



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΕΛΟΠΟΝΝΗΣΟΥ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΝΘΡΩΠΙΝΗΣ ΚΙΝΗΣΗΣ ΚΑΙ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ
ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ

ΓΕΩΡΓΙΟΣ ΠΕΤΡΑΚΟΣ
ΜΑΙΕΥΤΗΡΑΣ - ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΟΣ

ΣΠΑΡΤΗ 2019

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΙ ΚΥΗΣΗ

ΠΕΡΙΓΕΝΝΗΤΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΚΑΙ ΕΚΒΑΣΗ

Πετράκος Γεώργιος

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τσιρώνη Μαρία, Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου (επιβλέπουσα)

Καττάμης Αντώνιος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας - Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ανδριόπουλος Παναγιώτης, Επίκουρος Καθηγητής Επιδημιολογίας και Πρόληψης Νοσημάτων του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

ΕΠΤΑΜΕΛΗΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Τσιρώνη Μαρία, Καθηγήτρια Παθολογίας του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Καττάμης Αντώνιος, Καθηγητής Παιδιατρικής Αιματολογίας - Ογκολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Ανδριόπουλος Παναγιώτης, Επίκουρος Καθηγητής Επιδημιολογίας και Πρόληψης Νοσημάτων του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Ζυγά Σοφία, Καθηγήτρια Βασικής Νοσηλευτικής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Περδικάρης Παντελής, Επίκουρος Καθηγητής του Τμήματος Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Πελοποννήσου

Παναγόπουλος Περικλής, Επίκουρος Καθηγητής Μαιευτικής – Γυναικολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Μαστοράκος Γεώργιος, Καθηγητής Ενδοκρινολογίας της Ιατρικής Σχολής του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών

Αφιερώνεται στην οικογένειά μου

ΣΥΝΤΟΜΟ ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

1995: Πτυχίο Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών .

1996-1997 : Στρατιωτική θητεία ως ιατρός σε Άρτα , Χίο και 401 Γ.Σ.Ν.Α.

1997-1998 : Υπηρεσία υπαίθρου ως Αγροτικός Ιατρός στο Π.Ι. Ανάβρας –Κ.Υ. Αλμυρού.

1999-2005 : Ειδίκευση στην Γενική Χειρουργική – Παιδοχειρουργική και Μαιευτική Γυναικολογία στο Περιφερειακό Γενικό Νοσοκομείο Πειραιά Τζάνειο.

Στα πλαίσια της ειδικότητας 6μηνη εκπαίδευση στην Κυτταρολογία , Παθολογική Ανατομία και Ενδοκρινολογία.

2006: Τίτλος ειδικότητας Μαιευτικής Γυναικολογίας (Β΄ Μ/Γ Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών).

1/6/2006-31/5/2007: Επικουρικός Επιμελητής Β΄ στην Μ/Γ Κλινική Γ.Ν. Κυπαρισσίας.

14/8/2007-13/8/2008 και 1/9/2008-31/10/2008: Επικουρικός Επιμελητής Β΄ στην Μ/Γ Κλινική Γ.Ν. Καρδίτσας.

1/11/2008-1/11/2009: Επιμελητής Β΄ στην Μ/Γ Κλινική Γ.Ν Καρδίτσας.

2/11/2009 έως 31/05/2013: Επιμελητής Β΄ στην Μ/Γ Κλινική Γ.Ν. Καλαμάτας.

1/06/2013 έως 30/09/2018 Επιμελητής Α΄ στην Μ/Γ Κλινική Γ.Ν. Καλαμάτας.

1/10/2018 έως σήμερα Διευθυντής στην Μ/Γ Κλινική Γ.Ν. Καλαμάτας

ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ - ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟ ΕΡΓΟ

- Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Παθολογία της Κύησης» διάρκειας 4 εξαμήνων στην Γ΄ Μ/Γ Κλινική Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών – Π.Γ.Ν. Αττικό.
- Πρόγραμμα Μεταπτυχιακών Σπουδών «Διοίκηση Υπηρεσιών Υγείας» διάρκειας 3 εξαμήνων στο ΤΕΙ Πελοποννήσου.
- 6μηνη μετεκπαίδευση στους Υπερήχους στην Πανεπιστημιακή Μ/Γ Κλινική του Π.Γ.Ν. Λάρισας.

- Σεμινάριο Μαιευτικού Επείγοντος ALSO (Advanced Life Support in Obstetrics).
- Σεμινάρια Κολποσκόπησης με πρακτική εξάσκηση – Athens Colposcopy training course (Ελληνική Εταιρεία Κολποσκόπησης και Παθολογίας Τραχήλου – European Federation for Colposcopy).
- Σεμινάρια οικογενειακού προγραμματισμού (Ελληνική Εταιρεία Οικογενειακού Προγραμματισμού και Β΄ Μ/Γ Κλινική Πανεπιστημίου Αθηνών).
- Συμμετοχή στο Κ.Ε.Κ. της Β΄ Μ/Γ Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών και στο Κ.Ε.Κ. του Π.Γ.Ν.Π. Τζάνειο.
- Συμμετοχή σε ερευνητικά πρωτόκολλα διατροφής εγκύων σε συνεργασία με το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών.
- Παρακολούθηση των Μετεκπαιδευτικών Μαθημάτων της Β΄ Μ/Γ Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών και της Πανεπιστημιακής Μ/Γ Κλινικής του Π.Γ.Ν. Λάρισας.
- Συμμετοχή στο Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Ειδικευομένων Ιατρών στο Π.Γ.Ν.Π. Τζάνειο , Γ.Ν. Κυπαρισσίας , Γ.Ν. Καρδίτσας και Γ.Ν. Καλαμάτας.
- Συμμετοχή στο Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Νοσηλευτικής Χειρουργικής Ειδικότητας στο Π.Γ.Ν.Π. Τζάνειο.
- Συμμετοχή στο Εκπαιδευτικό Πρόγραμμα Νοσηλευτικής Σχολής Γ.Ν. Καλαμάτας.
- Συμμετοχή ως Σύεδρος σε μεγάλο αριθμό Διεθνών και Ελληνικών Συνεδρίων και Σεμιναρίων.
- Μέλος της Οργανωτικής Επιτροπής και ομιλίες σε Σεμινάρια και Ημερίδες σε συνεργασία με την Ελληνική Εταιρεία Οικογενειακού Προγραμματισμού.

ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ – ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ

10 Ξενογλωσσες Δημοσιεύσεις σε Διεθνή Επιστημονικά Περιοδικά

10 Δημοσιεύσεις σε Ελληνικά Επιστημονικά Περιοδικά

56 Δημοσιεύσεις Περιλήψεων σε Διεθνή και Ελληνικά Επιστημονικά Περιοδικά

182 Ανακοινώσεις σε Διεθνή και Ελληνικά Συνέδρια

Περιεχόμενα

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	9
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	12
ABSTRACT	14
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	16
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	17
1.ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ Ή ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	21
2. α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ	22
2.1 α-θαλασσαιμία-2 (σιωπηλός φορέας)	23
2.2 α-θαλασσαιμία-1 (ετερόζυγη και ομόζυγη).....	23
2.3 Αιμοσφαιρινοπάθεια H.....	23
2.4 Αιμοσφαιρινοπάθεια Bart's.....	24
3. β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ.....	25
3.1 Μοριακή βάση και παθοφυσιολογία	26
3.2. Κλινικές συνέπειες και εργαστηριακά ευρήματα.....	28
3.3 Κληρονομικότητα της β- Μεσογειακής Αναιμίας.....	30
3.4 Καρδιά και β – Μεσογειακή Αναιμία.....	32
3.5 Ήπαρ και β – Μεσογειακή Αναιμία.....	32
3.6 HCV λοίμωξη και β – Μεσογειακή Αναιμία.....	34
3.7 Ενδοκρινοπάθειες και β – Μεσογειακή Αναιμία	35
Υποθυρεοειδισμός	35
Σακχαρώδης Διαβήτης.....	37
Γονιμότητα.....	41
Οστεοπόρωση.....	45
3.8 Θρομβοφιλία στη Μεσογειακή Αναιμία.....	48
3.9 Θεραπευτική αντιμετώπιση της β - Μεσογειακής Αναιμίας.....	56
3.10 Γονιδιακή θεραπεία στη β – Μεσογειακή Αναιμία	66
4. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ	74
5. ΚΥΗΣΗ ΣΤΗ β - ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	88
6. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΣΤΗ β – ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	94
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	98
7.ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	99
7.1.Σκοπός της έρευνας	99
7.2.Ερευνητικοί στόχοι	99

8. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	100
8.1.Πληθυσμός της μελέτης.....	100
8.2.Μέθοδος.....	100
8.3.Ηθική και δεοντολογία.....	100
8.4.Στατιστική ανάλυση.....	101
9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	102
9.1.Δημογραφικά στοιχεία.....	102
9.2 Νοσολογικά χαρακτηριστικά.....	104
10.ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	149
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	155
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	164

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η μεσογειακή αναιμία ή θαλασσαιμία είναι η πιο κοινή κληρονομούμενη διαταραχή και οφείλεται σε ελάττωση ή πλήρη κατάργηση της σύνθεσης μίας ή περισσότερων αλύσων της αιμοσφαιρίνης. Διακρίνονται δύο βασικοί τύποι θαλασσαιμιών, οι α και β ανάλογα με το ποια από τις δύο αλύσους α και β υπολείπεται στην παραγωγή της. Η επίπτωση της β -θαλασσαιμίας είναι υψηλή στις λαούς της Ανατολικής Μεσογείου. Στην Ελλάδα η β -Μεσογειακή Αναιμία (β -MA) έχει άνιση κατανομή κυμαινόμενη από 5 – 20 % με μέση συχνότητα 5,5 – 8 %. Η κλινική εικόνα της β -MA ανάλογα με τη σοβαρότητα εμπίπτει σε τρεις κλινικές διαβαθμίσεις: α) μείζων β -MA ή νόσος του Cooley, β) ενδιάμεσος β -MA και γ) ετερόζυγος β -MA.

Η περιορισμένη διάρκεια ζωής και ο υπογοναδισμός ευθύνονται για το μικρό αριθμό κύψεων που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σε ασθενείς με ομόζυγη β -MA. Η σύγχρονη όμως θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών (συχνές μεταγγίσεις και η συστηματική αποσιδήρωση) βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση και την επιβίωση τους και έχει οδηγήσει στη βελτίωση του επιπέδου ζωής και στην επιτυχή έκβαση της αναπαραγωγικής ικανότητας και της δημιουργίας οικογένειας. Έτσι, η εγκυμοσύνη στις πάσχουσες από β -MA δεν είναι κάτι σπάνιο ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια και καθώς αυξάνονται οι ασθενείς που ενηλικιώνονται, περισσότερες γυναίκες με ομόζυγη β -MA θα ξεκινήσουν μια κύηση και θα δέχονται την περιγεννητική φροντίδα των ειδικών μαιευτικών κέντρων. Επομένως, είναι απαραίτητη η γνώση των παραγόντων κινδύνων κατά την κύηση γυναικών με ομόζυγη β -MA, ώστε να εξασφαλίζεται η κατάλληλη αντιμετώπιση και παρακολούθηση τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου.

Για εκείνες τις περιπτώσεις που δεν μπορεί να επιτευχθεί αυτόματη σύλληψη, άλλες μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως σπερματέγχυση ή IVF, έχουν εξίσου καλά αποτελέσματα. Η συστηματική αποσιδήρωση και τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης πριν την κύηση αποτελούν αναγκαία προϋπόθεση για την ομαλή πρόοδο και έκβαση του τοκετού. Οι θαλασσαιμικές ασθενείς που ενδιαφέρονται να τεκνοποιήσουν πρέπει να έχουν την ενημέρωση και την καθοδήγηση τόσο από τον αιματολόγο τους όσο και από μία ιατρική ομάδα που ασχολείται με τα προβλήματα που προκύπτουν από τη νόσο ή σχετίζονται με αυτή. Η ενημέρωση αυτή πρέπει να ξεκινά πριν τη σύλληψη και οι μελλοντικοί γονείς πρέπει να γνωρίζουν όλα τα θέματα που αφορούν τόσο την υγεία της μητέρας όσο και του νεογνού.

Κατά τα τελευταία χρόνια η παρακολούθηση των ασθενών με θαλασσαιμία χαρακτήρισε τις κύσεις αυτές ως κύσεις υψηλού κινδύνου λόγω της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η καρδιά, το ήπαρ και το ενδοκρινικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευπαθή σε μια θαλασσαιμική έγκυο. Η εκτίμηση αυτών των συστημάτων τόσο πριν όσο και κατά την διάρκεια της κύησης είναι πολύ σημαντική. Είναι αναγκαία η συχνή παρακολούθηση από τον αιματολόγο για τη ρύθμιση των μεταγγίσεων και τη χορήγηση αποσιδήρωσης αν αυτή χρειαστεί. Την κύρια ευθύνη βέβαια φέρει ο εξειδικευμένος γυναικολόγος που θα παρακολουθεί τη μητέρα και το έμβρυο.

Με την προϋπόθεση της στενής συνεργασίας μιας ομάδας ιατρών (αιματολόγος, καρδιολόγος, ενδοκρινολόγος) και με βασικό συντονιστή το θεράποντα μαιευτήρα – γυναικολόγο η κύηση είναι εφικτή και μπορεί να εξελιχθεί ομαλά και με ασφάλεια τόσο για τη θαλασσαιμική μητέρα όσο και για το νεογνό της.

Δεδομένου ότι οι βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με την κύηση στη Μεσογειακή Αναιμία είναι περιορισμένες, σκοπός αυτής της μελέτης είναι η καταγραφή και η δημιουργία μίας βάσης δεδομένων ασθενών, ώστε να συμβάλλει στην κατανόηση και την δημιουργία νέων προοπτικών για την ασφαλή διεκπεραίωση της κύησης στις θαλασσαιμικές ασθενείς.

