–92. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9263934>
- Hart, L. K., Freel, M. I., & Milde, F. K. (1990). Fatigue. *The Nursing Clinics of North America*, 25(4), 967–976. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2235648>
- Harteveld, C. I., & Higgs, D. R. (2010). Alpha-thalassaemia. *orphanet J Rare Dis*, 5, σ. 13.
- Hasan, S. P., Hashmi, S., Alhassen, M., Lawson, W., & Castro, O. (2003). Depression in sickle cell disease. *Journal of the National Medical Association*, 95(7), 533.
- Heim, C., Ehlert, U., & Hellhammer, D. H. (2000). The potential role of hypocortisolism in the pathophysiology of stress-related bodily disorders. *Psychoneuroendocrinology*, 25(1), 1-35.
- Hejazi, S., Safari, O., Arjmand, R., Qorbani, M., Pourrostami, K., Safari, A., & Hemmati, A. (2016). Effect of combined versus monotherapy with deferoxamine and deferiprone in Iron overloaded thalassemia patients: A randomized clinical trial. *International Journal of Pediatrics*, 4(6), 1959–1965. <https://doi.org/10.22038/ijp.2016.6871>.
- Henderson, M., & Tannock, C. (2004). Objective assessment of personality disorder in chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 56(2), 251-254.
- Hickie, I. B., Lloyd, A. R., & Wakefield, D. (1995). Chronic fatigue syndrome: current perspectives on evaluation and management. *The Medical Journal of Australia*, 163(6), 314–318. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7565238>
- Hickie, I., Lloyd, A., Wakefield, D., & Parker, G. (1990). The psychiatric status of patients with the chronic fatigue syndrome. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 156, 534–540. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2386862>
- Higgs, D. R. (2001). *Molecular mechanisms of α-thalassemia*. In: Steinberg, M.H., Forget, B.G., Higgs, D.R., Nagel, R.L., (Eds.) *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical anagement*. Cambridge: Cambridge University Press.; 405–430.
- Holick, M. F. (2006). Resurrection of vitamin D deficiency and rickets. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI29449>
- Holick, M.F. (2007). Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*, 357:266–281.

- Holley, A. (2015, 10 14). *The Evaluation and Management of Fatigue*. (Medscape, Επμ.)
 Ανάκτηση 05 02, 2018, από Medscape:
<https://www.medscape.com/viewarticle/852370>
- Holvik, K., Brunvand, L., Brustad, M., & Meyer, H. E. (2008). Vitamin D status in the Norwegian population. *Solar radiation and human health*, 216-28.
- Hsieh, M. M., Kang, E. M., Fitzhugh, C. D., Link, M. B., Bolan, C. D., Kurlander, R., ... & Tisdale, J. F. (2009). Allogeneic hematopoietic stem-cell transplantation for sickle cell disease. *New England Journal of Medicine*, 361(24), 2309-2317.
- Huang, V., Luini, C., El-Ali, A., & Kessaby, S. (2015). Iron chelation therapy: A review of the literature on the issues and importance of adherence to treatment in iron overload. *Blood*, 126(23), 4748. Retrieved from
<http://www.bloodjournal.org/content/126/23/4748>.
- Inati, A. (2009). Recent advances in improving the management of sickle cell disease. *Blood reviews*, 23, S9-S13.
- Ingram, V. M. (1958). Abnormal human haemoglobins: I. The comparison of normal human and sickle-cell haemoglobins by "fingerprinting". *Biochimica et biophysica acta*, 28, 539-545.
- International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems 10th Revision*. (2010). Geneva Switzerland. Retrieved from
http://www.who.int/classifications/icd/ICD10Volume2_en_2010.pdf.
- Inusa, B., Casale, M., & Ward, N. (2016). *Introductory Chapter: Introduction to the History, Pathology and Clinical Management of Sickle Cell*. In Sickle Cell Disease. Pain and Common Chronic Complications. Baba P.D. Inusa (Ed). IntechOpen Limited, London. ISBN: 978-953-51-2767-3
- Ivanova, K., & Zeller, A. (2009). [Fatigue and anemia]. *Praxis (Bern 1994)*.
<https://doi.org/10.1024/1661-8157.98.24.1463>
- Jing, M. J., Wang, J. J., Lin, W. Q., Lei, Y. X., & Wang, P. X. (2015). A community-based cross-sectional study of fatigue in middle-aged and elderly women. *Journal of psychosomatic research*, 79(4), 288-294.
- Johnson, S. K., DeLuca, J., & Natelson, B. H. (1996). Assessing somatization disorder in the chronic fatigue syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 58(1), 50–57. Retrieved from
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8677289>
- Johnson, S. K., DeLuca, J., & Natelson, B. H. (1996). Personality dimensions in the chronic fatigue syndrome: a comparison with multiple sclerosis and depression. *Journal of psychiatric research*, 30(1), 9-20.

- Jones, E. A. (1995) – Fatigue associated with chronic liver disease: a riddle wrapped in a mystery inside an enigma. *Hepatology*, 22, 1606-1608.
- Jones, E. A. (2004). Fatigue complicating chronic liver disease. *Metabolic Brain Disease*, 19(3–4), 421–429.
- Jones, J. F., Lin, J.-M. S., Maloney, E. M., Boneva, R. S., Nater, U. M., Unger, E. R., & Reeves, W. C. (2009). An evaluation of exclusionary medical/psychiatric conditions in the definition of chronic fatigue syndrome. *BMC Medicine*, 7, 57.
<https://doi.org/10.1186/1741-7015-7-57>.
- Kaiya, H., Sugaya, N., Iwasa, R., & Tochigi, M. (2008). Characteristics of fatigue in panic disorder patients. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*.
<https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2008.01760.x>.
- Karami, H., Kosaryan, M., Amree, A. H., Darvishi-Khezri, H., & Mousavi, M. (2017). Combination iron chelation therapy with deferiprone and deferasirox in iron-overloaded patients with transfusiondependent β -thalassemia major. *Clinics and Practice*, 7(1), 11–14. <https://doi.org/10.4081/cp.2017.912>.
- Karnon, J., Tolley, K., Oyee, J., Jewitt, K., Ossa, D., & Akehurst, R. (2008). Cost-utility analysis of deferasirox compared to standard therapy with desferrioxamine for patients requiring iron chelation therapy in the United Kingdom. *Current medical research and opinion*, 24(6), 1609-1621.
- Kato, G. J. (2012). Priapism in Sickle-Cell Disease: A Hematologist's Perspective. *The Journal of Sexual Medicine*, 9(1), 70-78.
- Kato, K., Sullivan, P. F., Evengård, B., & Pedersen, N. L. (2006). Premorbid predictors of chronic fatigue. *Archives of general psychiatry*, 63(11), 1267-1272.
- Katon, W. J., & Walker, E. A. (1993). The relationship of chronic fatigue to psychiatric illness in community, primary care and tertiary care samples. *Ciba Foundation Symposium*, 173, 193-204; discussion 204-11. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8491098>
- Katon, W., & Russo, J. (1992). Chronic Fatigue Syndrome Criteria: A Critique of the Requirement for Multiple Physical Complaints. *Archives of Internal Medicine*, 152(8), 1604–1609. <https://doi.org/10.1001/archinte.1992.00400200042008>
- Kaufmann, L. (2009). Fatigue. In S. B. Mushlin & H. L. (Harry L. Greene (Eds.), *Decision making in medicine : an algorithmic approach* (3rd ed., pp. 4–6). Mosby/Elsevier. Retrieved from <https://www.sciencedirect.com/science/book/9780323041072>
- Kaufmann, L. (2010). Fatigue. In *Decision Making in Medicine* (pp. 6–9).

<https://doi.org/10.1016/B978-0-323-04107-2.50007-7>

- Kerr, D. C., Zava, D. T., Piper, W. T., Saturn, S. R., Frei, B., & Gombart, A. F. (2015). Associations between vitamin D levels and depressive symptoms in healthy young adult women. *Psychiatry research*, 227(1), 46-51.
- Keskek, S., Kirim, S., Turhan, A., & Turhan, F. (2013). Depression in subjects with beta-thalassemia minor. *Annals of Hematology*, 92, σσ. 1611-1615.
- Kessler, R. C., Keller, M. B., & Wittchen, H. U. (2001). The epidemiology of generalized anxiety disorder. *The Psychiatric Clinics of North America*, 24(1), 19–39. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11225507>
- Khan, Q. J., Reddy, P. S., Kimler, B. F., Sharma, P., Baxa, S. E., O’Dea, A. P., ... Fabian, C. J. (2010). Effect of vitamin D supplementation on serum 25-hydroxy vitamin D levels, joint pain, and fatigue in women starting adjuvant letrozole treatment for breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment*. <https://doi.org/10.1007/s10549-009-0495-x>
- Khoury, R.A., Musallam, K.M., Mroueh, S., & Abboud, M.R. (2011). Pulmonary complications of sickle cell disease. *Hemoglobin*, 35, 625-635.
- Kirbi, M. (2011). *Thalassemia and comprehensive care*. Toronto.
- Kirmayer, L., & Robbins, J. (1991). Functional somatic syndromes. In L. Kirmayer & J. Robbins (Eds.), *Current concepts of somatization: research and clinical perspectives* (pp. 79–106). Washington, DC: American Psychiatric Press.
- Kleinman, L., Zodet, M. W., Hakim, Z., Aledort, J., Barker, C., Chan, K., et al. (2000). Psychometric evaluation of the fatigue severity scale for use in chronic hepatitis C. *Quality of Life Research*, 9(5), 499-508.
- Knutsen, K. V., Brekke, M., Gjelstad, S., & Lagerløv, P. (2010). Vitamin D status in patients with musculoskeletal pain, fatigue and headache: a cross-sectional descriptive study in a multi-ethnic general practice in Norway. *Scandinavian journal of primary health care*, 28(3), 166-171.
- Koch, H., van Bokhoven, M. A., ter Riet, G., van Alphen-Jager, J. T., van der Weijden, T., Dinant, G.-J., & Bindels, P. J. (2009). Ordering blood tests for patients with unexplained fatigue in general practice: what does it yield? Results of the VAMPIRE trial. *The British Journal of General Practice*, 59(561), e93–e100. <http://doi.org/10.3399/bjgp09X420310>.
- Kohne, E. (2011). Hemoglobinopathies: clinical manifestations, diagnosis, and treatment. *Deutsches Ärzteblatt International*, 108(31–32), 532–540.