Η εργασία αυτή ολοκληρώθηκε με την συμβολή των συναδέλφων ιατρών των 24 Μονάδων Μεσογειακής Αναιμίας, όπου συμπληρώθηκαν και τα ερωτηματολόγια. Για το λόγο αυτό θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον Καθηγητή κ. Καττάμη Αντώνιο, τους Διευθυντές/Υπεύθυνους των Μονάδων Μεσογειακής Αναιμίας κυρίες Βασιλειάδη Άρτεμις, Βλαχάκη Ευθυμία, Γιάσαρη Παναγιώτα, Γούλα Αναστασία, Δημητριάδου Ευθυμία, Δρακάκη Καλλιόπη, Δρόσου Μαρουσώ, Κατσάτου Μαρία, Κουράκλη Αλεξάνδρα, Μαίλη Πολυξένη, Ντελίκου Σοφία, Παντελίδου Δέσποινα, Πετροπούλου Φωτεινή, Τζούμαρη Ιωάννα, Φραγκοδημήτρη Χριστίνα και τους κυρίους Αδαμόπουλο Ιωάννη, Γκουτζουβελίδη Άγγελο, Διαμαντίδη Μιχάλη, Ευτυχιάδη Ευτύχιο, Καιάφα Παναγιώτη, Κληρονόμο Ευάγγελο, Λαδή Βασίλειο, Λαφιατή Ιωάννη, Λαφιωιάτη Στυλιανό και Μέμμο Χρήστο . Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω την κα Βάνα Μυρίλλα, πρόεδρο της Ελληνικής Ομοσπονδίας Θαλασσαιμίας.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες εκφράζω στην επιβλέπουσα Καθηγήτρια κα Τσιρώνη Μαρία για την εμπιστοσύνη που έδειξε στο πρόσωπό μου, καθώς και την αμέριστη συμπαράσταση και καθοδήγηση σε όλα τα στάδια αυτής της προσπάθειας.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω τον Καθηγητή κ. Καττάμη Αντώνιο για τη συνεργασία και τη στήριξη του. Ήταν ιδιαίτερη τιμή για εμένα να αποτελεί μέλος της τριμελούς επιτροπής της διατριβής μου.

Θερμές ευχαριστίες στον Επίκουρο Καθηγητή κ. Ανδριόπουλο Παναγιώτη για συνολική του βοήθεια στην παραγματοποίηση της παρούσας διδακτορικής διατριβής.

Θερμές ευχαριστίες στην Καθηγήτρια κα Ζυγά Σοφία τόσο για την παρουσία της στην επταμελή επιτροπή όσο και για τη συμβολή της στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Ένα θερμό ευχαριστώ στον Επίκουρο Καθηγητή κ. Περδικάρη Παντελή για την παρουσία του στην επταμελή επιτροπή.

Δεν θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω τον Επίκουρο Καθηγητή Μαιευτικής και Γυναικολογίας κ. Παναγόπουλο Περικλή, ο οποίος υπήρξε όλα αυτά τα χρόνια μία ανεξάντλητη πηγή έμπνευσης και θάρρους, πολύτιμος δάσκαλος και καθοδηγητής. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για την προσωπική και επαγγελματική στήριξη που μου προσέφερε.

Ιδιαίτερη τιμή αποτελεί η παρουσία στην επταμελή επιτροπή του Καθηγητή κ. Μαστοράκου Γεωργίου, τον οποίο ευχαριστώ θερμά.

Θα αποτελούσε παράλειψη να μην ευχαριστήσω τους συναδέλφους μου κ. Μπουντουβά Δημήτριο και κα. Λαμπροπούλου Διονυσία, καθώς και την σύζυγό μου Μαιευτήρα – Γυναικολόγο κα. Αλχαζίδου Έλενα, για την πολύτιμη βοήθεια τους στην ολοκλήρωση της διδακτορικής διατριβής.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω όλες τις θαλασσαιμικές εγκύους που συμμετείχαν στη μελέτη.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Τα θαλασσαιμικά σύνδρομα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που μεταβιβάζονται κατά τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα και οφείλονται σε βλάβες των γονιδίων των πεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Οι βλάβες αυτές οδηγούν σε ελαττωμένη σύνθεση μίας ή περισσότερων αλυσίδων, με συνέπεια ελαττωμένη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης ή των αιμοσφαιρινών των οποίων η αλυσίδα αυτή αποτελεί μέρος. Οι θαλασσαιμίες ανάλογα με το γονίδιο που έχει υποστεί βλάβη διακρίνονται αδρά σε α και β -θαλασσαιμίες. Η περιορισμένη διάρκεια ζωής και ο υπογοναδισμός ευθύνονται για το μικρό αριθμό κυήσεων που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σε ασθενείς με ομόζυγη β -MA. Η σύγχρονη όμως θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση και την επιβίωση τους και έχει οδηγήσει στη βελτίωση του επιπέδου ζωής και στην επιτυχή έκβαση της αναπαραγωγικής ικανότητας και της δημιουργίας οικογένειας.

ΣΚΟΠΟΣ: Δεδομένου ότι οι μελέτες στη βιβλιογραφία σχετικά με επιδημιολογικά στοιχεία των κυήσεων με μεσογειακή αναιμία είναι περιορισμένες και περιορίζονται συνήθως σε μεμονωμένες αναφορές περιστατικών (case report) χωρίς την ύπαρξη καταγεγραμμένων χαρακτηριστικών αυτών, η παρούσα μελέτη στοχεύει να καταγράψει και να διερευνήσει τα κλινικά χαρακτηριστικά των εν λόγω κυήσεων καθώς και την έκβαση αυτών.

ΜΕΘΟΔΟΣ: Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν γυναίκες με μεσογειακή αναιμία που γέννησαν από το 2001 έως το 2018. Η συλλογή των δεδομένων έγινε από τους ιατρικούς φακέλους των κέντρων και μονάδων μεσογειακής αναιμίας. Στην μελέτη μας, για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την επιτυχή έκβαση της κύησης, τον πρόωρο τοκετό και την εισαγωγή του νεογνού στη μονάδα έγιναν αναλύσεις λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ).

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Πληθυσμό της μελέτης αποτέλεσαν 335 γυναίκες με β -μεσογειακή αναιμία. Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν 32,4 έτη και οι περισσότερες ήταν έγγαμες (93,8%). 95% αυτών ήταν Ελληνικής καταγωγής. Η σύλληψη ήταν αυτόματη στο 59,6% των τοκετών, ενώ ο μέσος αριθμός κυήσεων ήταν 1,8. 12,8% των συμμετεχουσών παρουσίασε σακχαρώδη διαβήτη κύησης και 10,7% αυτών αιμορραγία

κατά την κύηση. 65,3% των κυήσεων που καταγράφηκαν είχε διάρκεια 37-40 εβδομάδες και 28,8% 33-36 εβδομάδες. 30,6% των πρωτοτόκων νεογνών εισήχθησαν σε Μονάδα Νεογνών, με μέση διάρκεια νοσηλείας τις 17,8 ημέρες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Η κύηση στην β-μεσογειακή αναιμία αποτελεί μία κατάσταση υψηλού κινδύνου, με αυξημένα ποσοστά επιπλοκών και η παρακολούθηση ανάλογων περιστατικών θα πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα αναφοράς.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Haemoglobinopathies form a heterogenous group of inherited disorders, inherited in an autosomal recessive pattern, and are associated with damages of genes controlling the synthesis of polypeptide chains of hemoglobin. These disorders lead to reduced production of one or more hemoglobin chains, resulting in diminished hemoglobin synthesis. Depending on the affected gene, thalassaemias are distinguished in alpha and beta thalassaemias. Reduced life expectancy and hypogonadism are responsible for the small number of gestations in patients with homozygous beta thalassaemia. Current treatment however has significantly improved prognosis and survival, leading to the improvement of the quality of life and improvement of fecundity.

PURPOSE: Given the fact that bibliography lacks data concerning pregnancy in women with thalassemia, referring mainly to case reports, aim of this study is to examine and record clinical features of such gestations and their obstetric outcome.

MATERIAL AND METHODS: The study sample collected consists of women with thalassemia, that gave birth between 2001 and 2018. The data collection was based on medical records and consented questionnaires of women in major Greek thalassemia centers. In order to discover independent factors related to a successful gestational outcome, preterm labor and neonatal NICU admittance and hospitalization, logistic regression analysis with the stepwise procedure was used in our study, resulting in odds ratio with 95% trust rate.

RESULTS: The study sample collected consists of 335 women with beta thalassemia. Mean gestational age of documented women was 32,4 years, the vast majority of which were married (93,8 %). 95% were of Greek origin. In 59,6% of documented labors, conception was spontaneous, while the mean gestational number was 1,8. 12,8% of women suffered from gestational diabetes and 10,7% from intrapartum hemorrhage. 65,3% of women gave birth at gestational age between 37 – 40 weeks and 28,8% between 33 – 36 weeks of

gestation. 30,6% of neonates were admitted to NICU with mean duration of hospitalization 17,8 days.

CONCLUSION: Pregnancy in women with thalassaemia should be considered a high-risk pregnancy, with an increased risk for complications, and be managed by certified centers and units.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η μεσογειακή αναιμία ή θαλασσαιμία είναι κληρονομική αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος, η οποία οφείλεται σε ελάττωση ή πλήρη κατάργηση της σύνθεσης μίας ή περισσοτέρων αλυσών της αιμοσφαιρίνης. Διακρίνονται δύο βασικοί τύποι θαλασσαιμιών, οι α και β ανάλογα με το ποια από τις δύο αλυσούς α και β υπολείπεται στην παραγωγή της. Η επίπτωση της β -θαλασσαιμίας είναι υψηλή στις λαούς της Ανατολικής Μεσογείου και ιδιαίτερα στην Ελλάδα, στις ακτές της Τουρκίας, σε περιοχές της Ιταλίας, στα μεσογειακά νησιά όπως η Σαρδηνία, η Σικελία, η Κορσική, η Κύπρος και η Κρήτη. Στην Ελλάδα η β -Μεσογειακή Αναιμία (β -MA) έχει άνιση κατανομή κυμαινόμενη από 5 - 20 % με μέση συχνότητα 5,5 - 8 %. Η κλινική εικόνα της β -MA ανάλογα με τη σοβαρότητα εμπίπτει σε τρεις κλινικές διαβαθμίσεις: α) μείζων β -MA ή νόσος του Cooley, β) ενδιάμεσος β -MA και γ) ετερόζυγος β -MA.

Στη μείζονα θαλασσαιμία περιλαμβάνονται ασθενείς με ομοζυγωτία ($\beta\beta^0$, $\beta\beta^+$) ή συνδυασμένη ετεροζυγωτία β -θαλασσαιμίας ($\beta\beta^+$). Η κλινική εικόνα και τα εργαστηριακά ευρήματα αποτελούν συνέπεια της παθοφυσιολογίας της νόσου, η οποία χαρακτηρίζεται (α) από μη αποτελεσματική ερυθροποίηση και ελάττωση του χρόνου επιβίωσης των ερυθροκυττάρων, και (β) από αυξημένη ερυθροποίηση τόσο ενδομυελικά όσο και σε εξωμυελικές περιοχές.

Η αντιμετώπιση της νόσου περιλαμβάνει (α) μεταγγίσεις αίματος, (β) αποσιδήρωση (δεσφεριξαμίνη, δεφερασιρόξη ή δεφεριπρόνη), (γ) συμπτωματική αγωγή και ενδεχομένως (δ) σπληνεκτομή. Η μεταμόσχευση του μυελού των οστών και η γονιδιακή θεραπεία αποτελούν τους μόνους τρόπους ριζικής αντιμετώπισης της νόσου.

Η ενδιάμεση β -θαλασσαιμία αποτελεί μία ενδιάμεση κλινική κατάσταση μεταξύ ετερόζυγης και μείζονος θαλασσαιμίας, η οποία όμως οφείλεται σε μεταλλάξεις με μεγάλη ποικιλία που μπορεί να αφορούν σε ένα από τα δύο ή και στα δύο β γονίδια. Διαφέρει από τη μείζονα β -θαλασσαιμία στο γεγονός ότι, συνήθως, δεν απαιτείται μετάγγιση αίματος.

Η ενδιάμεση β -θαλασσαιμία αποτελεί μία ιδιαίτερα ετερογενή ομάδα τόσο από κλινικής όσο και από εργαστηριακής άποψης. Στην κατηγορία αυτή κατατάσσονται ασθενείς με μέτρια αναιμία, συνήθως χωρίς ανάγκη μετάγγισης και κατά κανόνα με μακρά επιβίωση.

Η ετερόζυγη β -θαλασσαιμία είναι γνωστή και ως στίγμα της μεσογειακής αναιμίας ή ως ελάσσων β -θαλασσαιμία, δεδομένου ότι η κλινική εικόνα και η σοβαρότητα της νόσου βρίσκεται στον αντίποδα της μείζονος β -θαλασσαιμίας. Στην Ελλάδα ποσοστό περίπου 8% είναι φορείς της νόσου με υψηλότερη επίπτωση στην Καρδίτσα, στη Βοιωτία, στην

Ηλεία και στα Ιόνια νησιά (άνω του 15%). Στην Κύπρο και τη Σαρδηνία το ποσοστό των φορέων είναι 15-17%, ενώ στη μαύρη φυλή το ποσοστό είναι 0.5-1%.

Τα άτομα είναι ασυμπτωματικά, ενώ αναιμία παρατηρείται μόνο σε περιπτώσεις αυξημένων αιμοποιητικών αναγκών, όπως συμβαίνει στην κύηση ή μετά από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις. Η διάγνωση της ετερόζυγης β-θαλασσαιμίας είναι απαραίτητη, ώστε να επιτυγχάνεται σωστός οικογενειακός προγραμματισμός, αλλά και να αποφεύγεται η άσκοπη χορήγηση σιδήρου.

Σε έγκυες όπου γίνεται διάγνωση ετερόζυγης β-MA προτείνεται η χορήγηση 5 mg φυλλικού οξέος την ημέρα. Σε βεβαιωμένη ανεπάρκεια σιδήρου έλεγχος των επιπέδων φερριτίνης και χορήγηση σιδήρου.

Περίπου 3500 Έλληνες πάσχουν σήμερα από μεσογειακή αναιμία. Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται μια μείωση της συχνότητας της νόσου που οφείλεται στον προγεννητικό έλεγχο, εξέταση που γίνεται στο πρώτο τρίμηνο της κύησης με βιοψία τροφοβλάστης (CVS) ή στο δεύτερο τρίμηνο με αμνιοκέντηση (λήψη κυττάρων από το αμνιακό υγρό). Εάν το έμβρυο πάσχει από μεσογειακή αναιμία, οι γονείς ενημερώνονται και αποφασίζουν αν θα διακόψουν την εγκυμοσύνη.

Τέλος υπάρχει και η επιλογή της Προεμφυτευτικής Γενετικής Διάγνωσης (Preimplantation Genetic Diagnosis-PGD), δηλαδή της διάγνωσης πριν την εμφύτευση του γονιμοποιημένου ωαρίου. Η μέθοδος αυτή είναι ίσως περισσότερο αποδεκτή σε ορισμένες κοινότητες, που αντιτίθενται στη διακοπή μιας εγκυμοσύνης.

Η περιορισμένη διάρκεια ζωής και ο υπογοναδισμός ευθύνονται για το μικρό αριθμό κυήσεων που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σε ασθενείς με ομόζυγη β-MA. Η σύγχρονη όμως θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών (συχνές μεταγγίσεις και η συστηματική αποσιδήρωση) βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση και την επιβίωση τους και έχει οδηγήσει στη βελτίωση του επιπέδου ζωής και στην επιτυχή έκβαση της αναπαραγωγικής ικανότητας και της δημιουργίας οικογένειας. Έτσι, η εγκυμοσύνη στις πάσχουσες από β-MA δεν είναι κάτι σπάνιο ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια και καθώς αυξάνονται οι ασθενείς που ενηλικιώνονται, περισσότερες γυναίκες με ομόζυγη β-MA θα ξεκινήσουν μια κύηση και θα δέχονται την περιγεννητική φροντίδα των ειδικών μαιευτικών κέντρων. Επομένως, είναι απαραίτητη η γνώση των παραγόντων κινδύνων κατά την κύηση γυναικών με ομόζυγη β-MA, ώστε να εξασφαλίζεται η κατάλληλη αντιμετώπιση και παρακολούθηση τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου.

Η πρώτη αναφορά επιτυχούς κύησης σε γυναίκα με μείζονα β-θαλασσαιμία έγινε το 1969 από τους Walker και Whelton. Τα τελευταία χρόνια καταγράφεται προοδευτικά αυξανόμενος αριθμός κυήσεων με επιτυχή έκβαση (Tambakoudis et al 1997, Daskalakis et al 1998, Aessopos et al 1999).

Για εκείνες τις περιπτώσεις που δεν μπορεί να επιτευχθεί αυτόματη σύλληψη, άλλες μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής, όπως σπερματέγχυση ή IVF, έχουν εξίσου καλά αποτελέσματα. Η συστηματική αποσιδήρωση και τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης πριν την κύηση αποτελούν αναγκαία προϋπόθεση για την ομαλή πρόοδο και έκβαση του τοκετού. Οι θαλασσαιμικές ασθενείς που ενδιαφέρονται να τεκνοποιήσουν πρέπει να έχουν την ενημέρωση και την καθοδήγηση τόσο από τον αιματολόγο τους όσο και από μία ιατρική ομάδα που ασχολείται με τα προβλήματα που προκύπτουν από τη νόσο ή σχετίζονται με αυτή. Η ενημέρωση αυτή πρέπει να ξεκινά πριν τη σύλληψη και οι μελλοντικοί γονείς πρέπει να γνωρίζουν όλα τα θέματα που αφορούν τόσο την υγεία της μητέρας όσο και του νεογνού.

Κατά τα τελευταία χρόνια η παρακολούθηση των ασθενών με θαλασσαιμία χαρακτήρισε τις κύσεις αυτές ως κύσεις υψηλού κινδύνου λόγω της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η καρδιά, το ήπαρ και το ενδοκρινικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευπαθή σε μια θαλασσαιμική έγκυο. Η εκτίμηση αυτών των συστημάτων τόσο πριν όσο και κατά την διάρκεια της κύησης είναι πολύ σημαντική. Επιπρόσθετα, οι θαλασσαιμικές έγκυες παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοφιλίας, λοιμώξεων και διαταραχών του αναπνευστικού. Είναι αναγκαία η συχνή παρακολούθηση από τον αιματολόγο για τη ρύθμιση των μεταγγίσεων και τη χορήγηση αποσιδήρωσης αν αυτή χρειαστεί. Την κύρια ευθύνη βέβαια φέρει ο εξειδικευμένος γυναικολόγος που θα παρακολουθεί τη μητέρα και το έμβρυο.

Βασικές προϋποθέσεις καλής έκβασης και ασφάλειας της κύησης

Κατά τον προγραμματισμό

- Εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας (ECG, υπερηχοκαρδιογράφημα, MRI)
- Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας (ηπατικά ένζυμα, υπερηχογράφημα, MRI, βιοψία)
- Ιογενείς λοιμώξεις: HBV, HCV, HIV, CMV
- Ενδοκρινολογικός έλεγχος: σακχαρώδης διαβήτης, θυρεοειδής
- Εκτίμηση αιμοσιδήρωσης
- Κατάσταση σπληνός
- Έλεγχος για θρομβοφιλία
- Ανασκόπηση φαρμάκων
- Οστική υγεία: βιταμίνη D, ασβέστιο, DEXA, ακτινογραφία
- Διερεύνηση πιθανής αιμοσφαιρινοπάθειας του συντρόφου
- Βελτιστοποίηση θεμάτων του τρόπου ζωής (διατροφή, κάπνισμα, χρήση οινόπνεύματος)

Κατά την κύηση

- Συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση,
- Διατήρηση αιμοσφαιρίνης 10-10.5g/dl
 - Αύξηση συχνότητας μεταγγίσεων
- Διακοπή αποσιδήρωσης- Μέτρηση φερριτίνης κάθε μήνα
- Ενδοκρινολογική παρακολούθηση
 - Σακχαρώδης διαβήτης
 - Θυρεοειδική λειτουργία
- Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας
- Μαιευτική παρακολούθηση-Μητέρας-Εμβρύου, με υπερηχογράφημα για παρακολούθηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.

Με την προϋπόθεση της στενής συνεργασίας μιας ομάδας ιατρών (αιματολόγος, καρδιολόγος, ενδοκρινολόγος) και με βασικό συντονιστή το θεράποντα μαιευτήρα – γυναικολόγο η κύηση είναι εφικτή και μπορεί να εξελιχθεί ομαλά και με ασφάλεια τόσο για τη θαλασσαιμική μητέρα όσο και για το νεογνό της.

Δεδομένου ότι οι μελέτες στη βιβλιογραφία σχετικά με επιδημιολογικά στοιχεία των κύσεων γυναικών με μεσογειακή αναιμία είναι περιορισμένες και περιορίζονται συνήθως σε μεμονωμένες αναφορές περιστατικών (case report) χωρίς την ύπαρξη καταγεγραμμένων χαρακτηριστικών αυτών, η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει σα σκοπό να καταγράψει και διερευνήσει τα κλινικά χαρακτηριστικά των εν λόγω κύσεων καθώς και την έκβαση αυτών. Πιο συγκεκριμένα η μελέτη μελετά τον αριθμό των κύσεων από γυναίκες με μεσογειακή αναιμία και παράλληλα καταγράφει το ποσοστό κύσεων με επιτυχή έκβαση καθώς και παράγοντες που πιθανόν συσχετίζονται με την πιθανότητα αυτής. Επίσης καταγράφονται οι επιπλοκές κατά την διάρκεια της κύησης και η θεραπεία προκειμένου να καταγραφεί η συνήθης κλινική πρακτική στην πορεία αυτών των κύσεων.

1.ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ Ή ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Τα θαλασσαιμικά σύνδρομα αποτελούν μία ετερογενή ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που μεταβιβάζονται κατά τον υπολειπόμενο σωματικό χαρακτήρα και οφείλονται σε βλάβες των γονιδίων των πεπτιδικών αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης(1). Οι βλάβες αυτές οδηγούν σε ελαττωμένη σύνθεση μίας ή περισσότερων αλυσίδων, με συνέπεια ελαττωμένη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης ή των αιμοσφαιρινών των οποίων η αλυσίδα αυτή αποτελεί μέρος(1).

Το σύνολο αυτών των νοσημάτων αναφέρεται συνήθως ως θαλασσαιμία (thalassaemia), ονομασία που προέρχεται από την ελληνική λέξη “θάλασσα” και την αρχική παρατήρηση ότι τα νοσήματα αυτά είναι αυξημένα σε χώρες που βρέχονται από τη Μεσόγειο θάλασσα. Η παρατήρηση αυτή δεν είναι πλέον ακριβής και η διασπορά της θαλασσαιμίας ακολουθεί συγκεκριμένη και εκτεταμένη γεωγραφική περιοχή, την καλούμενη “θαλασσαιμική ζώνη” (thalassaemia belt)(1,2).

Στην Ελλάδα περίπου 3.500 άτομα πάσχουν από θαλασσαιμία, ενώ ποσοστό του πληθυσμού > 8% είναι φορέας κάποιου θαλασσαιμικού νοσήματος. Η ελάττωση της σύνθεσης αλυσίδων οδηγεί σε μη ισόρροπη σύνθεση αιμοσφαιρινών, με συνέπεια περίσσεια φυσιολογικών αλυσίδων, καθίζησή τους και δημιουργία ερυθροκυτταρικών εγκλείστων. Η καθίζηση αυτή προκαλεί βλάβη αφενός στις πρόδρομες μορφές της ερυθράς σειράς με συνέπεια αναποτελεσματική ερυθροποίηση και αφετέρου βλάβη στα ώριμα ερυθροκύτταρα με συνέπεια αιμολυτική αναιμία(3-9).

Οι θαλασσαιμίες ανάλογα με το γονίδιο που έχει υποστεί βλάβη διακρίνονται αδρά σε α και β-θαλασσαιμίες.

Εκτός των α και β θαλασσαιμιών υπάρχουν δύο ακόμα διαταραχές της αιμοσφαιρίνης, η δ⁰ - θαλασσαιμία με μηδενική παραγωγή δ - αλυσών και η κληρονομική παραμονή της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης (Hereditary Persistence of Fetal Haemoglobin, HPFH) κατά την οποία διατηρείται η HbF στους ενήλικες.

Η επίπτωση των β-θαλασσαιμιών είναι υψηλή στους λαούς της ανατολικής μεσογείου(1,2,10-12). Στην Ελλάδα η β-θαλασσαιμία ή β-μεσογειακή αναιμία (β-μα) έχει άνιση κατανομή κυμαινόμενη από 5-20% με μέση συχνότητα 5,5-8%(4-9).

2. α-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Η α-μεσογειακή αναιμία περιλαμβάνει πολλά κλινικά σύνδρομα, ανάλογα με το είδος της γενετικής βλάβης. Αυτό οφείλεται στο γεγονός ότι το γονίδιο που ρυθμίζει την σύνθεση των α-αλυσίδων έχει υποστεί αναδιπλασιασμό και παράγει δύο όμοιες πεπτιδικές αλυσίδες. Υπάρχουν τέσσερα α γονίδια, δύο σε κάθε χρωμόσωμα 16. Κάθε άτομο δηλαδή κληρονομεί δύο α-γονίδια από τον κάθε γονέα και έτσι τελικά έχει τέσσερα α-γονίδια σε κάθε κύτταρο(13). Τα κλινικά σύνδρομα που μπορεί να δημιουργηθούν είναι τέσσερα, ανάλογα με αν υπάρχει μετάλλαξη στο ένα, στα δύο, στα τρία ή τέλος και στα τέσσερα α-γονίδια, (συνεπώς απενεργοποιούνται/λείπουν ένα, δύο, τρία ή τέσσερα γονίδια). Ο τύπος της κληρονομικότητας είναι αυτοσωμική υπολειπόμενη(14). Ο φυσιολογικός γονότυπος αναγράφεται ως αα/αα. Τα περισσότερα περιστατικά α θαλασσαιμίας οφείλονται σε ελλείψεις (απώλεια) γονιδίων (deletional α thalassaemia) και σπανιότερα σε σημειακές μεταλλάξεις (nondeletional α thalassaemia)(15).

Η α-θαλασσαιμία ίσως είναι η συχνότερη γενετική νόσος παγκοσμίως, ευτυχώς, όμως, οι περισσότερες περιπτώσεις δεν είναι κλινικά σημαντικές. Εμφανίζεται συχνότερα στη νοτιοανατολική Ασία, στη νότια Κίνα, στη δυτική Αφρική και σε περιοχές της Μεσογείου, ιδιαίτερα στην Ελλάδα και την Ιταλία(14).

Ανάλογα με την έκταση της έλλειψης οι α θαλασσαιμίες διακρίνονται σε δύο ομάδες:

- Στις θαλασσαιμίες που οφείλονται στην έλλειψη δύο γονιδίων α στο ίδιο χρωμόσωμα και ονομάζονται α⁰ θαλασσαιμίες.
- Στις θαλασσαιμίες που οφείλονται στην έλλειψη μέρους ή ολόκληρου ενός γονιδίου α και ονομάζονται α⁺ θαλασσαιμίες.

Όπως είναι αυτονόητο, οι α⁰ θαλασσαιμίες προκαλούν μεγαλύτερη ελάττωση στην παραγωγή α αλυσίδων σε σύγκριση με τις α⁺ θαλασσαιμίες(13).

Τόσο η α⁺ όσο και η α⁰ θαλασσαιμία μπορούν να εκδηλωθούν με την ετερόζυγη (-α/αα ή - -/αα αντίστοιχα) ή την ομόζυγη μορφή (-α/-α ή - -/- - αντίστοιχα) ή ακόμη και με τη διπλή ετερόζυγη μορφή (- -/-α), δηλαδή την HbH(13).

Από τα ανωτέρω προκύπτει ότι υπάρχουν πέντε μορφές α-θαλασσαιμικών συνδρόμων:

2.1 α-θαλασσαιμία-2 (σιωπηλός φορέας)

Οφείλεται σε έλλειψη ή μετάλλαξη ενός α γονιδίου (-α/αα), αναιμία υπάρχει σπανιότατα, ενώ οι δείκτες MCV και MCH μπορεί να είναι χαμηλοί. Θαλασσαιμικές μορφολογικές αλλοιώσεις δεν είναι συχνές, ενώ οι HbF και HbA2 είναι φυσιολογικές. Ερυθροκυτταρικά έγκλειστα δεν παρατηρούνται. Η διάγνωση της νόσου επιτυγχάνεται αποκλειστικά με ανάλυση DNA(13,15).

2.2 α-θαλασσαιμία-1 (ετερόζυγη και ομόζυγη)

Οφείλεται συνήθως σε απώλεια ή μεταλλάξεις δύο α γονιδίων (- -/αα ή ετερόζυγη α⁰ θαλασσαιμία1 και -α/-α ή ομόζυγη α⁺ θαλασσαιμία1). Η νόσος είναι ασυμπτωματική, αν και μερικές φορές παρατηρείται ήπια αναιμία. Εργαστηριακά παρατηρείται αυξημένος αριθμός ερυθροκυττάρων, ελαττωμένος MCV και MCH, δηλαδή παρατηρούνται θαλασσαιμικά ευρήματα και κυρίως μικροκυττάρωση και υποχρωμία. Στην ηλεκτροφόρηση, οι HbA2 και HbF είναι φυσιολογικές. Ανεύρεση ερυθροκυτταρικών εγκλείστων είναι συνήθης, αλλά δεν αποτελεί κριτήριο στη διάγνωση της νόσου. Η διάγνωση της νόσου είναι εφικτή με ανάλυση DNA(13-15).