<https://doi.org/10.3238/arztebl.2011.0532>

- Kohne, E., & Kleihauer, E. (2010). Hemoglobinopathies in Germany—a longitudinal study over four decades. *Dtsch Arztebl Int*, *107*, σσ. 65–72.
- Kremastinos, D. T., Farmakis, D., Aessopos, A., Hahalis, G., Hamodraka, E., Tsiapras, D., & Keren, A. (2010). β -thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circulation: Heart Failure*, *3*(3), 451-458.
- Kremastinos, D. T., Tsiapras, D. P., Tsetsos, G. A., Rentoukas, E. I., Vretou, H. P., & Toutouzas, P. K. (1993). Left ventricular diastolic Doppler characteristics in beta-thalassemia major. *Circulation*, *88*(3), 1127-1135.
- Kroenke, K., & Price, R. K. (1993). Symptoms in the community. Prevalence, classification, and psychiatric comorbidity. *Archives of Internal Medicine*, *153*(21), 2474–2480. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8215752>
- Krupp, L. B., Alvarez, L. A., LaRocca, N. G., Steinberg, L. C. (1988) – Fatigue in multiple sclerosis. *Arch. Neurol.* *45*, 435-437
- Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J., & Steinberg, A. D. (1989). The fatigue severity scale: application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, *46*(10), 1121-1123.
- Kulozik, A. E. (2010). Hemoglobinopathies are on the increase. *Dtsch Arztebl Int*, *107*, σσ. 63-64.
- Kumari, M., Badrick, E., Chandola, T., Adam, E. K., Stafford, M., Marmot, M. G., ... & Kivimaki, M. (2009). Cortisol secretion and fatigue: associations in a community based cohort. *Psychoneuroendocrinology*, *34*(10), 1476-1485.
- Ladis V, Chouliaras G, Berdoukas V, Chatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, Youssef J, Kattamis A, Karagiorga-Lagana M (2011) Survival in a large cohort of Greek patients with transfusion-dependent beta thalassaemia and mortality ratios compared to the general population. *Eur J Haematol* *86*:332–338
- Lahmann, C., Henningsen, P., & Noll-Hussong, M. (2010). Somatoform pain disorder - Overview. *Psychiatria Danubina; Somatoforme Schmerzen - Ein Uberblick*.
- Lai, M., Origa, R., Danjou, F., Leoni, G., Vacquer, S., Anni, F., . . . Galanello, R. (2013). Natural history of hepatitis C in thalassemia major: a long-term prospective study. *European journal of Haematology*, *90*(6), σσ. 501-507. doi:10.1111/ejh.12086
- Lane, T. J., Manu, P., & Matthews, D. A. (1991). Depression and somatization in the chronic fatigue syndrome. *The American Journal of Medicine*, *91*(4), 335–344. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1951377>

- Lange, G., Wang, S., DeLuca, J., & Natelson, B. H. (1998). Neuroimaging in chronic fatigue syndrome. *The American Journal of Medicine*, 105(3A), 50S–53S. Retrieved from [http://www.amjmed.com/article/S0002-9343\(98\)00175-2/abstract](http://www.amjmed.com/article/S0002-9343(98)00175-2/abstract)
- Lavidor, M., Weller, A., & Babkoff, H. (2002). Multidimensional fatigue, somatic symptoms and depression. *British Journal of Health Psychology*, 7(Pt 1), 67–75. <https://doi.org/10.1348/135910702169367>
- Lawrie, S. M., Manders, D. N., Geddes, J. R., & Pelosi, A. J. (1997). A population-based incidence study of chronic fatigue. *Psychological Medicine*, 27(2), 343–353. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9089827>
- Leone, S. S., Huibers, M. J. H., Knottnerus, J. A., & Kant, I. J. (2007). Similarities, overlap and differences between burnout and prolonged fatigue in the working population. *QJM : Monthly Journal of the Association of Physicians*, 100(10), 617–627. <https://doi.org/10.1093/qjmed/hcm073>
- Lewis, G., & Wessely, S. (1992). The epidemiology of fatigue: more questions than answers. *Journal of Epidemiology and Community Health*, 46(2), 92–97. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=1059513&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Li, C., Barker, L., Ford, E. S., Zhang, X., Strine, T. W., & Mokdad, a H. (2008). Diabetes and anxiety in US adults: findings from the 2006 Behavioral Risk Factor Surveillance System. *Diabetic Medicine : A Journal of the British Diabetic Association*, 25(7), 878–881. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2008.02477.x>
- Li, Y. C., Kong, J., Wei, M., Chen, Z. F., Liu, S. Q., & Cao, L. P. (2002). 1,25-Dihydroxyvitamin D3 is a negative endocrine regulator of the renin-angiotensin system. *Journal of Clinical Investigation*. <https://doi.org/10.1172/JCI200215219>
- Lorey, F. (2000). Asian immigration and public health in California: thalassemia in newborns in California. *J Pediatr Hematol oncol*, 22(6), σσ. 564-566.
- Lorey, F., Cunningham, G., Vichinsky, E. P., Lubin, B. H., Witkowska, H. E., Matsunaga, A., . . . Chui, D. H. (2001). Universal newborn screening for Hb H disease in California. *Genet Test*, 5(2), σσ. 93-100.
- Lorusso, L., Mikhaylova, S. V., Capelli, E., Ferrari, D., Ngonga, G. K., & Ricevuti, G. (2009). Immunological aspects of chronic fatigue syndrome. *Autoimmunity reviews*, 8(4), 287-291.
- Lou, J. S., Kearns, G., Oken, B., Sexton, G., & Nutt, J. (2001). Exacerbated physical fatigue and mental fatigue in Parkinson's disease. *Movement disorders*, 16(2), 190-196.

- Loukopoulos, D. (1996, January). Current status of thalassemia and the sickle cell syndromes in Greece. In *Seminars in hematology* (Vol. 33, No. 1, p. 76).
- Loukopoulos, D. (2011) Pathophysiology of thalassemia. *Haema*; 2(3): 235-243.
- Love, R. R., Leventhal, H., Easterling, D. V., & Nerenz, D. R. (1989). Side effects and emotional distress during cancer chemotherapy. *Cancer*, 63(3), 604-612.
- Lovibond, P. F., & Lovibond, S. H. (1995). The structure of negative emotional states: comparison of the Depression Anxiety Stress Scales (DASS) with the Beck Depression and Anxiety Inventories. *Behaviour Research and Therapy*, 33(3), 335–343. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7726811>.
- Lyall, M., Peakman, M., & Wessely, S. (2003). A systematic review and critical evaluation of the immunology of chronic fatigue syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 55(2), 79–90. Retrieved from <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022399902005159>.
- Lydiard, R. B. (2001). Irritable bowel syndrome, anxiety, and depression: what are the links? *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62 Suppl 8, 38-45; discussion 46-7. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12108820>.
- Lyrakos, G. N., Arvaniti, C., Smyrnioti, M., & Kostopanagiotou, G. (2011). Translation and validation study of the depression anxiety stress scale in the greek general population and in a psychiatric patient's sample. *European Psychiatry*, 26, p. 1731.
- ☐ Lyrakos, G. N., Spyropoulos, I., Xatziagelaki, E., Tinas, C., Kostopanagiotou, G., & Spinaris, V. (2013). 1428–Predictors of multidimensional fatigue in general population in greece. *European Psychiatry*, 28, 1.
- Lyrakos, G. N., Vini, D., Aslani, H., & Drossou-Servou, M. (2012). Psychometric properties of the Specific Thalassemia Quality of Life instrument for adults. *Patient Preference and Adherence*, 6. <https://doi.org/10.2147/PPA.S30763>.
- Lyrakos, G., Aslani, E., Spinaris, V., Drossou-Servou, M., & Tsironi, M. (2017). Regression models for biopsychosocial factors affecting patients with haemoglobinopathies in a Greek hospital. *European Psychiatry*, 41, σσ. S411-S412.
- Lyrakos, G., Drossou-Servou, M., Vini, D., Aslani, H., & Spinaris, V. (2013). 1467–Symptoms of depression, anxiety and stress in patients with thalassemia in a greek transfusion center. *European Psychiatry*, 28, σ. 1.
- Lyrakos, G., Hatziagelaki, E., Spinaris, B., Damiigos, D., Spyropoulos, I., & Kostopanagiotou, G. (2012). The comparison of fatigue between patients with diabetes mellitus, psychiatric outpatients and general population in Greece. *European Psychiatry*, 27, p.

1.