2.3 Αιμοσφαιρινοπάθεια Η

Η αιμοσφαιρινοπάθεια Η (ενδιάμεση α-θαλασσαιμία) οφείλεται συνήθως σε απώλεια τριών α γονιδίων (- -/-α). Λόγω περίσσειας της β αλυσίδας η HbH συνήθως έχει τη μορφή τετραμερούς της β αλυσίδας (β₄) με υψηλή δεσμευτική ικανότητα οξυγόνου. Η HbH στερείται του φαινομένου Bohr και γι' αυτό είναι άχρηστη από άποψη μεταφοράς οξυγόνου. Κλινικά εκδηλώνεται σαν ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία και η νόσος αντιμετωπίζεται με περιοδική παρακολούθηση, ώστε κάθε επιδείνωση της αναιμίας να αντιμετωπίζεται καλύτερα(16).

2.4 Αιμοσφαιρινοπάθεια Bart's

Η αιμοσφαιρινοπάθεια Bart's (εμβρυϊκός ύδρωπας ή μείζων α-θαλασσαιμία) οφείλεται συνήθως σε απώλεια και των τεσσάρων α γονιδίων (- -/- -). Επομένως δε συντίθενται καθόλου α αλυσίδες και κατά συνέπεια καμία από τις φυσιολογικά απαντώμενες αιμοσφαιρίνες. Η κατάσταση αυτή δεν είναι συμβατή με την εξωμήτριο ζωή. Μερικά έμβρυα πεθαίνουν πριν τη γέννηση, ενώ άλλα αμέσως μετά(17).

Σχεδόν όλη η αιμοσφαιρίνη είναι Hb Bart's, η οποία αποτελείται από γ τετραμερή (γ₄) και είναι ασταθής, αλλά και ανίκανη να μεταφέρει οξυγόνο στους ιστούς. Ένα μικρό ποσοστό αιμοσφαιρίνης είναι Hb Portland 1 (ζ₂γ₂), η οποία είναι ικανή να μεταφέρει οξυγόνο στους ιστούς και να κρατήσει το έμβρυο ζωντανό στο τρίτο τρίμηνο της κύησης(17-19).

Παρατηρείται βαριά αναιμία και εξωμυελική ερυθροποίηση που οδηγούν σε έντονη ηπατοσπληνομεγαλία, καρδιακή ανεπάρκεια και ατελή οργανογένεση. Θεραπεία δεν υπάρχει και η παράταση της ζωής απλά παρατείνει το μαρτύριο του νεογνού(17-19).

3. β-ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Οι β-θαλασσαιμίες αποτελούν μία ομάδα κληρονομικών νοσημάτων που οφείλονται σε ελαττωμένη σύνθεση της β αλυσίδας λόγω μεταλλάξεων του β γονιδίου που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11(20).

Περισσότερες από 200 μεταλλάξεις προσβάλλουν το β γονίδιο και οδηγούν σε κάποιο φαινότυπο θαλασσαιμικού συνδρόμου. Επειδή κάθε άτομο έχει δύο β αλληλόμορφα, αυτό σημαίνει ότι υπάρχουν ετερόζυγες και ομόζυγες μορφές, όπως επίσης και συνδυασμένες ετεροζυγωτίες στις οποίες το άτομο έχει δύο διαφορετικά μεταλλαγμένα β γονίδια και επομένως κανένα φυσιολογικό β γονίδιο(21).

Οι β-θαλασσαιμίες συνήθως οφείλονται σε σημειακές μεταλλάξεις μέσα ή κοντά στο β γονίδιο, ενώ ένα πολύ μικρό ποσοστό οφείλεται σε ελλείψεις είτε στο ίδιο το β γονίδιο είτε σε ελλείψεις αλληλουχιών που ελέγχουν το β γονίδιο. Οι μεταλλάξεις αυτές συνεπάγονται διαταραχές στη σύνθεση της β αλυσίδας, οι οποίες εκφράζονται ως πλήρης ή ως μερική ανεπάρκεια παραγωγής της β αλυσίδας(22).

Με βάση τα παραπάνω, διακρίνουμε πέντε κύριες μορφές. Στην πρώτη μορφή δεν παράγεται καθόλου β αλυσίδα (β0-μεσογειακή αναιμία). Στην δεύτερη παράγεται β αλυσίδα, αλλά σε μειωμένο ποσό (β+-μεσογειακή αναιμία). Στην τρίτη μορφή υπάρχει μετάλλαξη δύο γονιδίων, του β και του δ (βδ-μεσογειακή αναιμία), ενώ στην τέταρτη υπάρχει σύντηξη των γονιδίων β και δ εξαιτίας άνισης χιασματυπίας και δημιουργία της αιμοσφαιρίνης Lepore (μεσογειακή αναιμία τύπου Lepore). Τέλος, στην πέμπτη μορφή υπάρχει εξάλειψη ενός μεγάλου μέρους του DNA που περιλαμβάνει τα γονίδια γ, δ και β (γδβ-μεσογειακή αναιμία).

Η ανωμαλία σε μοριακό επίπεδο που οδηγεί στη μειωμένη ή απύουσα παραγωγή των β αλυσίδων, δεν είναι μέχρι και σήμερα τελείως γνωστή. Φαίνεται πως σε μερικές περιπτώσεις εξαλείφεται τελείως το γονίδιο β ή και το δ, οπότε δεν παράγονται οι αντίστοιχες πεπτιδικές αλυσίδες. Σε κάποιες άλλες περιπτώσεις υπάρχει διαταραχή στο αγγελιαφόρο RNA, m-RNA, σε κάποιο στάδιο του μεταβολισμού του (μεταγραφή, επεξεργασία, μεταφορά, μετάφραση) με αποτέλεσμα την μειωμένη παραγωγή της αντίστοιχης αλυσίδας(20-22).

3.1 Μοριακή βάση και παθοφυσιολογία

Οι φυσιολογικές αιμοσφαιρίνες του ανθρώπου αποτελούνται από τέσσερις πολυπεπτιδικές αλυσούς σφαιρινών, δύο τύπου α και δύο τύπου β. Στον άνθρωπο, το σύμπλεγμα των γονιδίων της α-σφαιρίνης βρίσκεται στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 16 (16p13.3), έχει μέγεθος 40 Kb και περιλαμβάνει τα γονίδια 5'-ζ2-ψζ1-ψα2-ψα1-α2-α1-θ-3', η έκφραση των οποίων ρυθμίζεται από το στοιχείο HS-40, το οποίο αντιπροσωπεύει θέση υπερευαίσθητη στη δράση της δεοξυριβονουκλεάσης I (DNAάση I) και ευρίσκεται περίπου 40 Kb ανοδικά από το ζ2 γονίδιο(23). Το σύμπλεγμα των γονιδίων της β-σφαιρίνης εντοπίζεται στο μικρό βραχίονα του χρωμοσώματος 11 (11p15.4), έχει μέγεθος 80 Kb και περιλαμβάνει τα γονίδια 5'-ε, Γγ, Αγ, ψβ, δ, β-3', η σειρά των οποίων υποδηλώνει τη σειρά με την οποία αυτά εκφράζονται κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης(16,17). Η ρύθμιση της έκφρασης των γονιδίων αυτών πραγματοποιείται από την περιοχή ελέγχου του γονδιακού τόπου (LCR - Locus Control Region) η οποία εντοπίζεται 6-21 Kb ανοδικά του ε γονιδίου και αποτελείται από 5 περιοχές υπερευαίσθητες στη δράση της DNAάσης I(24). Υπό φυσιολογικές συνθήκες, τα γονίδια των σφαιρινών στο γονδιακό σύμπλεγμα των β-σφαιρινών υπόκεινται σε δύο αναπτυξιακές μεταστροφές. Κατά την πρώτη μεταστροφή, τα ε και ζ γονίδια της σφαιρίνης που εκφράζονται κατά τη διάρκεια της πρωτογενούς ερυθροποίησης στον πρώιμο εμβρυϊκό λεκιθικό ασκό, αποσιωπώνονται και αντικαθίστανται από τα γ-γονίδια σφαιρίνης στην αρχή της οριστικής ερυθροποίησης, στο εμβρυϊκό ήπαρ και στο σπλήνα(25). Η δεύτερη αναπτυξιακή μεταστροφή πραγματοποιείται κατά τη γέννηση, με την έκφραση των ενήλικων δ- και β-γονιδίων σφαιρίνης που εκφράζονται κυρίως στον μυελό των οστών και την ταυτόχρονη αποσιώπηση της έκφρασης των γ-γονιδίων σφαιρίνης σε πολύ χαμηλά επίπεδα (1%-2%) στο τέλος του πρώτου χρόνου ζωής. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, οι α-άλυσοι σφαιρινών συνδυάζονται με τις β-άλυσους με έναν αρμονικά ισοζυγισμένο τρόπο και παράγουν τις λειτουργικές αιμοσφαιρίνες που χρειάζονται σε όλα τα στάδια της ζωής. Οι β-θαλασσαιμίες χαρακτηρίζονται από μηδενική ή μερική σύνθεση των β-άλυσων της σφαιρίνης, η οποία οδηγεί σε ανισορροπία παραγωγής μεταξύ των α- και β-άλυσων, αδυναμία παραγωγής επαρκών ποσοτήτων φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης A (HbA) ενώ η περίσσεια των α-άλυσων κατακρημνίζεται και οδηγεί σε πρόωρη καταστροφή των ερυθροκυττάρων. Υπάρχει μεγάλη ποικιλομορφία στις μεταλλάξεις και στους απλότυπους που οδηγούν στη νόσο οι οποίες οδηγούν σε διαφορετικό βαθμό σύνθεσης των β-σφαιρινών(23-25).

Μέχρι σήμερα, πάνω από 200 μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί στο γονιδιακό τόπο των β-σφαιρινών οι οποίες έχουν ως αποτέλεσμα η ασθένεια να χαρακτηρίζεται από μεγάλη φαινοτυπική ετερογένεια. Οι μεταλλάξεις αυτές μπορούν να διακριθούν σε σημειακές μεταλλάξεις, εντός ή εκτός του γονιδιακού συμπλέγματος των β-σφαιρινών και σε ελλείψεις ή ενθέσεις ποικίλλου μεγέθους, οι οποίες οδηγούν στις διάφορες φαινοτυπικές εκφάνσεις της β-θαλασσαιμίας. Έτσι, ομοζυγώτες ή διπλοί ετεροζυγώτες αυτών των μεταλλάξεων πάσχουν συνήθως από μείζονα β-θαλασσαιμία η οποία χαρακτηρίζεται από μηδενική έκφραση των β-αλύσων της σφαιρίνης οδηγώντας σε πολύ σοβαρή κλινική εικόνα, εξαρτώμενη από μεταγγίσεις, και με μεγάλο ποσοστό θνητότητας και νοσηρότητας. Πιο σπάνια, η ομοζυγωτική κατάσταση ή η σύνθετη ετεροζυγωτία της β-θαλασσαιμίας οδηγεί στο φαινότυπο της ενδιάμεσης β-θαλασσαιμίας(23). Οι ασθενείς που πάσχουν από ενδιάμεση β-θαλασσαιμία έχουν ευρύ κλινικό φάσμα που ποικίλλει μεταξύ της ασυμπτωματικής φορείας και της μείζονος β-θαλασσαιμίας. Η ετερογένεια της παθογένειας της ενδιάμεσης β-θαλασσαιμίας οφείλεται κυρίως στη συν-κληρονόμηση μεταλλάξεων ή στην παρουσία ρυθμιστικών στοιχείων που έχουν ως αποτέλεσμα τη διόρθωση του ισοζυγίου των α και β-αλύσων των σφαιρινών, άρα και τη βελτίωση των κλινικών συμπτωμάτων(26). Η ελάσσων β-θαλασσαιμία αφορά την ετερόζυγη κατάσταση της β-θαλασσαιμίας, η οποία δεν απαιτεί θεραπεία. Η παθοφυσιολογία της μείζονος β-θαλασσαιμίας συνοδεύεται από πληθώρα συμπτωμάτων και σημείων με κυριότερες την μη αποδοτική ερυθροποίηση η οποία συνοδεύεται από αναιμία και υποξία των ιστών. Εάν ο ασθενής δεν υποβληθεί εγκαίρως σε συμπτωματική θεραπεία, συνεπεία της αυξημένης ερυθροποίησης λόγω της παραγωγής της ερυθροποιητίνης, δημιουργείται μυελική υπερπλασία καθώς και εξωμυελική ερυθροποίηση με διόγκωση του σπληνός και του ήπατος. Οι ασθενείς παρουσιάζουν επίσης οστικές παραμορφώσεις, βραχύ ανάστημα, υπογοναδισμό, καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση και πληθώρα άλλων κλινικών συμπτωμάτων. Η υπερφόρτωση των οργάνων με σίδηρο, εξαιτίας της αυξημένης εντερικής απορρόφησης και των μεταγγίσεων, δρα τοξικά κυρίως στους ενδοκρινείς αδένες και στην καρδιά, επιδεινώνοντας τη συμπτωματολογία(23,24).

3.2. Κλινικές συνέπειες και εργαστηριακά ευρήματα

Ανάλογα με την βαρύτητα των συμπτωμάτων της η β-μεσογειακής αναιμίας διατηρείται σε μείζονα ή ελάσσονα μορφή. Οι ομοζυγώτες πάσχουν από την πρώτη μορφή, ενώ οι ετεροζυγώτες από την δεύτερη. Εκτός από αυτές τις δύο μορφές, υπάρχει και μία τρίτη, η ενδιάμεση μορφή, που μπορεί να είναι ομόζυγη μορφή ή ετερόζυγη ή διπλή ετερόζυγη ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης ή των μεταλλάξεων που έχει κληρονομήσει ο πάσχοντας(20).