- Lyrakos, G., Vini, D., Drossou-Servou, M., Aslani, E., & Spinaris, V. (2014). EPA-1592-Factors affecting well being in patients with thalassemia major. *European Psychiatry, 29*, σ. 1.
- Lyrakos, G., Vini, D., Spinaris, V., Aslani, H., & Drossou-Servou, M. (2013). 1475–Chelation therapy impact and its correlation with the psychological parameters in patients with thalassaemia. *European Psychiatry, 28*, σ. 1.
- Mackey, J. P. & Vivarelli, F. (1954). Sickle-cell Anaemia *Br. med. J.* 1(4856): 276.
- Maes, M., Twisk, F. N., Kubera, M., & Ringel, K. (2012). Evidence for inflammation and activation of cell-mediated immunity in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS): increased interleukin-1, tumor necrosis factor- α , PMN-elastase, lysozyme and neopterin. *Journal of affective disorders, 136*(3), 933-939.
- Mansbach, J. M., & Camargo, C. A. (2012). Acute respiratory infections. Στο A. Litonjua (Επιμ.), *Vitamin D and ling: Mechanisms and Disease Associations* (σσ. 181-200). New York, NY: Humana Press.
- Manu, P., Matthews, D. A., & Lane, T. J. (1988). The mental health of patients with a chief complaint of chronic fatigue. A prospective evaluation and follow-up. *Archives of Internal Medicine, 148*(10), 2213–2217. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3178379>.
- Manu, P., Matthews, D. A., & Lane, T. J. (1991). Panic disorder among patients with chronic fatigue. *Southern Medical Journal*.
- Martin, L. (2017, 5 21). *MedlinePlus*. Ανάκτηση από U.S. National Library of Medicine: <https://medlineplus.gov/ency/article/003088.htm>.
- Matthes-Martin, S., Lawitschka, A., Fritsch, G., Lion, T., Grimm, B., Breuer, S., ... & Minkov, M. (2013). Stem cell transplantation after reduced-intensity conditioning for sickle cell disease. *European journal of haematology, 90*(4), 308-312.
- McClish, D. K., Penberthy, L. T., Bovbjerg, V. E., Roberts, J. D., Aisiku, I. P., Levenson, J. L., . . . Smith, W. R. (2005). Health related quality of life in sickle cell patients: the PiSCES project. *Health Quality Life Outcomes, 29*(3). doi:<https://doi.org/10.1186/1477-7525-3-50>
- McCrone, P., Sharpe, M., Chalder, T., Knapp, M., Johnson, A. L., Goldsmith, K. A., & White, P. D. (2012). Adaptive pacing, cognitive behaviour therapy, graded exercise, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome: a cost-effectiveness analysis. *PloS One, 7*(8), e40808. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0040808>.
- Mednick, L., Yu, S., Trachtenberg, F., Xu, Y., Kleinert, D. A., Giardina, P. J., ... & Thompson, A.

- A. (2010). Symptoms of depression and anxiety in patients with thalassemia: prevalence and correlates in the thalassemia longitudinal cohort. *American journal of hematology*, 85(10), 802-805.
- Meeusen, R., & Watson, P. (2007). Amino Acids and the Brain : Do They Play a Role in “ Central Fatigue ”? Transport of Amino Acids. *International Journal of Sport Nutrition*, 17 Suppl, 37–46. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18577773>.
- Merkelbach, S., König, J., & Sittlinger, H. (2003). Personality traits in multiple sclerosis (MS) patients with and without fatigue experience. *Acta Neurologica Scandinavica*, 107(3), 195–201. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0404.2003.02037.x>.
- Messina, G., Colombo, E., Cassinerio, E., Ferri, F., Curti, R., Altamura, C., & Cappellini, M. (2008). Psychosocial aspects and psychiatric disorders in young adult with thalassemia major. *Intern Emerg Med*, 3, σσ. 339-343.
- Michlitsch, J., Azimi, M., Hoppe, C., Walters, M., Lubin, B., Lorey, F., & Vichinsky, E. (2009). Newborn screening for hemoglobinopathies in California. *Pediatr Blood Cancer*, 52(4), σσ. 486-490.
- Miller, A.C., & Gladwin, M.T. (2012). Pulmonary complications of sickle cell disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 185, 1154-1165.
- Miller, M. J., Neel, J. V., & Livingstone, F. B. (1956). Distribution of parasites in the red cells of sickle-cell trait carriers infected with Plasmodium falciparum. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, 50(3), 294-296.
- Modell, B., & Darlison, M. (2008). global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. *Bull World Health organ*, 86(6), σσ. 480-487.
- Modell, B., Darlison, M., Birgens, H., Cario, H., Faustino, P., Giordano, P. C., ... & Theodorsson, E. (2007). Epidemiology of haemoglobin disorders in Europe: an overview. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*, 67(1), 39-70.
- Modell, B., Khan, M., Darlison, M., Westwood, M. A., Ingram, D., & Pennell, D. J. (2008). Improved survival of thalassaemia major in the UK and relation to T2* cardiovascular magnetic resonance. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 10(1), 42.
- Moo-Penn, W., Bechtel, K., Jue, D., Chan, M. S., Hopkins, G., Schneider, N. J., ... & Schmidt, R. M. (1975). The presence of hemoglobin S and C Harlem in an individual in the United States. *Blood*, 46(3), 363-367.
- Moriarty, D. G., Zack, M. M., & Kobau, R. (2003). The Centers for Disease Control and Prevention's Healthy Days Measures—Population tracking of perceived physical and mental health over time. *Health and quality of life outcomes*, 1(1), 37.

- Motulsky, A. G. (1973). Frequency of sickling disorders in US blacks. *New England Journal of Medicine*, 288(1), 31-33.
- Musallam KM, Angastiniotis M, Eleftheriou A, & Porter JB.(2013) Cross-talk between available guidelines for the management of patients with beta-thalassemia major. *Acta Haematol.* 2013;130(2):64-73. doi: 10.1159/000345734.
- Musallam, K., Cappellini, M., & Taher, A. (2008). Challenges associated with prolonged survival of patients with thalassemia: transitioning from childhood to adulthood. *Pediatrics*, 121(5), σσ. 1426-1429.
- Nacul, L. C., Lacerda, E. M., Pheby, D., Campion, P., Molokhia, M., Fayyaz, S., ... Drachler, M. L. (2011). Prevalence of myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS) in three regions of England: a repeated cross-sectional study in primary care. *BMC Medicine*, 9, 91. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-9-91>
- Nater, U. M., Jones, J. F., Lin, J.-M. S., Maloney, E., Reeves, W. C., & Heim, C. (2010). Personality features and personality disorders in chronic fatigue syndrome: a population-based study. *Psychotherapy and Psychosomatics*, 79(5), 312–318. <https://doi.org/10.1159/000319312>
- Nater, U. M., Youngblood, L. S., Jones, J. F., Unger, E. R., Miller, A. H., Reeves, W. C., & Heim, C. (2008). Alterations in Diurnal Salivary Cortisol Rhythm in a Population-Based Sample of Cases With Chronic Fatigue Syndrome. *Psychosomatic Medicine*, 70, 298–305.
- National Institute for Health and Clinical Excellence Clinical guideline CG53. (2010). Chronic fatigue syndrome / Myalgic encephalomyelitis. NICE. Retrieved from <http://guidance.nice.org.uk/CG53>.
- National Institutes of Health; National Heart, Lung, and Blood Institute (2012). NIH Publication No. 02-2117. Revised June 2002.
- Neill, J., Belan, I., & Ried, K. (2006). Effectiveness of non-pharmacological interventions for fatigue in adults with multiple sclerosis, rheumatoid arthritis, or systemic lupus erythematosus: a systematic review. *Journal of Advanced Nursing*, 56(6), 617–635. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2648.2006.04054.x>
- Neu, D., Mairesse, O., Montana, X., Gilson, M., Corazza, F., Lefevre, N., ... & Verbanck, P. (2014). Dimensions of pure chronic fatigue: psychophysical, cognitive and biological correlates in the chronic fatigue syndrome. *European journal of applied physiology*, 114(9), 1841-1851.
- Newaskar, M., Hardy, K. A., & Morris, C. R. (2011). Asthma in sickle cell disease. *The Scientific World Journal*, 11, 1138-1152.

- Nijrolder, I., van der Windt, D. A. W. M., & van der Horst, H. E. (2008). Prognosis of fatigue and functioning in primary care: a 1-year follow-up study. *Annals of Family Medicine*, 6(6), 519–527. <https://doi.org/10.1370/afm.908>.
- Nimnuan, C., Rabe-Hesketh, S., Wessely, S., & Hotopf, M. (2001). How many functional somatic syndromes? *Journal of Psychosomatic Research*, 51(4), 549–557. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11595242>.
- Nisbet-Brown, E., Olivieri, N., Giardina, P., Grady, R., Neufeld, E., Séchaud, R., . . . Nathan, D. (2003). Effectiveness and safety of ICL670 in iron-loaded patients with thalassaemia: a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet*, 361, σσ. 1597-1602.
- Niu, S. F., Chung, M. H., Chen, C. H., Hegney, D., O'brien, A., & Chou, K. R. (2011). The effect of shift rotation on employee cortisol profile, sleep quality, fatigue, and attention level: a systematic review. *Journal of Nursing Research*, 19(1), 68-81.
- O'connell, C., & Stokes, E. K. (2014). Chapter 62 – Fatigue. In *A Comprehensive Guide to Geriatric Rehabilitation* (pp. 453–457). <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-4588-2.00062-0>
- Olivieri, N. F., Pakbaz, Z., & Vichinsky, E. (2010). HbE/beta-thalassemia: basis of marked clinical diversity. *Hematol oncol Clin North Am*, 24(6), σσ. 1055-1070.
- Olivieri, N. F., Pakbaz, Z., & Vichinsky, E. (2011). Hb E/beta-thalassaemia: a common & clinically diverse disorder. *Indian J med Res*, σσ. 522-531.
- Olivieri, N., Nathan, D., MacMillan, J., Wayne, A., Liu, P., McGee, A., . . . Cohen, A. (1994). Survival in medically treated patients with homozygous beta-thalassemia. *New England Journal of Medicine*, 331, σσ. 574-578.
- Osborne, R. H., De Abreu Lourenço, R., Dalton, A., Houltram, J., Dowton, D., Joshua, D. E., ... & Ho, P. J. (2007). Quality of life related to oral versus subcutaneous iron chelation: a time trade-off study. *Value in health*, 10(6), 451-456.
- Östlund, G. E., Borg, K. L., & Wahlin, Å. (2004). Cognitive functioning in post polio patients with and without fatigue: Limited evidence for brain fatigue. *European Journal of Neurology Supplement*, 11, 288.
- Ott, J., Promberger, R., Kober, F., Neuhold, N., Tea, M., Huber, J. C., & Hermann, M. (2011). Hashimoto's Thyroiditis Affects Symptom Load and Quality of Life Unrelated to Hypothyroidism: A Prospective Case–Control Study in Women Undergoing Thyroidectomy for Benign Goiter. *Thyroid*. <https://doi.org/10.1089/thy.2010.0191>.
- Pakbaz, Z., Treadwell, M., Yamashita, R., Quirolo, K., Foote, D., Quill, L., ... & Vichinsky, E. P.

- (2005). Quality of life in patients with thalassemia intermedia compared to thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1054(1), 457-461.
- Panepinto, J. A., Torres, S., Bendo, C. B., McCavit, T. L., Dinu, B., Sherman-Bien, S., ... Varni, J. W. (2014). PedsQL™ multidimensional fatigue scale in sickle cell disease: Feasibility, reliability, and validity. *Pediatric Blood and Cancer*, 31, 6–17.
- Parker, A. J. R., Wessely, S., & Cleare, A. J. (2001). The neuroendocrinology of chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Psychological Medicine*, 173(8), 1331–1345. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11722149>
- Payen, E., & Leboulch, P. (2012). Advances in stem cell transplantation and gene therapy in the β -hemoglobinopathies. *ASH Education Program Book*, 2012(1), 276-283.
- Payne, C., Wiffen, P. J., & Martin, S. (2012). Interventions for fatigue and weight loss in adults with advanced progressive illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*, 1, CD008427. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008427.pub2>
- Payne, K. A., Desrosiers, M. P., Caro, J. J., Baladi, J. F., Lordan, N., Proskorovsky, I., ... & Rofail, D. (2007). Clinical and economic burden of infused iron chelation therapy in the United States. *Transfusion*, 47(10), 1820-1829.
- Payne, K. A., Rofail, D., Baladi, J. F., Viala, M., Abetz, L., Desrosiers, M. P., ... & Proskorovsky, I. (2008). Iron chelation therapy: clinical effectiveness, economic burden and quality of life in patients with iron overload. *Advances in therapy*, 25(8), 725.
- Pennell, D. J., Berdoukas, V., Karagiorga, M., Ladis, V., Piga, A., Aessopos, A., ... Galanello, R. (2006). Randomized controlled trial of deferiprone or deferoxamine in beta-thalassemia major patients with asymptomatic myocardial siderosis. *Blood*, 107(9), 3738–3744.
- Pepe, A., Meloni, A., Capra, M., Cianciulli, P., Prossomariti, L., Malaventura, C., ... Maggio, A. (2011). Deferasirox, deferiprone and desferrioxamine treatment in thalassemia major patients: Cardiac iron and function comparison determined by quantitative magnetic resonance imaging. *Haematologica*, 96(1), 41–47. <https://doi.org/10.3324/haematol.2009.019042>.
- Pepper, C. M., Krupp, L. B., Friedberg, F., Doscher, C., & Coyle, P. K. (1993). A comparison of neuropsychiatric characteristics in chronic fatigue syndrome, multiple sclerosis, and major depression. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*.
- Peres, M. F. P., Zukerman, E., Young, W. B., & Silberstein, S. D. (2002). Fatigue in chronic migraine patients. *Cephalalgia*, 22(9), 720-724.
- Piel, F. B., Patil, A. P., Howes, R. E., Nyangiri, O. A., Gething, P. W., Dewi, M., ... & Hay, S. I.

- (2013). Global epidemiology of sickle haemoglobin in neonates: a contemporary geostatistical model-based map and population estimates. *The Lancet*, 381(9861), 142-151.
- Piga, G. A., A Fischer, R Leoni, G Ladis, V Voi, V Lund, U Tricta, F, R. K., Galanello R1, Kattamis A, Piga A, Fischer R, Leoni G, Ladis V, Voi V, Lund U, T. F., Galanello, R., Kattamis, A., Piga, A., ... Tricta, F. (2006). A prospective randomized controlled trial on the safety and efficacy of alternating deferoxamine and deferiprone in the treatment of iron overload in patients with thalassemia. *Haematologica*, 91(9), 1241–1243.
- Piper, B. F., Lindsey, A. M., Dodd, M. J., Ferketich, S., Paul, S. M., & Weller, S. (1989). The development of an instrument to measure the subjective dimension of fatigue. In *Management of Pain, Fatigue and Nausea* (pp. 199-208). Macmillan Education UK.
- Plat, O., Brambilla, D., Rosse, W., Milner, P., Castro, O., Steiberg, M., & Klug, P. (1994). Mortality In Sickle Cell Disease -- Life Expectancy and Risk Factors for Early Death. *The New England Journal of Medicine*, 330(23), 1639–1644.
- Poeschla, B., Strachan, E., Dansie, E., Buchwald, D. S., & Afari, N. (2013). Chronic Fatigue and Personality: A Twin Study of Causal Pathways and Shared Liabilities. *Annals of Behavioral Medicine : A Publication of the Society of Behavioral Medicine*, 45(3), 289–298. <http://doi.org/10.1007/s12160-012-9463-5>
- Porter, J. B., Evangelis, M., & El-Beshlawy, A. (2011). The challenges of adherence and persistence with iron chelation therapy. *International Journal of Hematology*, 94(5). <https://doi.org/10.1007/s12185-011-0927-3>
- Porter, J., & Viprakasit, V. (2014). Iron overload and chelation. Στο M. D. Cappellini, A. Cohen, J. Porter, & A. Taher (Επιμ.), *Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia (TDT)* (σσ. 42-97). Nikosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation Tif Publication NO. 20.
- Porter, J., Evangelis, M., & El-Beshlawy, A. (2011). Challenges of adherence and persistence with iron chelation therapy. *international journal of Hematology*, 94(5), σσ. 456-460.
- Poynard, T., Cacoub, P., Ratziu, V., Myers, R. P., Dezailles, M. H., Mercadier, A., ... Moussalli, J. (2002). Fatigue in patients with chronic hepatitis C. *Journal of Viral Hepatitis*. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2893.2002.00364.x>.
- Pradhan, P., Shah, H., Rao, P., Ashturkar, D., & Ghaisas, P. (2003). Psychopathology and self-esteem in chronic illness. *Indian J Pediatr*, 70, σσ. 135-138.
- Prasad, A. S. (2013). Discovery of Human Zinc Deficiency: Its Impact on Human Health and Disease—. *Advances in nutrition*, 4(2), 176-190.
- Prentice, A. (2008). Vitamin D deficiency: A global perspective. In *Nutrition Reviews*.

<https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.2008.00100.x>

- Prue, G., Rankin, J., Cramp, F., Allen, J., & Gracey, J. (2006). Fatigue in gynaecological cancer patients: a pilot study. *Supportive care in cancer*, *14*(1), 78-83.
- Querstret, D., Cropley, M., Kruger, P., & Heron, R. (2016). Assessing the effect of a Cognitive Behaviour Therapy (CBT)-based workshop on work-related rumination, fatigue, and sleep. *European Journal of Work and Organizational Psychology*.
<https://doi.org/10.1080/1359432X.2015.1015516>.
- Rabkin, J. G., McElhiney, M. C., Rabkin, R., & Ferrando, S. J. (2004). Modafinil treatment for fatigue in HIV+ patients: a pilot study. *The Journal of clinical psychiatry*, *65*(12), 1688-1695.
- Rahman, K., Burton, A., Galbraith, S., Lloyd, A., & Vollmer-Conna, U. (2011). Sleep-wake behavior in chronic fatigue syndrome. *Sleep (Rochester)*, *34*(5), 671–678.
- Ram, D., Darshan, M. S., Rao, T. S. S., & Honagodu, A. R. (2012). Suicide prevention is possible: A perception after suicide attempt. *Indian Journal of Psychiatry*, *54*(2), 172–176. <https://doi.org/10.4103/0019-5545.99535>.
- Raper, A.B. (1955). Malaria and the sickling trait. *Br. Med. J* , *14* (4923), 1186-9.
- Rascati K. (2009). Essentials of pharmacoeconomics. 2nd Ed. Lippincott Williams and Wilkins.; p 68-71 and 112-118.
- Ream, E., & Richardson, A. (1996). Fatigue: a concept analysis. *International Journal of Nursing Studies*, *33*(5), 519–529. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8886902>
- Ream, E., & Richardson, A. (1997). Fatigue in patients with cancer and chronic obstructive airways disease: a phenomenological enquiry. *International Journal of Nursing Studies*, *34*(1), 44–53. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9055120>
- Rees, D. C., Williams, T. N., & Gladwin, M. T. (2010). Sickle-cell disease. *The Lancet*, *376*(9757), 2018-2031.
- Resnick, L. M., Müller, F. B., & Laragh, J. H. (1986). Calcium-regulating hormones in essential hypertension. Relation to plasma renin activity and sodium metabolism. *Annals of Internal Medicine*.
- Ribeiro, L. S., & Proietti, F. A. (2004). Interrelations between fibromyalgia, thyroid autoantibodies, and depression. *The Journal of Rheumatology*, *31*(10), 2036–2040. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15468372>
- Rogers, T. (2018). *Cardiovascular Assessment, Complications*. Ανάκτηση από Thalassemia Foundation of Canada: <http://www.thalassemia.ca/wp-content/uploads/Ross->