Στην ομόζυγη μορφή εμφανίζεται βαριά αναιμία περίπου 4-6 μήνες μετά την γέννηση, δηλαδή τότε που σταματά φυσιολογικά η παραγωγή των γ αλυσίδων και ξεκινάει η παραγωγή των β αλυσίδων. Καθώς η νόσος προχωράει εμφανίζεται αναστολή της ανάπτυξης και οστικές ανωμαλίες, λόγω της επέκτασης του ερυθρού μυελού των οστών και σε άλλα οστά. Από τις πιο χαρακτηριστικές οστικές ανωμαλίες είναι αυτή του μογγολοειδούς προσωπείου των πασχόντων, με τα προέχοντα ζυγωματικά, την εισοχή της βάσης της μύτης, την λοξή βλεφαρική σχισμή κ.α. . Η αύξηση του εύρους της διπλής και η ανάπτυξη κάθετων δοκίδων μεταξύ των δύο πετάλων της, δίνει γένεση στο ονομαζόμενο ψηκτροειδές κρανίο κατά την πλάγια ακτινογραφία του κρανίου(21). Επιπρόσθετα, οι πάσχοντες από β- μεσογειακή αναιμία εμφανίζουν μεγάλη διόγκωση του ήπατος και κυρίως του σπλήνα, εξαιτίας της ανάπτυξης ερυθροβλαστικής αντίδρασης στα συγκεκριμένα όργανα. Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, η αναιμία στην ομόζυγη κατάσταση είναι βαριά. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι υπόχρωμα και εμφανίζουν μεγάλη ποικιλομορφία. Επίσης, υπάρχει μεγάλος αριθμός ερυθροβλαστών στο αίμα(22). Ο μυελός των οστών δείχνει ερυθροβλαστική αντίδραση, ενώ δεν υπάρχουν ιδιαίτερα ευρήματα από τις υπόλοιπες δύο σειρές (λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια). Άλλα ευρήματα που παρατηρούνται είναι: αυξημένη έμμεση χολερυθρίνη, αύξηση ουροχολινογόνου ούρων και αυξημένος σίδηρος (παρά την υποχρωμία) διότι δεν χρησιμοποιείται για την αιμοποίηση. Στην ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης ανευρίσκεται αιμοσφαιρίνη F (HbF) σε ποσοστό 20-95%(20). Η αιμοσφαιρίνη A (HbA) δεν παράγεται ή παράγεται σε μικρό ποσοστό, ενώ ανάλογα με την μορφή υπάρχει και αυξημένη αιμοσφαιρίνη A2 (HbA2) (3.5-8%). Φυσικά η μη παραγωγή β αλυσίδων έχει σαν επακόλουθο την αδυναμία παραγωγής της HbA, ενώ συνεχίζεται η παραγωγή της HbF ($\alpha_2\gamma_2$) και της HbA2 ($\alpha_2\delta_2$), που δεν έχουν ανάγκη από β αλυσίδες. Στην αιμοσφαιρινοπάθεια Lepore, υπάρχει δυνατότητα παραγωγής μόνο HbF και Hb Lepore(20,21).

Στην ετερόζυγο μορφή δεν υπάρχει αναιμία ή αυτή είναι ήπια. Η ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης αποδεικνύει την παρουσία της HbA, ενώ ταυτόχρονα φαίνεται και η αύξηση της HbA₂ στην β₀ και β⁺ μορφή. Στην βδ-μεσογειακή αναιμία και στην γδβ-μεσογειακή αναιμία δεν είναι δυνατή η αύξηση της HbA₂ που έχει ανάγκη από δ αλυσίδες, και έτσι υπάρχει μόνο μια μικρή αύξηση της HbF (α₂γ₂). Στην ετερόζυγο μεσογειακή αναιμία τύπου Lepore η αιμοσφαιρίνη του πάσχοντα είναι A+F+Lepore. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια εμφανίζουν ελαφριές μορφολογικές ανωμαλίες, ενώ η ελαφριά αναιμία των ετεροζυγωτών (όπου υπάρχει) έχει αποδοθεί σε αναποτελεσματική αιμοποίηση εξαιτίας της ανισόρροπης διαταραχής μεταξύ των α και β αλυσίδων(26).

Στην ενδιάμεση μορφή της μεσογειακής αναιμίας, εμφανίζεται κλινική βαρύτητα ενδιάμεση μεταξύ της μείζονος και της ελάσσονος μορφής. Τα εργαστηριακά ευρήματα είναι ανάλογα του συνδυασμού των γονιδίων που την έχουν προκαλέσει(26).

Τα άτομα με την μείζονα μορφή έχουν ανάγκη από τακτικές μεταγγίσεις αίματος. Κάθε μονάδα αίματος παρέχει 200 mg σιδήρου. Όταν τα άτομα φτάσουν στην εφηβεία έχουν ήδη συγκεντρώσεις μέχρι και 80 g σιδήρου. Ο σίδηρος εναποτίθεται κυρίως στους ενδοκρινείς αδένες, το ήπαρ και το μυοκάρδιο, προκαλώντας μείωση της λειτουργίας των συγκεκριμένων οργάνων. Αυτή η εναπόθεση ονομάζεται αιμοσιδήρωση(20).

3.3 Κληρονομικότητα της β- Μεσογειακής Αναιμίας

Η μεσογειακή αναιμία είναι νόσος κληρονομική και μεταβιβάζεται με κληρονομικότητα τύπου Mendel από τους γονείς στα παιδιά. Για να κατανοήσει κανείς την Μεντελική κληρονομικότητα πρέπει πρώτα να διευκρινιστούν κάποιες βασικές έννοιες που αν και ειπώθηκαν προηγουμένως, είναι απαραίτητες για την συνέχιση της ενότητας.

Ένας γενετικός τόπος είναι μία ειδική θέση ή περιοχή πάνω σε χρωμόσωμα. Συχνά ο όρος χρησιμοποιείται για να αναφερθούμε και σε ένα συγκεκριμένο γονίδιο. Τα αλληλόμορφα γονίδια είναι εναλλακτικές μορφές ενός γονιδίου ή μιας αλληλουχίας DNA σε ένα δεδομένο γενετικό τόπο. Αν και τα δύο αλληλόμορφα σε ένα γενετικό τόπο είναι απaráλλακτα, το άτομο είναι ομόζυγο για εκείνον τον γενετικό τόπο, αν είναι διαφορετικά είναι ετερόζυγο. Τέτοια άτομα ονομάζονται ομοζυγώτες και ετεροζυγώτες αντίστοιχα. Ένα άτομο με δύο διαφορετικά μεταλλαγμένα αλληλόμορφα σε ένα δεδομένο γενετικό τόπο είναι ένας σύνθετος ετεροζυγώτης, ενώ ένα άτομο με ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο σε κάθε ένα από δύο διαφορετικούς γενετικούς τόπους είναι ένας διπλός ετεροζυγώτης(27).

Ο γονότυπος αποτελεί τη γενετική σύσταση ή το γενετικό περιεχόμενο ενός ατόμου. Μπορεί να αναφέρεται επίσης και στα αλληλόμορφα ενός συγκεκριμένου γενετικού τόπου. Ο φαινότυπος είναι το παρατηρούμενο αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης του γονοτύπου με περιβαλλοντικούς παράγοντες, και πιο συγκεκριμένα, η παρατηρούμενη έκφραση ενός συγκεκριμένου γονιδίου ή γονιδίων.

Ως Μεντελικές ορίζονται οι ασθένειες που είναι αποτέλεσμα ενός μοναδικού μεταλλαγμένου γονιδίου το οποίο επηρεάζει σημαντικά τον φαινότυπο. Τα νοσήματα που ακολουθούν Μεντελική κληρονομικότητα είναι αυτοσωματικά, αν κωδικοποιούνται από γονίδια που βρίσκονται σε ένα από τα 22 ζεύγη αυτοσωματικών, ή μη φυλετικών, χρωμοσωμάτων. Εάν κωδικοποιούνται από ένα μεταλλαγμένο γονίδιο στο X χρωμόσωμα είναι φυλοσύνδετα. Σύμφωνα με τον Mendel καθορίζουμε ως επικρατεί τις καταστάσεις εκείνες που εκφράζονται σε ετεροζυγώτες (δηλαδή τα άτομα που έχουν ένα αντίτυπο του μεταλλαγμένου αλληλόμορφου και ένα αντίτυπο του φυσιολογικού) και υπολειπόμενες εκείνες τις καταστάσεις που εμφανίζονται κλινικά μόνο σε άτομα ομόζυγα για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο (ή σε σύνθετους ετεροζυγώτες για δύο διαφορετικά μεταλλαγμένα αλληλόμορφα) δηλαδή που φέρουν μια διπλή δόση του ανώμαλου γονιδίου. Θα πρέπει να τονιστεί ότι οι έννοιες του

επικρατούς και του υπολειπόμενου αναφέρονται σε χαρακτηριστικά ή φαινοτύπους και όχι σε γονίδια(27,28).

Αυτοσωμική υπολειπόμενη κληρονομικότητα

Τόσο η νόσος της β- μεσογειακής αναιμίας, όσο και της α- μεσογειακής αναιμίας, κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο(29). Τα αυτοσωμικά υπολειπόμενα νοσήματα χαρακτηρίζονται από κλινικές εκδηλώσεις μόνο σε ομόζυγα για το μεταλλαγμένο γονίδιο άτομα (ή σε σύνθετους ετεροζυγώτες για δύο διαφορετικά μεταλλαγμένα αλληλόμορφα στον ίδιο γενετικό τόπο). Ο χαρακτηριστικός τρόπος μεταβίβασης στο γενεαλογικό δέντρο είναι οριζόντιος μάλλον, παρά κάθετος, έτσι ώστε τα προσβεβλημένα άτομα τείνουν να περιορίζονται σε ένα μέρος μόνο της οικογένειας και η ασθένεια δεν εμφανίζεται σε πολλαπλές γενεές(30). Τα άρρενα και τα θήλεα άτομα προσβάλλονται με ίδια συχνότητα. Η συνήθης σύζευξη είναι εκείνη μεταξύ δύο ατόμων που είναι κλινικά υγιή αλλά ετεροζυγώτες για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο. Η πιθανότητα κάθε απόγονος να είναι ομοζυγώτης για το μεταλλαγμένο αλληλόμορφο και συνεπώς ασθενής είναι 1 στις 4, (25%). Επίσης, 1 στις 4 είναι και η πιθανότητα ο απόγονος να είναι ομοζυγώτης για το φυσιολογικό αλληλόμορφο και κλινικά φυσιολογικός. Τέλος, η πιθανότητα να είναι ετεροζυγώτης για το μεταλλαγμένο και το φυσιολογικό αλληλόμορφο, και κατά συνέπεια κλινικά φυσιολογικός, όπως οι γονείς του, είναι 2 στις 4, (50%)(30).

Επειδή ο κίνδυνος να εμφανίσει την νόσο ένα παιδί όταν και οι δύο του γονείς είναι φορείς, είναι μόνο 1 στις 4 περιπτώσεις, και επειδή οι περισσότερες οικογένειες του δυτικού κόσμου είναι μικρές (2 έως 3 παιδιά), τα περισσότερα προσβεβλημένα άτομα με αυτοσωμικά υπολειπόμενα νοσήματα εμφανίζονται ως σποραδικές περιπτώσεις. Δηλαδή, θα υπάρχει μόνο ένα προσβεβλημένο άτομο στην οικογένεια. Αν δύο ή περισσότερα παιδιά νοσήσουν, η νόσος είναι πιθανότερο να χαρακτηριστεί ως γενετική ανωμαλία. Θα πρέπει να θυμόμαστε ότι οι περισσότερες αυτοσωμικές υπολειπόμενες νόσοι θα παρουσιάζονται ως σποραδικές περιπτώσεις και είναι σημαντικό η γενετική τους αιτιολογία να μην παραβλέπεται(29).

3.4 Καρδιά και β – Μεσογειακή Αναιμία

Οι καρδιολογικές επιπλοκές αποτελούν μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνητότητας στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες. Παρά τη γενετική ετερογένεια των παθήσεων, οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί της καρδιακής βλάβης είναι κοινοί, με διαφορετικό βαθμό έκφρασης του καθενός από αυτούς στην κάθε αιμοσφαιρινοπάθεια(31–33). Η αύξηση της καρδιακής παροχής λόγω της χρόνιας αναιμίας, η υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω των μεταγίσεων και της αυξημένης απορρόφησης από το πεπτικό, η συνυπάρχουσα διαταραχή της δομής και λειτουργικότητας των αγγείων, η υπερπηκτικότητα και η ανοσοανεπάρκεια αποτελούν τους βασικούς παθογενετικούς μηχανισμούς πρόκλησης των καρδιολογικών επιπλοκών. Το φάσμα των καρδιολογικών εκδηλώσεων είναι ευρύ και περιλαμβάνει την καρδιακή ανεπάρκεια υψηλής παροχής, τη μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση με σίδηρο της αριστερής και/ή της δεξιάς κοιλίας, την πνευμονική υπέρταση, την περικαρδίτιδα, τη μυοκαρδίτιδα, την ισχαιμική νόσο καθώς και αρρυθμίες και βαλβιδικές ανωμαλίες(34–41).

3.5 Ήπαρ και β – Μεσογειακή Αναιμία

Υπό φυσιολογικές συνθήκες, το ένα τρίτο περίπου του αποθηκευμένου στον οργανισμό σιδήρου (φερριτίνη και αιμοσιδηρίνη) ανευρίσκεται στο ήπαρ. Το 98% κατά προσέγγιση του ηπατικού σιδήρου εντοπίζεται σε ηπατοκύτταρα, τα οποία αντιπροσωπεύουν το 80% της συνολικής μάζας του ήπατος. Το υπόλοιπο 1,5- 2% του ηπατικού σιδήρου εντοπίζεται σε δικτυοενδοθηλιακά κύτταρα, σε ενδοθηλιακά κύτταρα, σε κύτταρα της χοληφόρου οδού και σε ινοβλάστες. Η πλεονάζουσα ποσότητα σιδήρου που εισέρχεται στο κύτταρο συσσωρεύεται σε μορφή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης. Η προοδευτική αυτή συσσώρευση σιδήρου συσχετίζεται με κυτταρική τοξικότητα. Ωστόσο, οι ειδικοί μηχανισμοί της παθοφυσιολογίας των βλαβών των ηπατοκυττάρων και της ίνωσης του ήπατος δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν την υπεροξειδωση λιπιδίων των μεμβρανών οργανιδίων, την αυξημένη ευθραυστότητα των λυσοσωμάτων και τον μειωμένο μιτοχονδριακό οξειδωτικό μεταβολισμό. Ο σίδηρος έχει επίσης άμεση επίδραση στη σύνθεση κολλαγόνου και/ή στην εκφύλιση και μεταλλαγές των μικροσωματικών ενζύμων(42).