thalassemia_and_heart_disease_for_patients_final.pdf

- Romani, A., Bergamaschi, R., Candeloro, E., Alfonsi, E., Callieco, R., & Cosi, V. (2004). Fatigue in multiple sclerosis: multidimensional assessment and response to symptomatic treatment. *Multiple Sclerosis Journal*, *10*(4), 462-468.
- Rose, L., Pugh, L. C., Lears, K., & Gordon, D. L. (1998). The fatigue experience: persons with HIV infection. *Journal of Advanced Nursing*, *28*(2), 295–304. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9725726>
- Ross, H. (2011). Cardiovascular Assessment, Complications, Prevention and Management. *National Patient & Parent Conference, 2011*. Toronto, Canada: Thalassemia Foundation of Canada.
- Rowe, P. C., Calkins, H., DeBusk, K., McKenzie, R., Anand, R., Sharma, G., ... Straus, S. E. (2001). *Fludrocortisone acetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial*. *Jama The Journal Of The American Medical Association* (Vol. 285). Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21681020>
- Royal Australasian College of Physicians. (2002). *Chronic Fatigue Syndrome, the Clinical practice guidelines*. Retrieved from <http://www.tnq-support-group.net/chronic-fatigue-syndrome-australia-guidelines-1.html>
- Satyajeet, R., Sherman, A., Morani-Sparks, M., Schweiker, O., & Hunter, K. (2014). Correction of Low Vitamin D Improves Fatigue: Effect of Correction of Low Vitamin D in Fatigue Study (EViDiF Study). *North American Journal of Medical Science*, *6*(8), 396–402.
- Schanberg, L. E., Gil, K. M., Anthony, K. K., Yow, E., & Rochon, J. (2005). Pain, stiffness, and fatigue in juvenile polyarticular arthritis: contemporaneous stressful events and mood as predictors. *Arthritis & Rheumatism*, *52*(4), 1196-1204.
- Schechter, A.N., Noguchi, C.M., & Rodgers, G. (1987). *Sickle cell disease*. In: Stamatoyannopoulos, G., Nienhuis, A.W., Leder, P., Majerus, P.W., (eds.) *The Molecular Basis of Blood Diseases*. Philadelphia: Saunders Co, p 179.
- Schleicher, R. L., Sternberg, M. R., Lacher, D. A., Sempos, C. T., Looker, A. C., Durazo-Arvizu, R. A., ... Johnson, C. L. (2016). The Vitamin D status of the US population from 1988 to 2010 using standardized serum concentrations of 25-hydroxyVitamin D shows recent modest increases. *American Journal of Clinical Nutrition*. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.127985>
- Schwartz, J. E., Jandorf, L., & Krupp, L. B. (1993). The measurement of fatigue: a new instrument. *Journal of Psychosomatic Research*, *37*(7), 753–762. Retrieved from

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8229906>

- Scott-Emnakpor, A. B. (1979). *Genetic aspects of sickle cell disease*. In: Scott, R.B. (ed.) "International Aspects of sickle cell Disease". Washington, D.C. Howard Univ. Center for sickle cell Disease. pp, 11-19.
- Serjeant, G. R. (2001). Geographic heterogeneity of sickle cell disease. *Disorders of hemoglobin*, 895-906.
- Seyedifar, M., Dorkoosh, F. A., Hamidieh, A. A., Naderi, M., Karami, H., Karimi, M., ... & Hadjibabaie, M. (2016). Health-related quality of life and health utility values in beta thalassemia major patients receiving different types of iron chelators in Iran. *International journal of hematology-oncology and stem cell research*, 10(4), 224.
- Sharpe, C. C., & Thein, S. L. (2011). Sickle cell nephropathy—a practical approach. *British journal of haematology*, 155(3), 287-297.
- Sharpe, M., Hawton, K., Simkin, S., Surawy, C., Hackmann, A., Klimes, I., ... Seagroatt, V. (1996). Cognitive behaviour therapy for the chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *BMJ : British Medical Journal*, 312(7022), 22–26.
- Shenoy, S. (2011). Hematopoietic stem cell transplantation for sickle cell disease: current practice and emerging trends. *ASH Education Program Book*, 2011(1), 273-279.
- Shinchuk, L., & Holick, M. F. (2007). Vitamin D and rehabilitation: Improving functional outcomes. *Nutrition in Clinical Practice*.
<https://doi.org/10.1177/0115426507022003297>.
- Singh, P., Agnihotri, A., Pathak, M. K., Shirazi, A., Tiwari, R. P., Sreenivas, V., ... Makharia, G. K. (2012). Psychiatric, somatic and other functional gastrointestinal disorders in patients with irritable bowel syndrome at a tertiary care center. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 18(3), 324–331.
- Siniscalchi, M., Iovino, P., Tortora, R., Forestiero, S., Somma, A., Capuano, L., ... Ciacci, C. (2005). Fatigue in adult coeliac disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2005.02619.x>
- Skowera, A., Peakman, M., Cleare, A., Davies, E., Deale, A., & Wessely, S. (2001). High prevalence of serum markers of coeliac disease in patients with chronic fatigue syndrome [2]. *Journal of Clinical Pathology*. <https://doi.org/10.1136/jcp.54.4.335>
- Small, S., & Lamb, M. (1999). Fatigue in chronic illness: the experience of individuals with chronic obstructive pulmonary disease and with asthma. *Journal of advanced nursing*, 30(2), 469-478.
- Smets, E. M., Garssen, B., Bonke, B., & De Haes, J. C. (1995). The Multidimensional Fatigue

- Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue. *Journal of Psychosomatic Research*, 39(3), 315–325. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7636775>
- Smith, M. S., Martin-Herz, S. P., Womack, W. M., & Marsigan, J. L. (2003). Comparative study of anxiety, depression, somatization, functional disability, and illness attribution in adolescents with chronic fatigue or migraine. *Pediatrics*, 111(4 Pt 1), e376-81. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12671155>
- Sobota, A., Yamashita, R., Xu, Y., Trachtenberg, F., Kohlbry, P., Kleinert, D. A., ... & Porter, J. B. (2011). Quality of life in thalassemia: A comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms. *American journal of hematology*, 86(1), 92-95.
- Spitzer, R. L., Williams, J. B., Kroenke, K., Linzer, M., deGruy, F. V, Hahn, S. R., ... Johnson, J. G. (1994). Utility of a new procedure for diagnosing mental disorders in primary care. The PRIME-MD 1000 study. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 272(22), 1749–1756. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7966923>.
- Stanistreet, D., Gabbay, M. B., Jeffrey, V., & Taylor, S. (2004). The role of primary care in the prevention of suicide and accidental deaths among young men: an epidemiological study. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 54(501), 254–258.
- Stedman, T. L. (2005). *Stedman's Medical Eponyms*. Lippincott Williams & Wilkins.
- Steinberg, M. H., Forget, B. G., Higgs, D. R., & Nagel, R. L. (2001). *Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management*. (M. H. Steinberg, B. G. Forget, D. R. Higgs, & R. L. Nagel, Eds.) Cambridge: Cambridge University Press.
- Stevens, M. C., Crooks, G. W., & Serjeant, G. R. (1985). The development of cardiomegaly in homozygous sickle cell disease. *West Indian med. j*, 34(4), 253-6.
- Stewart, S. T., Woodward, R. M., Rosen, A. B., & Cutler, D. M. (2008). The impact of symptoms and impairments on overall health in US national health data. *Medical Care*, 46(9), 954–962. <https://doi.org/10.1097/MLR.0b013e318179199f>
- Streetly, A., Latinovic, R., Hall, K., & Henthorn, J. (2009). Implementation of universal newborn bloodspot screening for sickle cell disease and other clinically significant haemoglobinopathies in England: screening results for 2005–7. *Journal of Clinical Pathology*, 62(1), 26-30.
- Strickland, P., Morriss, R., Wearden, A., & Deakin, B. (1998). A comparison of salivary cortisol in chronic fatigue syndrome, community depression and healthy controls. *Journal of*

- Affective Disorders*, 47(1–3), 191–194. Retrieved from http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=9476760
- Strouse, J. J., Lanzkron, S., & Urrutia, V. (2011). The epidemiology, evaluation and treatment of stroke in adults with sickle cell disease. *Expert review of hematology*, 4(6), 597-606.
- Sugahara, H., Akamine, M., Kondo, T., Fujisawa, K., Yoshimasu, K., Tokunaga, S., & Kudo, C. (2004). Somatic symptoms most often associated with depression in an urban hospital medical setting in Japan. *Psychiatry Research*, 128(3), 305–311. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15619801>
- Swain M. G.(2000) - Fatigue in chronic disease. *Clinical science*, 99, 1-8
- Swanson, K., Dwyre, D., Krochmal, J., & Raife, T. (2006). Transfusion-related acute lung injury (TRALI): current clinical and pathophysiologic considerations. *Lung*, 184(3), σσ. 177-185.
- Taerk, G. S., Toner, B. B., Salit, I. E., Garfinkel, P. E., & Ozersky, S. (1987). Depression in patients with neuromyasthenia (benign myalgic encephalomyelitis). *International Journal of Psychiatry in Medicine*, 17(1), 49–56.
- Taher, A. (2011). Clinical Management of Thalassemia: An international perspective. *National Patient & Parent Conference*. Canada: Thalassemia Foundation of Canada.
- Tanner, M. A., Galanello, R., Dessi, C., Smith, G. C., Westwood, M. A., Agus, A., ... Pennell, D. J. (2007). A randomized, placebo-controlled, double-blind trial of the effect of combined therapy with deferoxamine and deferiprone on myocardial iron in thalassemia major using cardiovascular magnetic resonance. *Circulation*, 115(14), 1876–1884. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.648790>
- Taylor, R. R., Jason, L. A., & Torres, A. (2000). Fatigue rating scales: an empirical comparison. *Psychological medicine*, 30(4), 849-856.
- Telfer, P., Constantinidou, G., Andreou, P., Christou, S., Modell, B., & Angastiniotis, M. (2005). Quality of life in thalassemia. *Annals of New York Academy Science*, 1054, σσ. 273-282.
- Thames, T., Karrh, L., Bajorek, E., & Higgins, C. (2012). Fatigue. Στο P. Paulman, J. Harrison, A. Paulman, L. Nasir, D. Collier, & S. Bryan (Επιμ.), *Signs and Symptoms in Family Medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier Mosby.
- Thein, S. L. (2004). Genetic insights into the clinical diversity of β thalassaemia. *British journal of haematology*, 124(3), 264-274.