Το ήπαρ έχει κεντρικό ρόλο στην ομοιόσταση του σιδήρου. Εκτός από τον σίδηρο που απελευθερώνεται από μεταγγισμένα ερυθροκύτταρα, έχει προταθεί ότι ένα αυξημένο ποσό σιδήρου απορροφάται από το έντερο. Η περίσσεια σιδήρου περιορίζεται αρχικά στα κύτταρα Kupffer. Όταν όμως προκαλείται υπερσιδήρωση λόγω των μεταγγίσεων, ο σίδηρος εξαπλώνεται σε κύτταρα του ηπατικού παρεγχύματος ταχέως, με κίνδυνο όψιμης ανάπτυξη ίνωσης και κίρρωσης. Σε θαλασσαιμικούς, απουσία άλλων παραγόντων, η ελάχιστη συγκέντρωση ηπατικού σιδήρου για την ανάπτυξη ίνωσης είναι περίπου 16 mg/g ξηρού βάρους ήπατος. Κλινικές μελέτες δείχνουν ότι η συγκέντρωση του σιδήρου στο ήπαρ συνδέεται με την εμφάνιση ηπατοτοξικότητας από τον σίδηρο(42,43).

Η συγκέντρωση σιδήρου ήπατος (HIC) χρησιμοποιείται για τον υπολογισμό της συνολικής υπερσιδήρωσης του οργανισμού (HIC σε mg/g ξηρού βάρους x 10,6 = συνολικός αποθηκευμένος σίδηρος στον οργανισμό σε mg/kg). Μη επεμβατικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται για την εκτίμηση του ηπατικού σιδήρου είναι η αξονική τομογραφία, η μακροσκοπική κβαντική συμβολή (SQUID) και η μαγνητική τομογραφία (MRI). Από αυτές τις μεθόδους, οι ρυθμοί χάλασης R2 (1/T2) και R2* (1/T2*) που μετρώνται με MRI φαίνεται πως είναι οι πλέον υποσχόμενες και ακριβείς(44,45).

Οι αποθήκες σιδήρου στο ήπαρ συνδέονται στενά με τη σωρευτική αιμοσιδήρωση από μεταγγίσεις και έχουν χρησιμοποιηθεί ως δείκτης της αποτελεσματικότητας της αποσιδήρωσης και της πρόγνωσης. Αύξηση του ηπατικού σιδήρου σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο για παθολογική ανοχή γλυκόζης, σακχαρώδη διαβήτη, καρδιακή νόσο και θάνατο(42,44).

3.6 HCV λοίμωξη και β – Μεσογειακή Αναιμία

Η συχνότητα ανίχνευσης αντι-HCV αντισωμάτων σε ασθενείς με ομόζυγο β μεσογειακή αναιμία αυξάνει παράλληλα με την ηλικία, με ποσοστά 35-90% σε ενηλίκους ασθενείς με μέση ηλικία 26 έτη. HCV-RNA(+) στο αίμα εμφανίζει το 72% των αντι-HCV(+) ασθενών, με επικράτηση των γονοτύπων 1 και 4 (>60%), ενώ το 30% των ασθενών έχει φυσιολογικές αμινοτρανσφεράσες(46). Η αιτιοπαθογένεια και φυσική πορεία της ηπατικής νόσου καθορίζεται από το βαθμό της αιμοσιδήρωσης (Fe >7mg/g) και την ιογενή ηπατίτιδα. Στην ηλικία των 26-35 ετών ανευρίσκεται σημαντικού βαθμού ίνωση (score >3) στο 45% και κίρρωση στο 8%. Η σημαντική αύξηση της επιβίωσης των θαλασσαιμικών τα τελευταία χρόνια συνοδεύεται από αύξηση της επίπτωσης του ΗΚΚ, στην ομάδα κυρίως των ασθενών με κίρρωση και HCV λοίμωξη, με μέση ηλικία εμφάνισης τα 40 έτη(47). Η απόφαση για θεραπεία της χρόνιας HCV λοίμωξης είναι ιδιαίτερα προβληματική και επηρεάζεται από την πολυσυστηματική επιβάρυνση των ασθενών αυτών και κυρίως των καρδιολογικών προβλημάτων. Η μονοθεραπεία με απλή ή πεγκυλιωμένη ιντερφερόνη εμφανίζει ποσοστό ανταπόκρισης 13-40%, η δε συνδυασμένη αγωγή με ριμπαβιρίνη 30-70%. Η διαφορά στις διάφορες μελέτες οφείλεται στη μεγάλη ετερογένεια και στο μικρό αριθμό των ασθενών(48). Παράγοντες που συσχετίζονται με μη ανταπόκριση στη θεραπεία είναι η μεγαλύτερη ηλικία, ο βαθμός αιμοσιδήρωσης, η παρουσία σημαντικής ίνωσης και η υψηλή αιμία. Συχνότερα αίτια διακοπής της θεραπείας, είναι ο αυξημένος ρυθμός μεταγγίσεων, μέχρι και 48% των ασθενών, η ουδετεροπενία και η θρομβοπενία. Ευνοϊκές προϋποθέσεις για την έναρξη θεραπείας είναι ο χαμηλός ιστικός Fe (<5 mg/g) και η απουσία μείζονος καρδιολογικού προβλήματος(49). Η χορήγηση ριμπαβιρίνης, αυξάνει τα ποσοστά επιτυχίας της ιολογικής ανταπόκρισης αλλά ενέχει τον κίνδυνο αύξησης της συχνότητας των μεταγγίσεων. Οι νέοι αναστολείς πρωτεάσης του ιού σε συνδυασμό με την κλασσική θεραπεία αυξάνουν σημαντικά τα ποσοστά της ιολογικής ανταπόκρισης στον γονότυπο 1 τόσο σε πρωτοθεραπευόμενους όσον και σε ασθενείς με υποτροπή ή μη ανταπόκριση στην κλασσική θεραπεία, όμως ευθύνονται για μεγαλύτερο βαθμό παρενεργειών (αναιμία, δερματικές εκδηλώσεις) γεγονός που, προς το παρόν, τους καθιστά προβληματικούς για την θεραπεία της HCV λοίμωξης στους θαλασσαιμικούς(46-49).

3.7 Ενδοκρिनολογικές επιπλοκές και β – Μεσογειακή Αναιμία

Η υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο είναι αυτή που ευθύνεται κυρίως για τις ενδοκρινολογικές επιπλοκές στη β-Μεσογειακή Αναιμία. Όσο αυξάνει το προσδόκιμο επιβίωσης και η ηλικία, τόσο αυξάνει και η συχνότητα εμφάνισης ενδοκρινολογικών επιπλοκών που διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο τόσο στη νοσηρότητα της νόσου όσο και στην ποιότητα ζωής των Θαλασσαιμικών ασθενών.

Ένεκα του ότι οι περισσότερες εξ' αυτών είναι αρχικά υποκλινικές, η συστηματική διερεύνησή τους συνεισφέρει στην πρόληψη, στην έγκαιρη αντιμετώπισή τους με θεραπείες υποκατάστασης ή άλλες και ενδεχομένως στην ανατροπή τους με την επιλογή της καταλληλότερης και αποτελεσματικότερης θεραπείας αποσιδήρωσης. Αυτό είναι εφικτό μόνο με την επίτευξη αρνητικού ισοζυγίου σιδήρου και με τη χρήση χηλικών παραγόντων που είναι ικανοί να διαπερνούν τη κυτταρική μεμβράνη, να κινητοποιούν το σίδηρο από την τρανσφερίνη (υποδοχείς τρανσφερίνης στην υπόφυση) & ενδεχομένως να διαπερνούν τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό.

Υποθυρεοειδισμός

Οι θυρεοειδικές ορμόνες είναι καθοριστικής σημασίας για τη σωματική & πνευματική ανάπτυξη των παιδιών και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη μεταβολική δραστηριότητα των ενηλίκων, επηρεάζοντας τη λειτουργία σχεδόν όλων των οργάνων. Η διάγνωση του υποθυρεοειδισμού βασίζεται κυρίως σε εργαστηριακά ευρήματα καθότι η συμπτωματολογία δεν είναι τυπική και ορισμένα συμπτώματα όπως η κόπωση, η δυσανεξία στο κρύο, η αύξηση βάρους, η δυσκοιλιότητα, οι μυαλγίες και η αραιοαμηνόρροια ενδεχομένως να παρουσιάζονται και σε φυσιολογικά άτομα(50).

Η συχνότητά του στη Θαλασσαιμία ποικίλει από 5-30% ανάλογα με τις χώρες και τα εφαρμοζόμενα πρωτόκολλα αποσιδήρωσης. Ένεκα της εναπόθεσης σιδήρου μπορεί να είναι πρωτοπαθής από βλάβη του θυρεοειδή αδένου ή κεντρικός από βλάβη του άξονα υποθάλαμου-υπόφυσης. Στη τελευταία περίπτωση είναι συχνότερος σε ασθενείς με υπολειπόμενη ανάπτυξη ή/και με άλλες ενδοκρिनολογικές(51). Σπανίως συνυπάρχουν αντι-θυρεοειδικά αντισώματα στον υποθυρεοειδισμό της Θαλασσαιμίας. Ένεκα του ότι η εμφάνισή του στη πλειοψηφία των θαλασσαιμικών είναι υποκλινική, συνίσταται συστηματικός εργαστηριακός έλεγχος. Ιδιαίτερα σημαντικός είναι στη παιδική ηλικία και κατά την εγκυμοσύνη(52).

Εργαστηριακή Διερεύνηση:

- Ετήσιος έλεγχος TSH, FT4, T3.

Τα κριτήρια για τη διάγνωση Υποθυρεοειδισμού:

- τιμές TSH > 5 μIU/ml
- περαιτέρω έλεγχος με δυναμικό TRH test: μετρήσεις TSH στα 0', 30', 60' & 90' μετά IV έγχυση 200mcg TRH. Ορισμένοι αμφισβητούν τη διαγνωστική του αξία. Πρόκειται όμως για ένα test που αποκαλύπτει την «εν δυνάμει» ικανότητα του θυρεοειδή να ανταποκριθεί στις προκλήσεις της καθημερινής ζωής και είναι πολύ πιο ευαίσθητο στην ανίχνευση της δυσλειτουργίας του κυρίως όταν οι τιμές TSH & FT4 είναι οριακές. Στη περίπτωση υποθυρεοειδισμού παρατηρείται μία αύξηση των τιμών της TSH κατά τη διάρκεια του test πάνω από 20 μIU/ml από τη βασική τιμή και η συνολική έκκριση της TSH μπορεί να αποδοθεί με τον υπολογισμό της περιοχής κάτω από τη καμπύλη (AUC TSH). Με το TRH test μπορούμε να διαφοροδιαγνώσουμε τον πρωτοπαθή υποθυρεοειδισμό από τον κεντρικό και κυρίως βλάβη της υπόφυσης από αυτής του υποθαλάμου. Θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Στους ασθενείς υπό θεραπεία T4, αν η διερεύνηση με δυναμικό TRH test θεωρηθεί απαραίτητη, θα πρέπει να διακόπτεται η θεραπεία 30-45 ημέρες πριν το test.
- Μειωμένες τιμές FT4, T3 συνηγορούν υπέρ ήδη εγκατεστημένου Υποθυρεοειδισμού (53)

Αντιμετώπιση:

Η σύσταση εμπειρογνομώνων (μελών της Endocrine Society, American Thyroid Association & American Association of Clinical Endocrinologists) είναι για το γενικό πληθυσμό, σε περίπτωση υποκλινικού υποθυρεοειδισμού με επίπεδα TSH μεγαλύτερα από 10 mU/L, να θεραπεύεται με T4(54).

Όσον αφορά στον υποκλινικό υποθυρεοειδισμό στη Θαλασσαιμία, η απόφαση για θεραπεία θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με το κλινικό ιστορικό του ασθενή και σε συνεργασία του ενδοκρινολόγου με τον θεράποντα ιατρό. Για παράδειγμα σε περιπτώσεις:

- εύκολης κόπωσης ή κατακράτησης υγρών ή κατάθλιψης

- υπερλιπιδαιμίας και οικογενειακού ιστορικού αθηρωμάτωσης
- συνυπάρχουσας καρδιακής ανεπάρκειας
- συνυπάρχοντος Σακχαρώδη Διαβήτη τύπου I ή II
- εγκυμοσύνης, καθότι ο υποθυρεοειδισμός αποτελεί παράγοντα κινδύνου για ανεπαρκή ανάπτυξη του εμβρύου κυρίως πνευματική που επισυμβαίνει κατά το 2ο τρίμηνο της κύησης. Τα παιδιά υποθυρεοειδικών θαλασσαιμικών μητέρων θα πρέπει να παρακολουθούνται συστηματικά.

Σε θαλασσαιμικούς ασθενείς μεγάλης ηλικίας με αρρυθμίες, σεσημασμένη οστεοπόρωση και σε θεραπεία με ιντερφερόνη, η ένδειξη θεραπείας πρέπει να τίθεται με ιδιαίτερη προσοχή(54).

Στον έκδηλο υποθυρεοειδισμό τίθεται το ερώτημα εξατομίκευσης και προσαρμογής της δοσολογίας βάση συστηματικής παρακολούθησης. Επαρκής θεωρείται η θεραπεία που μειώνει τα συμπτώματα και τις τιμές της TSH. Η εκτίμηση της TSH θα πρέπει να γίνεται στους υπό θεραπεία ασθενείς κάθε 6-12 μήνες. Ορισμένες περιπτώσεις όπως η δίαιτα με φυτικές ίνες, η λήψη καφεΐνης, η συγχορήγηση ασβεστίου, οιστρογόνων, σαλικυλικού οξέως, διουρητικών όπως η φουροσεμίδη, η αύξηση του σωματικού βάρους ή και η μη συμμόρφωση στη καθημερινή θεραπεία μπορεί να οδηγήσουν σε μειωμένη αποτελεσματικότητα.

Υπερδοσολογία της T4 ενδεχομένως να προκαλέσει καρδιακές αρρυθμίες και επιδείνωση της οστεοπόρωσης(50-52,55).

Σακχαρώδης Διαβήτης

Ο στόχος είναι να μπορούμε να ανιχνεύσουμε εγκαίρως τις διαταραχές του μεταβολισμού των υδατανθράκων στη θαλασσαιμία, να τις μελετήσουμε, να βρούμε όλους τους τρόπους αντιμετώπισης τους όπως και τους τρόπους παρακολούθησης των θαλασσαιμικών διαβητικών ασθενών. Θα πρέπει να θεωρήσουμε πως σημαντικά έχει διαφοροποιηθεί η αιτιολογία του Διαβήτη στις ομάδες των θαλασσαιμικών σήμερα, δεδομένης της κατακόρυφης αύξησης της επιβίωσης αλλά και της επίδρασης και άλλων παραγόντων, όπως η παχυσαρκία και γενικά ο τρόπος ζωής. Από την άλλη, είναι επιβεβλημένη η ανάγκη αυστηρότερου ελέγχου των διαβητικών θαλασσαιμικών, καθώς η αύξηση της επιβίωσης και ο τρόπος ζωής (life style) έχουν αυξήσει τις πιθανότητες τόσο μικρο- όσο και μακροαγγειακών επιπλοκών(56).

- Αιτιολογία του ΣΔ στη Θαλασσαιμία:

Ο Σ.Δ είναι αφενός αποτέλεσμα τόσο της υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο και της προοδευτικής καταστροφής των β – νησιδιακών κυττάρων του παγκρέατος όσο και πλήθος άλλων παραγόντων, όπως χρόνιες ηπατοπάθειες (ίνωση και χρόνια ηπατίτιδα), παχυσαρκία και καθιστική ζωή (life style) που αυξάνουν την αντίσταση στην ινσουλίνη καθώς και γενετικών παραγόντων (κληρονομικότητα), ιογενών λοιμώξεων, φαρμάκων όπως τα κορτικοειδή και θεραπείας ορμονικής αποκατάστασης, όπως η χορήγηση αυξητικής ορμόνης(54). Διάγνωση του Σακχαρώδη Διαβήτη:

Η φυσιολογική τιμή γλυκόζης νηστείας είναι < 99 mgr/dl. Για τη διάγνωση του Διαβήτη, θα πρέπει να ισχύει ένα από τα παρακάτω:

- 1) Γλυκόζη νηστείας πλάσματος ≥ 126 mgr/dl σε τουλάχιστον 2 μετρήσεις, ιδίως όταν οι τιμές βρίσκονται κοντά σε αυτά τα όρια.
- 2) Γλυκόζη πλάσματος ≥ 200 mgr/dl, 2 ώρες μετά τη φόρτιση με 75 γρ υδατικού διαλύματος γλυκόζης, κατά τη διενέργεια δοκιμασίας ανοχής στη γλυκόζη.
- 3) Γλυκόζη > 200 mgr/dl σε τυχαία λήψη, όταν συνδυάζεται και με κάποιο από τα συμπτώματα του Διαβήτη(57).

- Συμπτώματα Σακχαρώδη Διαβήτη: Τα κλασικά συμπτώματα του διαβήτη, είναι: πολυδιψία, πολυφαγία και μη επιθυμητή απώλεια σωματικού βάρους.
- Δοκιμασία ανοχής: Είναι σωστό να λαμβάνεται σε συνδυασμό με προσδιορισμό ινσουλίνης καθώς και C – πεπτιδίου προ και μετά τη φόρτιση. παραμένει σημαντική εξέταση στη θαλασσαιμία και επαναλαμβάνεται ανά έτος από την ηλικία 10 ετών. Για την πραγματοποίηση μιας καμπύλης, απαραίτητη προϋπόθεση είναι η τουλάχιστον 8ωρη ανάπαυση και νηστεία, η εξέταση να γίνεται το πρωί, να μην έχουν καταναλωθεί καφές ή άλλες ουσίες που μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό των υδατανθράκων και τέλος κατά τη διάρκεια της καμπύλης να εφαρμόζεται πλήρης ανάπαυση. Λαμβάνουμε δείγματα φλεβικού αίματος σε χρόνους 0', 30', 60', 120' και 180'. Στα δείγματα αυτά προσδιορίζουμε τη γλυκόζη καθώς επίσης επίπεδα ινσουλίνης και C – πεπτιδίου σε χρόνους 0' και 120'(57).

Τα αποτελέσματα που θα λάβουμε, θα αξιολογηθούν ως εξής:

1. Φυσιολογική καμπύλη: Σάκχαρο νηστείας έως 99 mgr/dl και σάκχαρο 120' min έως 139 mgr/dl.
2. Επηρεασμένη καμπύλη: Διαταραγμένη γλυκόζη νηστείας (IGF) ή/και διαταραγμένη ανοχή στη γλυκόζη (IGT) : Σάκχαρο νηστείας 100 - 125 mgr/dl και/ή σάκχαρο 120' 140 - 199 mgr/dl.
3. Σακχαρώδης διαβήτης: Σάκχαρο νηστείας >126 και/ή σάκχαρο >200 στα 120' ή σε οποιαδήποτε μέτρηση(57).

Ταυτόχρονα θα παρατηρήσουμε και θα αξιολογήσουμε τις σημαντικές αυξήσεις στα επίπεδα της μετρούμενης ινσουλίνης ορού που ενδεχομένως να αφορά και σε αυτή της νηστείας, ως επακόλουθο της περιφερικής αντίστασης, απόρροια της σημαντικής αιμοσιδήρωσης των οργάνων - στόχων, όπως είναι το ήπαρ(58).

• Πως παρακολουθούμε ένα διαβητικό θαλασσαιμικό ασθενή:

1. Αξονική τομογραφία παγκρέατος με λεπτές τομές εφάπαξ.
2. Έλεγχος θρομβοφιλίας εφάπαξ.
3. Ο προσδιορισμός της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης, στην παρακολούθηση της αποτελεσματικότητας της χορηγούμενης θεραπείας, όπως αυτή έχει καθιερωθεί από κοινού από την αμερικανική και ευρωπαϊκή διαβητολογική εταιρεία (ADA, EASD) αλλά και από τον παγκόσμιο οργανισμό για το Διαβήτη (IDF), δεν έχει θέση στο θαλασσαιμικό πάσχοντα. Ο προσδιορισμός όμως της φρουκτοζαμίνης έχει σημαντική θέση διότι αντανακλά τη ρύθμιση του Διαβήτη στο διάστημα των 14 - 21 προηγούμενων ημερών. Δεν είναι ευρέως εφαρμόσιμη.
4. Ο αυτοέλεγχος του πάσχοντα με συχνούς (τουλάχιστον 2) προσδιορισμούς γλυκόζης τριχοειδικού αίματος μέσω μετρητή, που θα αφορούν τόσο σε προγευματική όσο και σε 2 ώρες μετά το κύριο γεύμα τιμή. Είναι σημαντικό, να γνωρίζει ο πάσχοντας, πως οι πρωινές τιμές γλυκόζης τριχοειδικού αίματος είναι απόρροια της βασικής ινσουλίνης ενώ οι μεταγευματικές τιμές αφορούν στη δράση των αντιδιαβητικών δισκίων.
5. Ανά μήνα, έλεγχος του ίδιου του μετρητή σακχάρου τριχοειδικού αίματος και εκτίμηση των μέσων όρων προγευματικών και μεταγευματικών τιμών γλυκόζης. Εκτίμηση του BMI.
6. Ανά 3μηνο βιοχημικός έλεγχος λιπιδίων αίματος, ηπατικών και νεφρικών τιμών και λευκωμάτων ορού.
7. Ανά 6μηνο βυθοσκόπηση και προσδιορισμό μικροαλβουμίνης ούρων 24ώρου.

8. Ανά έτος καρδιολογικό έλεγχο, πέρα από αυτό που είναι στο πλάνο παρακολούθησης θαλασσαιμικού, που θα περιλαμβάνει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό, ενδεχομένως Test κοπώσεως η/και scan μυοκαρδίου(56–58).

• Αντιμετώπιση:

1. Παρέμβαση στα αρχικά στάδια της διαταραχής του μεταβολισμού των υδατανθράκων, με α) Αλλαγή των συνηθειών της ζωής με μείωση του σωματικού βάρους (BMI 20 – 25), αύξηση της σωματικής άσκησης, διακοπή καπνίσματος. β) Έναρξη χορήγησης ευαισθητοποιητών ινσουλίνης όπως η μετφορμίνη μετά τα γεύματα.

2. Η χορήγηση γλιταζονών όπως pioglitazone και rosiglitazone, θα πρέπει να αποφεύγεται αφενός διότι δε φαίνεται να υπερέχουν σε σχέση με τη μετφορμίνη στο αποτέλεσμα του ελέγχου της ινσουλινοαντίστασης, αφετέρου συσχετίζονται με την επιδείνωση της καρδιακής ανεπάρκειας ακόμη και του σταδίου1 κατά NYHA (rosiglitazone – Avandia). Η χορήγηση περαιτέρω φαρμακευτικής αγωγής περιλαμβάνει εκκριταγωγά δισκία όπως σουλφονουλουρίες 2ης γενιάς. Οι αναστολείς DPP – 4, ίσως θα πρέπει να αναμένουν, παρά τα καλά αποτελέσματά τους και την εύκολη χορήγησή τους, σύμφωνα και με τα consensus των Διαβητολογικών Εταιρειών, μέχρι να αποδείξουν αυτά που υπόσχονται. Ερώτημα παραμένει πάντα, η επίδρασή τους στο ανοσοποιητικό σύστημα. Στους ευαισθητοποιητές GLP – 1, υπάρχει σήμερα η Exenatide (Byetta 5 & 10 μgr) είναι δυνατόν να συνδυαστούν τόσο με μετφορμίνη όσο και με σουλφονουλουρία και πιογλιταζόνη. Όμως είναι αφενός ενέσιμα δύο φορές την ημέρα και αφετέρου συσχετίζονται με σημαντικά ποσοστά ιλίγγου έως και 40 %. Σπάνια έχουν αναφερθεί επεισόδια νεκρωτικής και αιμορραγικής παγκρεατίτιδας. Είναι όμως σε θέση να μειώσουν σχετικά το βάρος στους υπέρβαρους διαβητικούς. Δεν προκαλούν υπογλυκαιμία, εκτός αν συνδυαστούν με σουλφονουλουρία.

3. Παραμένει σαφώς σαν το καλύτερο φάρμακο για το διαβήτη, η ινσουλίνη. Προτιμάμε τη γρήγορη έναρξη χορήγησης ινσουλινοθεραπείας ακολουθώντας κάποιο από τα αναγνωρισμένα σχήματα συνδυαστικής θεραπείας με βασική δόση ανάλογου ινσουλίνης και κάποιο εκκριταγωγό σε συνδυασμό με μετφορμίνη. Εναλλακτικά θα πρέπει να ακολουθηθεί ένα σχήμα πολλαπλών ενέσεων ινσουλίνης όπως μείγματα αναλόγων 25/75 ή 30/70 δύο ή τρεις φορές την ημέρα, ή 50/50 σε τρεις χορηγήσεις την ημέρα προγευματικά με ή χωρίς μετφορμίνη ή τέλος τετραπλό σχήμα basal / bolus με βασική δόση νυκτερινής ανάλογου ινσουλίνης βραδείας δράσης και 3 δόσεις προγευματικά ανάλογου υπερταχείας ινσουλίνης. Συνιστάται η έναρξη ινσουλινοθεραπείας, όταν στην ακολουθούμενη p .os. θεραπεία, οι τιμές μεταγευματικής γλυκόζης είναι σταθερά > 170 mgr/dl(56–58).

Γονιμότητα

Το ενδιαφέρον για καλή αναπαραγωγική λειτουργία και υγιή σεξουαλική ζωή, ομολογουμένως μοιάζει να αυξάνεται συνεχώς άσχετα από την απουσία ή την παρουσία χρόνιας νόσου. Παραδοσιακά, ενήλικες με χρόνια νόσο που τους παρουσιάστηκε στην παιδική ηλικία θεωρούνται ασεξουαλικοί. Ωστόσο, οφείλουμε να παραδεχτούμε ότι η αναπαραγωγή και η σεξουαλικότητα παίζουν τον κεντρικό ρόλο στην ενήλικη ζωή, επηρεάζοντας την ταυτότητα, την αυτοεκτίμηση, τον ρόλο στην κοινωνία και το σχεδιασμό οικογένειας(59).

Έφηβοι και νέοι ενήλικες με β-ομόζυγη Μεσογειακή αναιμία παρουσιάζουν την ίδια ανησυχία με τους συνομήλικούς τους, επιπρόσθετα όμως συμπεριλαμβάνονται οι ειδικές επιπλοκές της νόσου και η θεραπεία της. Οι επιπλοκές αυτές συνήθως απορρέουν από τη χρόνια φύση της νόσου, την πολυπλοκότητα της θεραπείας και την επίπτωση του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού(60).

Η μειωμένη γονιμότητα αποτελεί σύνηθες φαινόμενο μεταξύ των ασθενών με β-ομόζυγη μεσογειακή αναιμία. Ενώ μερικοί ασθενείς μπορεί να μην είναι γόνιμοι, κάποιοι άλλοι μπορούν να αποκτήσουν παιδιά με τη βοήθεια τεχνητής γονιμοποίησης και άλλων θεραπευτικών παρεμβάσεων(61).

Επιπρόσθετα, υπάρχουν και κάποιοι ασθενείς με θαλασσαιμία που μπορούν να αποκτήσουν βιολογικά παιδιά φυσιολογικά και χωρίς καμία ιατρική παρέμβαση.

- Αιτίες μειωμένης γονιμότητας

Η γονιμότητα επηρεάζεται από την ικανότητα του ωαρίου ή του σπερματοζωαρίου να ωριμάσουν και να γονιμοποιηθούν. Στις γυναίκες επηρεάζεται επίσης από την σεξουαλική ωρίμανση και την ικανότητα της μήτρας να φέρει εις πέρας μια εγκυμοσύνη.

Μερικές γυναίκες με β-θαλασσαιμία έχουν πρωτοπαθή αμηνόρροια. Αυτό πρέπει να διορθώνεται και η έμμηνος ρύση να αρχίζει ώστε να μπορεί μια τέτοια γυναίκα να συλλάβει και να τεκνοποιήσει. Το ίδιο ισχύει και για τις γυναίκες με β-παθή αμηνόρροια, δηλαδή στις γυναίκες που προηγουμένως είχαν περίοδο ενώ δεν έχουν πια(62).