- Thogmartin, J. R., Wilson, C. I., Palma, N. A., Ignacio, S. S., Shuman, M. J., & Flannagan, L. M. (2011). Sick cell trait-associated deaths: a case series with a review of the literature. *Journal of forensic sciences*, 56(5), 1352-1360.
- Thompson, A., Cunningham, M., Singer, S., Neufeld, E., Vichinsky, E., Yamashita, R., . . . Kwiatkowski, J. (2011). Red cell alloimmunization in a diverse population of transfused patients with thalassaemia. *British journal of Haematology*, 153(1), σσ. 121-128.
- Thuret, I., Hacini, M., Pégourié-Bandelier, B., Gardembas-Pain, M., Bisot-Locard, S., Merlat-Guitard, A., & Bachir, D. (2009). Socio-psychological impact of infused iron chelation therapy with deferoxamine in metropolitan France: ISOSFER study results. *Hematology*, 14(6), 315-322.
- Tools, W., & Therapy, C. (2013). Iron Chelation Therapy. *Chelation Therapy*.
- Trachtenberg, F., Vichinsky, E., Haines, D., Pakbaz, Z., Mednick, L., Sobota, A., ... & Giardina, P. J. (2011). Iron chelation adherence to deferoxamine and deferasirox in thalassemia. *American journal of hematology*, 86(5), 433-436.
- Traeger-Synodinos, J, Vrettou, C, Papadakis, M., & Kanavakis, E. (2011) The molecular Basis of Thalassaemia Syndromes. *Haema*; 2(3): 225-234.
- Trompeter, S., & Cohen, A. (2014). Blood transfusion. Στο M. Cappellini, A. Cohen, J. Porter, A. Taher, & V. Viprakasit (Επιμ.), *Guidlines for the management of transfusion dependent thalassaemia* (3rd εκδ., σσ. 28-41). Nikosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation .
- Tsironi, M., & Aessopos, A. (2005). The heart in sickle cell disease. *Acta cardiologica*, 60(6), 589-598.
- Turkoski, B. B. (2003). Tired Blood. *Orthopaedic Nursing*, 22(5), 363–368.
- Twisk, F. N. M., & Maes, M. (2009). A review on cognitive behavioral therapy (CBT) and graded exercise therapy (GET) in myalgic encephalomyelitis (ME) / chronic fatigue syndrome (CFS): CBT/GET is not only ineffective and not evidence-based, but also potentially harmful for many patients wit. *Neuro Endocrinology Letters*, 30(3), 284–299.
- Vaccarino, A. L., Sills, T. L., Evans, K. R., & Kalali, A. H. (2008). Prevalence and association of somatic symptoms in patients with Major Depressive Disorder. *Journal of Affective Disorders*, 110(3), 270–276. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.01.009>.
- van Staden, W. (CW). (2006). Conceptual issues in undifferentiated somatoform disorder and chronic fatigue syndrome. *Current Opinion in Psychiatry*.

<https://doi.org/10.1097/01.yco.0000245753.83502.d9>

- Vgontzas, A. N., Bixler, E. O., & Chrousos, G. P. (2006). Obesity-related sleepiness and fatigue: the role of the stress system and cytokines. *Annals Of The New York Academy Of Sciences, 1083*, 329–344. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17148748>
- Vichinsky, E. (2010). Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. *Ann N y Acad Sci, 1202*, σσ. 180-187.
- Viprakasit, V., & Origa, R. (2014). Genetic basis, pathophysiology and diagnosis. In V. Cappellini, M D; Cohen, A; Porter, J;Taher, A; Viprakasit (Ed.), *Guidelines For The Management Of Transfusion Dependent* (3rd ed., pp. 14–26). Nicosia, Cyprus.: Thalassaemia International Federation.
- Vogelzang, N. J., Breitbart, W., Cella, D., Curt, G. A., Groopman, J. E., Horning, S. J., ... & Portenoy, R. K. (1997, July). Patient, caregiver, and oncologist perceptions of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. In *Seminars in hematology* (Vol. 34, No. 3 Suppl 2, pp. 4-12).
- Voskaridou, E. C., & Terpos, E. (2011). Successful chelation therapy with the combination of deferasirox and deferiprone in a patient with thalassaemia major and persisting severe iron overload after single-agent chelation therapies. *British Journal of Haematology, 154*(5), σσ. 654-659.
- Voskaridou, E., Ladis, V., Kattamis, A., Hassapopoulou, E., Economou, M., Kourakli, A., ... & Koutsouka, F. (2012). A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deduced demographics, trends in mortality and affected births. *Annals of hematology, 91*(9), 1451-1458.
- Walker, E. A., Gelfand, A. N., Gelfand, M. D., & Katon, W. J. (1995). Psychiatric diagnoses, sexual and physical victimization, and disability in patients with irritable bowel syndrome or inflammatory bowel disease. *Psychological Medicine, 25*(6), 1259–1267. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8637955>
- Walker, M., & Wood, J. (2014). Cardiac complications. Στο M. Cappellini, A. Cohen, J. Porter, A. Taher, & V. Viprakasit (Επιμ.), *Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia* (3rd εκδ., σσ. 98-113). Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation.
- Ward, R. (2011). Iron Overload Therapies. *National Patient & Parent Conference*. Toronto: thalassaemia Foundation of Canada.
- Waye, J. S., & Chui, D. H. (2001). The alpha-globin gene cluster: genetics and

- disorders. *Clinical and investigative medicine*, 24(2), 103-109.
- Weatherall, D. J. (2001). Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health organ*, 79(8), σσ. 704-712.
- Weatherall, D. J. (2005). Keynote address: The challenge of thalassemia for the developing countries. *Ann N y Acad Sci*, 1054, σσ. 11-17.
- Weatherall, D. J. (2008). genetic variation and susceptibility to infection: the red cell and malaria. *British Journal of Haematology*, 141(3), σσ. 276-286.
- Weatherall, D. J. (2008b). Hemoglobinopathies worldwide: Present and future. *Current Molecular Medicine*, 8, σσ. 592-599.
- Weatherall, D. J. (2010). The inherited diseases of hemoglobin are an emerging global health burden. *Blood*, 115(22), σσ. 4331-4336.
- Weatherall, D. J. (2011). The challenge of haemoglobinopathies in resource-poor countries. *British journal of haematology*, 154(6), 736-744.
- Weatherall, D. J. (2012). The definition and epidemiology of non-transfusion-dependent thalassemia. *Blood Rev*, 26(Suppl 1), σσ. 3-6.
- Weatherall, D. J., Clegg, J. B., Higgs, D. R., & Wood, W. G. (2000). The hemoglobino -. Στο C. R. Scriver, A. L. Beauder, W. S. Sly, & D. Valle (Επιμ.), *The metabolic basis of inherited disease* (8th εκδ.). New york: Mc Graw-Hill.
- Weatherall, D.J. (2001). Genetic disorders of heamoglobin. Postgraduate Hematology 4nd edn. Oxford University Press; USA, 6:91-119.
- Wedro, B. (2018, 1 31). *Fatigue Symptoms, Causes, and Treatment*. (C. Davis, Επιμ.)
Ανάκτηση 5 10, 2018, από MedicineNet.com:
https://www.medicinenet.com/fatigue/article.htm#fatigue_definition_and_facts
- Weijman, I., Kant, I., Swaen, G. M., Ros, W. J. G. G., Rutten, G. E. H. M. H. M., Schaufeli, W. B., ... Winnubst, J. a. M. M. (2004). Diabetes, employment and fatigue-related complaints: a comparison between diabetic employees, “healthy” employees, and employees with other chronic diseases. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 46(8), 828–836.
- Wessely, S. (1998). The epidemiology of chronic fatigue syndrome. *Epidemiologia e Psichiatria Sociale*, 7(1), 10–24.
- Wessely, S., & Powell, R. (1989). Fatigue syndromes: a comparison of chronic “postviral” fatigue with neuromuscular and affective disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 52(8), 940–948.
- Wessely, S., Chalder, T., Hirsch, S., Wallace, P., & Wright, D. (1996). Psychological symptoms,

somatic symptoms, and psychiatric disorder in chronic fatigue and chronic fatigue syndrome: a prospective study in the primary care setting. *The American Journal of Psychiatry*, 153(8), 1050–1059.

- While, A., & Mullen, J. (2004). Living with sickle cell disease: the perspective of young people. *British journal of nursing*, 13, σσ. 320-325.
- White, P. D., Goldsmith, K. A., Johnson, A. L., Potts, L., Walwyn, R., DeCesare, J. C., ... Sharpe, M. (2011). Comparison of adaptive pacing therapy, cognitive behaviour therapy, graded exercise therapy, and specialist medical care for chronic fatigue syndrome (PACE): a randomised trial. *Lancet*, 377(9768), 823–836.
[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(11\)60096-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(11)60096-2)
- Wijeratne, C., Hickie, I., & Brodaty, H. (2007). The characteristics of fatigue in an older primary care sample. *Journal of Psychosomatic Research*, 62(2), 153–158.
<https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2006.09.011>.
- Wikland, B., Löwhagen, T., & Sandberg, P. O. (2001). Fine-needle aspiration cytology of the thyroid in chronic fatigue. *Lancet*, 357(9260), 956–957. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11289370>
- Wilson, A., Hickie, I., Lloyd, A., Hadzi-Pavlovic, D., Boughton, C., Dwyer, J., & Wakefield, D. (1994). Longitudinal study of outcome of chronic fatigue syndrome. *BMJ British Medical Journal*, 308(6931), 756–759. Retrieved from <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2539669&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
- Wilson, J. (2018). *Cortisol & Adrenal Function*. Avάκτηση από AdrenalFatigue.org:
<https://adrenalfatigue.org/cortisol-adrenal-function/>
- Winningham, M. L., Nail, L. M., Burke, M. B., Brophy, L., Cimprich, B., Jones, L. S., ... Beck, S. (1994). Fatigue and the cancer experience: the state of the knowledge. *Oncology Nursing Forum*, 21(1), 23–36.
- Wolfe, F., Smythe, H. a., Yunus, M. B., Bennett, R. M., Bombardier, C., Goldenberg, D. L., ... Sheon, R. P. (1990, February). The american college of rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia. *Arthritis & Rheumatism*.
- Wood, J. C., & Noetzli, L. (2010). Cardiovascular MRI in thalassemia major. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1202(1), 173-179.
- Wood, J. C., Enriquez, C., Ghugre, N., Tyzka, J. M., Carson, S., Nelson, M. D., & Coates, T. D. (2005). MRI R2 and R2* mapping accurately estimates hepatic iron concentration in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease patients. *Blood*, 106(4),

1460-1465.

- Woolf, A. D. (2015). History and physical examination. Στο M. C. Hockberg, A. J. Silman, J. S. Smolen, M. E. Weinblatt, & M. H. Weisman, *Rheumatology* (6th εκδ., σσ. 209-224). Philadelphia: Elsevier Ltd. doi:doi.org/10.1016/B978-0-323-09138-1.00028-0.
- Wu, S. M., Yang, H. C., Thayer, J. F., & Andersen, B. L. (2014). Association of the Physiological Stress Response with Depressive Symptoms in Breast Cancer Patients. *Psychosomatic medicine*, 76(4), 252.
- Xia, S., Zhang, W., Huang, L., & Jiang, H. (2013). Comparative efficacy and safety of deferoxamine, deferiprone and deferasirox on severe thalassemia: A meta-analysis of 16 randomized controlled trials. *PLoS ONE*, 8(12), 1–9.
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0082662>
- Yamamoto, T. (2015). Comorbid Latent Adrenal Insufficiency with Autoimmune Thyroid Disease. *European Thyroid Journal*. <https://doi.org/10.1159/000433532>.
- Yamashita, R., Mednick, L., & Haines, D. (2014). Psychological Support. Στο M. Cappellini, A. Cohen, J. Porter, A. Taher, & V. Viprakasit (Επιμ.), *Guidelines for the management of transfusion dependent thalassaemia* (3rd εκδ., σσ. 210-223). Nicosia, Cyprus: Thalassaemia International Federation .
- Yehuda, R., & Seckl, J. (2011). Minireview: stress-related psychiatric disorders with low cortisol levels: a metabolic hypothesis. *Endocrinology*, 152(12), 4496-4503.
- Yellowlees, P., & Kalucy, R. (1990). Psychological aspects of asthma and the consequent research implications. *Annals of New York Academy Science*, 97, σσ. 628-634.
- Yengil, E., Acipayam, C., Kokacya, M. H., Kurhan, F., Oktay, G., & Ozer, C. (2014). Anxiety, depression and quality of life in patients with beta thalassemia major and their caregivers. *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, 7(8), 2165–2172.
- Yfantopoulos, J. (2001). The Greek version of the EuroQol (EQ-5D) instrument. *Archives of Hellenic Medicine*, 18(2), 180-191.
- Yoshiuchi, K. (2007). [Psychological symptoms in chronic fatigue syndrome]. *Nihon Rinsho. Japanese Journal of Clinical Medicine*, 65(6), 1023–1027. Retrieved from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17561692>
- Yu, D., Lee, D., & Man, N. (2009). Fatigue among older people: a review of the research literature. *International Journal of Nursing Studies*, 47, σσ. 216-228.
- Zerr, D. M. (2012). Human herpesvirus 6 (HHV-6) disease in the setting of transplantation. *Current opinion in infectious diseases*, 25(4), 438-444.

Ελληνόγλωσσες παραπομπές

- Βρεττού, Χ., Traeger-Συνοδινού, J., & Καναβάκης, Ε. (2011) Σύγχρονη προσέγγιση στον προγεννητικό έλεγχο. *Haema*, 2, 319-329.
- Δαφέρμος, Β. (2005). Κοινωνική Στατιστική με το SPSS. Θεσσαλονίκη: Εκδόσεις Ζήτα.
- Καναβάκη, Ι., Ρόμπος, Ι., & Παπασωτηρίου, Ι. (2011) Ο ρόλος του ενδοθηλίου στις μιοσφαιρινοπάθειες: το παράδειγμα της δρεπανοκυτταρικής νόσου και της ενδιάμεσης μεσογειακής αναιμίας. *Haema*, 2(3), 262-271.
- Λειβαδιώτου, Μ., Ζάκα, Μ., Πραγκαστή, Δ., Δεναξά, Α., Ανθή, Α., & Φαρμάκης, Μ. (2005) Οξύ θωρακικό σύνδρομο. *Πνεύμων*, 18, 105-110.
- Λυράκος, Γ., Αρβανίτη, Χ., & Κωστοπαναγιώτου, Γ. (2012). Ελληνικό ερωτηματολόγιο μέτρησης της κατάθλιψης του άγχους και του στρες. In Α. Σταλίκας, Σ. Τριλίβα, & Π. Ρούσση (Eds.), Τα ψυχομετρικά εργαλεία στην Ελλάδα. Νέα επαυξημένη και βελτιωμένη έκδοση (pp. 779–779). Αθήνα: Εκδόσεις Πεδίο.
- Λυρακος, Γ., Χατζηαγγελάκη, Ε., Δαμίγος, Δ., Σπιναρης, Β., Μπατιστάκη, Χ., Σμυρνιώτη, Μ., . . . Κωστοπαναγιώτου, Γ. (2011) *Στάθμιση του πολυδιάστατου ερωτηματολογίου κόπωσης Multidimensional Fatigue Inventory (MFI 20)*. 3ο πανελλήνιο συνέδριο Ψυχιατρικής στην πρωτοβάθμια Φροντίδα Υγείας. Κυλλήνη.
- Μεγαλακάκη, Α., Σταμούλη, Μ. (2013) Δρεπανοκυτταρική νόσος - Νεότερα δεδομένα, *Haema*, 4(1): 78-89
- Πάγκαλης, Γ.Α, (2008) Αιμοσφαιρινοπάθειες: Αιματολογία στην Κλινική Πράξη, Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, Αθήνα, (14): 306-337.
- Παπανικολάου, Χ. (2008) *Εργαστηριακή Διάγνωση Δρεπανοκυτταρικής Νόσου*. Πρακτικά 2ο Πανελληνίου Συνεδρίου Δρεπανοκυτταρικής Νόσου, 14-15 Νοεμβρίου, Αθήνα,.
- Παρασκευόπουλος, Ι. (1993). Μεθοδολογία επιστημονικής έρευνας. Αθήνα: Πανεπιστήμιο Αθηνών.
- Σχίζας, Ν., Τέγος, Κ., Βουτσαδάκης, Α., Αραμπατζής, Γ., Αγγελοπούλου, Π., Χρυσανθόπουλος, Κ., Αθανασιάδου, Α., Μπαθρέλου, Σ., Ρόμπος, Ι., Σκάριου, Δ., & Δαβάκης, Μ. (1977) Η συχνότητα και κατανομή της β-Μεσογειακής Αναιμίας και παθολογικών αιμοσφαιρινών στην Ελλάδα. Μία μελέτη σε 15.500 νεοσύλλεκτους στις Ελληνικές Ένοπλες Δυνάμεις. *Επιθεώρηση Ενόπλων Δυνάμεων*, 11, 197.
- Τσιρώνη, Μ. (2010) *Εκτίμηση της ποιότητας ζωής στη μείζονα θαλασσαιμία με τη χρήση των ερωτηματολογίων sf-36 και Eq-5d* (Μεταπτυχιακή εργασία) Ελληνικό Ανοικτό Πανεπιστήμιο, Σχολή Κοινωνικών Επιστημών, Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας Ε.Σ.Υ. Πάτρα.

Φερτάκης, Α., & Τραυλός, Α. (1998) Αιμοσφαιρινοπάθειες: Παθολογική Φυσιολογία Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης, Αθήνα : 411-41.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

1. Φόρμα συγκατάθεσης

Τα παρακάτω ερωτηματολόγια μελετούν την επίδραση της κόπωσης στην συναισθηματική κατάσταση των μεταγγιζόμενων. Για το σκοπό αυτό, θεωρούμε τη βοήθειά σας πολύτιμη. Παρακαλούμε, συμπληρώσετε τα ερωτηματολόγια που ακολουθούν, σύμφωνα με τις οδηγίες που δίνονται. **Η συμπλήρωση των ερωτηματολογίων είναι ΑΝΩΝΥΜΗ και θα διαφυλαχθεί το ΑΠΟΡΡΗΤΟ των πληροφοριών που μας χορηγείτε.** Για το σκοπό αυτό, παρακαλούμε υπογράψτε στην παρακάτω φόρμα και στην συνέχεια συμπληρώστε τα παρακάτω ερωτηματολόγια.

Ο συμμετέχων

2. Ερωτηματολόγιο δημογραφικών χαρακτηριστικών

Αύξων αριθμός ασθενούς _____

Να συμπληρωθεί από τον θεράποντα πριν την συμπλήρωση του ερωτηματολογίου από τον ασθενή

Τιμή αιμοσφαιρίνης πριν την μετάγγιση

κορεσμός οξυγόνου

τιμή φερριτίνης πριν την χορήγηση ερωτηματολογίου

Τιμές μαγνητικής τομογραφίας καρδιολογικού ελέγχου

Ημερομηνία μετάγγισης ___ / ___ / _____ (ΗΗ/ΜΜ/ΧΧΧΧ)

Παρακαλώ απαντήστε στα παρακάτω ερωτήματα, μαυρίζοντας τον κύκλο στην απάντηση που σας εκφράζει αυτή τη στιγμή.

1. **Φύλο:** Άντρας ① Γυναίκα ②

2. Η ηλικία σας είναι: _____

3. Διάγνωση:

① ομόζυγος β MA ② ενδιάμεσος MA ③ μικροδρεπανοκυτταρική ④ ΗbH

4. Η θεραπεία αποσιδήρωσης που χρησιμοποιώ περιλαμβάνει:

① per'os χάπι ② διάλυμα χηλικού παράγοντα ③ υποδόρια ④ συνδυαστική

5. Η εκπαίδευση σας είναι:

① Δημοτικό, ② Γυμνάσιο, ③ Λύκειο, ④ ΑΕΙ/ ΤΕΙ, ⑤ Μεταπτυχιακό/ Διδακτορικό

6. Ο τόπος διαμονής σας είναι : Αθήνα ① Εκτός Αθηνών ②

7. Η οικογενειακή σας κατάσταση είναι:

① Ελεύθερος-η , ② Παντρεμένος-η , ③ Διαζευγμένος-η, ④ Χήρος-α

8. Αν έχετε παιδιά, πόσα έχετε; _____

9. Κάθε πότε μεταγγίζετε; _____ μέρες

10. Παραλείπετε την θεραπεία αποσιδήρωσης

① 1 φορά /μήνα, ② 1φορά /15 μέρες ③ 1 φορά / βδομάδα ④ περιστασιακά για μεγάλα χρονικά διαστήματα ⑤ διακοπή κατ εντολή γιατρού

11. 'Νιώθετε κούραση; Ναι _____ Όχι _____

12. Αν ναι πόσο συχνά;

① Καθημερινά, ② συχνά στη βδομάδα, ③ 1-2 μέρες στη βδομάδα, ④ λίγες φορές το μήνα

13. Αν θέλατε να περιγράψετε την τωρινή κατάσταση της υγείας σας σε μία γραμμή όπου 0 θα σήμαινε τη χειρότερη υγεία που μπορεί να έχει κάποιος και 100 την καλύτερη δυνατή σωματική κατάσταση πόσο θα είχατε; Βάλτε μία κάθετη γραμμή εκεί που νομίζεται ότι είναι η υγεία σας τώρα.

0 _____ 100

14. Σε γενικές γραμμές η κατάσταση της υγείας σας είναι:

Εξαιρετική	Πολύ καλή	Καλή	Μέτρια	Κακή
①	②	③	④	⑤

15. Αξιολόγηση κόπωσης

1. Νιώθετε κόπωση Ναι _____ Όχι _____

2. Αν ναι που πιστεύετε ότι οφείλετε;

A) Στη μη μετάγγιση ___ B) Λόγο καθημερινών δραστηριοτήτων _____

Γ) Κούρασης στη δουλειά _____ Δ) καταθλιπτική διάθεση _____ E) άλλο _____

2. Περιγράψτε πότε είναι πιο έντονη η κόπωση σας σε σχέση με την ημέρα μετάγγισης σας

3. Πόσο καιρό αντιμετωπίζετε προβλήματα κόπωσης πριν την μετάγγιση;

A. Λιγότερο από 1 εβδομάδα _____

B. Μεταξύ 6 μέρες και 2 βδομάδες _____

Γ. Από 2 βδομάδες έως και 1μήνα _____

4. Πόσο συχνά αντιμετωπίσατε κόπωση τον τελευταίο μήνα

A. Καθημερινά _____

B. Τις περισσότερες μέρες _____

Γ. Μερικές φορές (λιγότερες από τις μισές ημέρες) _____

Δ. Σπάνια _____

5. Η κόπωση αποτελεί μαζί με την ΜΑ ένα από τα 3 πιο σοβαρά σας προβλήματα; Ναι

____ Όχι ____ Δεν είμαι σίγουρος ____

6. Έχει η κόπωση σας αυξηθεί σημαντικά κατά την διάρκεια του τελευταίου μήνα;

Ναι ____ Όχι ____

7. Εάν ναι, ποιος νομίζετε ότι είναι ο λόγος (-οι) για αυτήν την πρόσφατη αύξηση της κόπωσης;

3. Πολυδιάστατο ερωτηματολόγιο Κόπωσης

Ελληνικό Πολυδιάστατο Ερωτηματολόγιο Κόπωσης Ελληνική Απόδοση και Στάθμιση :Λυράκος Γεώργιος

Οδηγίες: Με τη βοήθεια των δηλώσεων που ακολουθούν θα επιθυμούσαμε να πάρουμε μια ιδέα για το πώς αισθάνεστε τελευταία. Υπάρχει παραδείγματος χάριν, η δήλωση: "ΑΙΣΘΑΝΟΜΑΙ ΧΑΛΑΡΟΣ/Η". Εάν πιστεύετε ότι αυτό είναι ολότελα αληθινό, και ότι πράγματι έχετε αισθανθεί χαλαρός το τελευταίο διάστημα, παρακαλώ τοποθετήστε ένα X στο ακραίο αριστερό κουτί όπως αυτό:

ναι, αυτό είναι αλήθεια 1 2 3 4 5 όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια.

Όσο περισσότερο διαφανείτε με τη δήλωση, τόσο περισσότερο μπορείτε να τοποθετήσετε 'ένα X στην κατεύθυνση του "όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια".

Παρακαλούμε μην παραλείψετε καμία δήλωση και τοποθετήστε μόνο ένα X στα κουτιά που αφορούν την κάθε δήλωση.

1	Αισθάνομαι πως είμαι σε φόρμα	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
2	Σωματικά, νιώθω πως μπορώ να κάνω ελάχιστα πράγματα.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
3	Νιώθω πως έχω πολύ ενέργεια.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
4	Έχω την διάθεση να κάνω ένα σωρό ωραία πράγματα.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
5	Αισθάνομαι κουρασμένος.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
6	Πιστεύω ότι κάνω πολλά πράγματα σε μια ημέρα.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
7	Όταν κάνω κάτι, μπορώ να μείνω συγκεντρωμένος σε αυτό.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
8	Σωματικά μπορώ να αντέξω πολλά πράγματα.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
9	Νευριάζω όταν αναγκάζομαι να κάνω πράγματα.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
10	Νομίζω πως κάνω πολύ λίγα πράγματα κατά την διάρκεια μιας μέρας.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
11	Μπορώ να συγκεντρωθώ καλά.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
12	Είμαι ξεκούραστος.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
13	Χρειάζεται να προσπαθήσω πολύ για να συγκεντρωθώ σε κάτι.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
14	Σωματικά αισθάνομαι πως είμαι σε κακή κατάσταση.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
15	Έχω πολλά σχέδια.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
16	Κουράζομαι εύκολα.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
17	Ολοκληρώνω λίγα πράγματα.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
18	Νιώθω πως δεν θέλω να κάνω τίποτα.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
19	Οι σκέψεις μου περιπλανιούνται πολύ εύκολα.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια
20	Σωματικά αισθάνομαι πως είμαι σε άριστη κατάσταση.	ναι, αυτό είναι αλήθεια	<input type="checkbox"/> 1	<input type="checkbox"/> 2	<input type="checkbox"/> 3	<input type="checkbox"/> 4	<input type="checkbox"/> 5	όχι, αυτό δεν είναι αλήθεια

4. DASS

DASS21					
George N. Lyraeos et all 2011		Όνομα :		Ημερομηνία:	
<p>Παρακαλώ διαβάστε κάθε δήλωση και κυκλώστε έναν αριθμό 0 ..1 ..2 ή 3 που προσδιορίζει πόσο η δήλωση σας αντιπροσώπευσε κατά τη διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας. Δεν υπάρχει καμία σωστή ή λανθασμένη απάντηση. Μην ξοδέψετε πάρα πολύ χρόνο σε οποιαδήποτε δήλωση. Βαθμολογήστε σύμφωνα με την ακόλουθη κλίμακα:</p> <p>0 Δεν ίσχυσε καθόλου για μένα 1 Ίσχυε για μένα σε έναν ορισμένο βαθμό, ή για μικρό χρονικό διάστημα. 2 Ίσχυε για μένα σε έναν ιδιαίτερο βαθμό, ή για μεγάλο χρονικό διάστημα. 3 Ίσχυε για μένα πάρα πολύ, ή τις περισσότερες φορές.</p>					
1	Δεν μπορούσα να ηρεμήσω τον εαυτό μου	0	1	2	3
2	Ένωθα ότι το στόμα μου ήταν ξηρό	0	1	2	3
3	Δεν μπορούσα να βιώσω κανένα θετικό συναίσθημα	0	1	2	3
4	Δυσκολευόμουν ν' ανασάνω (π.χ., υπερβολικά γρήγορη αναπνοή, κόψιμο της ανάσας μου χωρίς να έχω κάνει σωματική προσπάθεια)	0	1	2	3
5	Μου φάνηκε δύσκολο να αναλάβω την πρωτοβουλία να κάνω κάποια πράγματα	0	1	2	3
6	Είχα την τάση να αντιδρώ υπερβολικά στις καταστάσεις που αντιμετώπιζα	0	1	2	3
7	Αισθάνθηκα τρεμούλα (πχ στα χέρια)	0	1	2	3
8	Αισθανόμουν συχνά νευρικότητα	0	1	2	3
9	Ανησυχούσα για τις καταστάσεις στις οποίες θα μπορούσα να πανικοβληθώ και να φανώ ανόητος στους άλλους	0	1	2	3
10	Ένωσα ότι δεν είχα τίποτα να προσμένω με ενδιαφέρον	0	1	2	3
11	Βρήκα τον εαυτό μου να νιώθει ενοχλημένος	0	1	2	3
12	Μου ήταν δύσκολο να χαλαρώσω	0	1	2	3
13	Ένωθα μελαγχολικός και απογοητευμένος	0	1	2	3
14	Δεν μπορούσα να ανεχτώ οτιδήποτε με κρατούσε από το να συνεχίσω με αυτό που έκανα	0	1	2	3
15	Ένωσα πολύ κοντά στον πανικό	0	1	2	3
16	Τίποτα δεν μπορούσε να με κάνει να νιώσω ενθουσιασμό	0	1	2	3
17	Ένωσα ότι δεν άξιζα πολύ ως άτομο	0	1	2	3
18	Ένωσα ότι ήμουν αρκετά ευερέθιστος	0	1	2	3
19	Αισθανόμουν την καρδιά μου να χτυπάει χωρίς να έχει προηγηθεί σωματική άσκηση (ταχυπαλμία, αρρυθμία)	0	1	2	3
20	Ένωσα φοβισμένος χωρίς να υπάρχει λόγος	0	1	2	3
21	Ένωσα πως η ζωή δεν είχε νόημα	0	1	2	3