Η μειωμένη γονιμότητα στη θαλασσαιμία κυρίως οφείλεται στην αιμοσιδήρωση ενός ή περισσότερων οργάνων ή αδένων που συμβάλλουν στην ανάπτυξη του ωαρίου ή του σπέρματος(59). Στις γυναίκες, τα ωάρια στην ωοθήκη, ωριμάζουν στην απάντηση της απελευθέρωσης ορμονών από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Η υπόφυση λαμβάνει

σήματα να απελευθερώσει (ή να σταματήσει να απελευθερώνει) αυτές τις ορμόνες από τον υποθάλαμο, ο οποίος με τη σειρά του λαμβάνει σήμα από τις ωοθήκες. Στους άντρες το σπέρμα παράγεται στους όρχεις. Όπως οι ωοθήκες έτσι και οι όρχεις λαμβάνουν ορμονικά σήματα από τον υποθάλαμο. Η γονιμότητα μπορεί να μειωθεί από την υπερφόρτωση σιδήρου στην υπόφυση(63). Η καταστροφή που προκαλείται αποτρέπει την απελευθέρωση ορμονών από την υπόφυση σε απάντηση των σημάτων από τον υποθάλαμο. Η υπερφόρτωση σιδήρου μπορεί επίσης να εμφανιστεί στον υποθάλαμο. Στεριότητα μπορεί να προκληθεί όταν η υπερφόρτωση σιδήρου στις ωοθήκες ή τους όρχεις προκαλέσει καταστροφή των ωαρίων ή των σπερματικών κυττάρων(63).

- Ο ρόλος της λεπτίνης

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η λεπτίνη στους ασθενείς με β - θαλασσαιμία είναι μειωμένη σε όλες τις ηλικιακές ομάδες. Επίσης, έχει παρατηρηθεί μια καθυστέρηση της ήβης, που μπορεί να είναι το αποτέλεσμα μειωμένης λεπτίνης(64). Η λεπτίνη επηρεάζει την παραγωγή της GnRH, η οποία με τη σειρά της επηρεάζει τις LH και FSH που οδηγούν σε μειωμένα επίπεδα γοναδικών στεροειδών. Ο αυξημένος ενδοκυττάριος σίδηρος μπορεί να επηρεάζει κι αυτός αρνητικά τις αναπαραγωγικές ορμόνες και να προκαλεί διαταραχή του ανοσολογικού συστήματος. Η λεπτίνη μπορεί να παίζει ρολό και στα προβλήματα γονιμότητας που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς(64).

- Θεραπεία της υπογονιμότητας στους θαλασσαιμικούς ασθενείς

Υπάρχουν αναφορές αυτόματης σύλληψης σε γυναίκες ασθενείς με ωοθυλακιορρηκτικούς κύκλους. Αν και οι περισσότερες βιβλιογραφικές αναφορές επίτευξης ωοθυλακιορρηξίας σε γυναίκες με β-ομόζυγη Μεσογειακή αναιμία, αφορούν μικρή σειρά ασθενών, η χορήγηση και των δύο γοναδοτροφινών θεωρείται απαραίτητη και αποτελεί το «χρυσό κανόνα»(65).

Μελέτες πάνω σε ασθενείς με υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό (ΥΥ) άλλης αιτιολογίας, αποδεικνύουν τη συνεργική δράση της θυλακιοτρόπου (FSH) και της ωχρινοποιητικής (LH) για την παραγωγή ώριμου ωοθυλακίου, την εξασφάλιση επαρκούς οιστρογονικής δραστηριότητας (δεκτικότητα μήτρας) και την υποστήριξη της ωχρινικής λειτουργίας(66).

Κλασική θεραπεία αποτελεί η χρήση μεικτών σκευασμάτων ανθρώπινων γοναδοτροφινών από μετεμμηνοπαυσικές γυναίκες (μετά από χημική επεξεργασία) σε διάφορες αναλογίες περιεκτικότητας FSH/LH, καθώς και οι πιο πρόσφατες υψηλής καθαρότητας και μεγαλύτερης δραστηριότητας (High purified) γοναδοτροπίνες(67). Πραγματική επανάσταση όμως προκάλεσε η διάθεση ανασυνδυασμένων ορμονών (αρχικά της rec-FSH και πολύ πρόσφατα της rec-LH) με καλύτερα αποτελέσματα και δυνατότητες ρύθμισης των δόσεων ανάλογα των αναγκών και της απαντητικότητας κάθε ασθενούς. Σύμφωνα με τις περισσότερες μελέτες σε ΥΥ, η ωρίμανση υγιούς ωαρίου απαιτεί εξωγενή εξασφάλιση LH-δραστηριότητας (ως ανασυνδυασμένη LH, χοριακή γοναδοτροπίνη HCG ή μεικτό σκεύασμα FSH/LH) περίπου 75 IU/ημέρα(59).

Οι ανάγκες για FSH καθορίζονται κυρίως από την αύξηση/ωρίμανση των ωοθυλακίων και συνήθως προσαρμόζονται στο ρυθμό απαντητικότητας κάθε ασθενούς. Η αιχμή της LH, απαραίτητη για την ωοθυλακιορρηξία, επιτυγχάνεται με άπαξ δόση χοριακής γοναδοτροπίνης (5000-10000 IU) όταν τα ορμονολογικά και απεικονιστικά δεδομένα καταγράψουν ικανοποιητική ωοθυλακική ωρίμανση(59).

Η πρώτη περίπτωση υποβοηθούμενης τεκνοποίησης σε ομόζυγο ασθενή περιγράφηκε το 1989 από τους Mordel και συνεργάτες στο Ισραήλ(68), ενώ η πρώτη δίδυμη κύηση σε μεταγγιζόμενη ασθενή με in vitro fertilization (IVF) από τον Seracchioli το 1994(69). Το ίδιο έτος αναφέρθηκε επιτυχής γονιμοποίηση με ωάρια δότριας, μετά από επανειλημμένες ανεπιτυχείς προσπάθειες γονιμοποίησης των ωαρίων της ασθενούς, τονίζοντας ότι ακόμα και σε ωορρηκτικούς κύκλους, τα παραγόμενα ωάρια ίσως παρουσιάζουν μειωμένη δυνατότητα γονιμοποίησης.

Πρόσφατα αποδείχτηκε η ύπαρξη γονιδιακών βλαβών και στο DNA σπερματοζωαρίων ασθενών με β-MA, σχετιζόμενες με την οξειδωτική δράση του σιδήρου, που προκαλούν μείωση στην κινητικότητα και τη γονιμοποιητική ικανότητα του σπέρματος(63). Η πιθανότητα μετάδοσης τέτοιων διαταραχών με μεθόδους υποβοηθούμενης αναπαραγωγής σε β-MA πρέπει να λαμβάνεται πάντα υπόψη, όταν πρόκειται για ολιγο-ασθενο-τερατοσπερμία λόγω αιμοσιδήρωσης και η απόφαση να λαμβάνεται με τον απαραίτητο σεβασμό(63).

Στους άντρες, είναι αναγκαία η χορήγηση και των δύο γοναδοτροφινών, όπου η LH επάγει τη στεροειδογένεση και τον ανδρικό φαινότυπο (ανδρογενή χαρακτηριστικά), ενώ η FSH τη σπερματογένεση και τη γονιμότητα. Η σπουδαιότητα των ανδρογόνων εξασφαλίζεται με την υποκατάσταση τεστοστερόνης (ενέσιμη, διαδερμική ή per os),

ενώ σε περίπτωση επιθυμίας τεκνοποίησης χορηγούνται και οι δύο γοναδοτροπίνες(70).

Η δοσολογία εξαρτάται από την ύπαρξη αιμοσιδήρωσης και την απαντητικότητα των όρχεων, καθώς και από το σωματότυπο του ασθενούς.

Το συνηθέστερο πρωτόκολλο περιλαμβάνει χορήγηση FSH (μέση δόση 150-250 IU) τρεις φορές την εβδομάδα σε συνδυασμό με χορειακή γοναδοτροπίνη (HCG),για διάστημα 6-20 μηνών. Σημειώνεται ότι η αποτελεσματικότητα της θεραπείας είναι χρονο-εξαρτώμενη και θα πρέπει να εκτιμάται αργότερα σε σχέση με το μοντέλο του ΥΥ, όπου η απαντητικότητα των κυττάρων Sertoli και Leydig είναι λογικά αρκετά ταχύτερη.

Μεγάλες σειρές δεν είναι διαθέσιμες στη βιβλιογραφία, όμως τα μέχρι τώρα αποτελέσματα είναι αρκετά ενθαρρυντικά για την επίτευξη ικανού αριθμού και καλής ποιότητας σπερματοζωαρίων, ώστε να επιτευχθεί αυτόματη σύλληψη, σπερματέγχυση ή ICSI.Η χρήση ανασυνδυασμένης LH δεν έχει εγκριθεί ακόμα για τον ανδρικό πληθυσμό.

Η μεταμόσχευση μυελού, ακόμα και όταν λαμβάνει χώρα νωρίς, δεν έχει αποδειχθεί ότι προλαμβάνει την εκδήλωση υπογοναδισμού στους ασθενείς με β-ΟΜΑ. Ελπιδοφόρα (αν και ακόμη πρόωρα) αποτελέσματα φαίνεται να έχουν τόσο η κατάψυξη-διατήρηση σπέρματος όσο και οι τεχνικές διατήρησης ωθηθικού ιστού, που εφαρμόζονται σε μικρότερες ηλικίες (με λιγότερες ιστικές βλάβες) για μελλοντική γονιμοποίηση(59).

- Πρόληψη της υπογονιμότητας

Φαίνεται πως η καλύτερη προσέγγιση στην προσπάθεια πρόληψης της μειωμένης γονιμότητας ή της στειρότητας είναι τα ελεγχόμενα επίπεδα σιδήρου. Το σώμα δεν είναι ικανό να απαλλαχτεί από την περίσσεια σιδήρου που συσσωρεύεται από τις χρόνιες μεταγγίσεις αίματος(66). Μελέτες με Desferal έχουν δείξει ότι η αποσιδήρωση με αυτό τον τρόπο μπορεί να οδηγήσει σε φυσιολογική σεξουαλική ωρίμανση. Οι ασθενείς που ξεκίνησαν την αποσιδήρωση νωρίς, έχουν καλύτερα αποτελέσματα. Ωστόσο υπάρχουν και ασθενείς που έχουν υψηλά επίπεδα φερριτίνης για μεγάλο χρονικό διάστημα της ζωής τους και παρόλα αυτά δεν έχει επηρεαστεί η γονιμότητά τους(63).

Είναι σημαντικό να θυμόμαστε ότι οι τιμές της φερριτίνης δεν είναι η απόλυτη ένδειξη του φορτίου σιδήρου στον οργανισμό, επειδή αυτές οι τιμές μπορεί να επηρεαστούν και από άλλες καταστάσεις, ιδιαίτερα όταν συνυπάρχει ηπατική νόσος. Η μόνη θετική μέθοδος μέτρησης της εναπόθεσης σιδήρου είναι η βιοψία ήπατος(59)

Οστεοπόρωση

Η αιτιοπαθογένεια της οστεοπόρωσης στην θαλασσαιμία είναι πολυπαραγοντική, πολύπλοκη, και όχι ακόμα πλήρως κατανοητή. Σημαντικότερος παράγοντας φαίνεται να είναι ο υπογοναδισμός μαζί με την τοξική δράση του σιδήρου (αιμοσιδήρωση)(71). Η συνύπαρξη άλλων ενδοκρινοπαθειών (δυσθυρεοειδισμός, υποβιταμίνωση D και C, υπασβεστιαϊμία, έλλειψη αυξητικής ορμόνης, διαβήτης) αλλά και η χρήση ηλικικών παραγόντων, η έλλειψη άσκησης και επαρκούς μυϊκής μάζας, συμβάλουν στην ανάπτυξη της νόσου(72). Υπάρχουν μελέτες που συσχετίζουν συγκεκριμένα γονίδια που εμπλέκονται σε μοριακούς μηχανισμούς οστεοπόρωσης, με συγκεκριμένους υπότυπους μεσογειακής αναιμίας και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης αλλά τα αποτελέσματα βρίσκονται ακόμα σε επίπεδο ερευνών(71).

- Εκτίμηση οστικής νόσου

Στον γενικό πληθυσμό, όπου η πλειονότητα των οστεοπορωτικών ασθενών είναι γυναίκες λόγω μετεμμηνοπαυσιακής οιστρογονοπενίας, η κλασική μέθοδος DEXA (απορρόφηση ακτινών διπλής ενέργειας) είναι ο κατεξοχήν τρόπος εκτίμησης και παρακολούθησης(73). Αν και αυτή η μέθοδος χρησιμοποιείται και στην θαλασσαιμία, υπάρχουν αρκετές διαφορές που αποτελούν συχνά σημαντικό περιορισμό στην χρησιμότητα της. Η μέθοδος DEXA εκτιμά μόνο την οστική πυκνότητα και όχι την αρχιτεκτονική και υπάρχουν μελέτες που καταδεικνύουν ότι θαλασσαιμικοί ασθενείς με «οστεοπορωτικές» τιμές DEXA δεν εμφανίζουν τόσο συχνά κατάγματα, όσο τα άτομα του γενικού πληθυσμού με αντίστοιχες τιμές(72). Η ειδική για τη νόσο οστική μορφολογία (πλατυσπονδυλία, εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης, διεύρυνση του μυελού των οστών) επηρεάζουν σαφώς τα αποτελέσματα που μας δίνει η μέθοδος DEXA(74). Αντίθετα, πληθαίνουν μελέτες που ενισχύουν την θέση της υπολογιστικής αξονικής τομογραφίας (Qct) στην πιο ενδεδειχμένη εκτίμηση τόσο της πυκνότητας όσο και της μορφολογίας των οστών (ξεχωριστές μετρήσεις για την φλοιώδη αλλά και την σπογγώδη μοίρα των σπονδύλων). Η μέθοδος DEXA παραμένει παρόλα αυτά η πιο φθηνή και η πιο εύκολη στην καθημερινή χρήση μέθοδος, τουλάχιστον για την συγκριτική παρακολούθηση των ασθενών(72). Σημαντικές πληροφορίες παρέχουν και οι δείκτες απορρόφησης των οστών, που εκτιμώνται τόσο στον ορό όσο και σε 24ωρη συλλογή ούρων (N-terminal telopeptide, cross laps, d-pyrilinks, οστεοκαλσίνη, οστικό κλάσμα αλκαλικής φωσφατάσης). Οι δείκτες αυτοί είναι σημαντικοί και για την

παρακολούθηση της δραστηριότητας των αντι-οστεοκλαστικών θεραπειών στους ασθενείς(72).

- Αντιμετώπιση

Η πρόληψη, θα στηριχθεί κυρίως στην συχνή παρακολούθηση (ετήσιος η και κατά περίπτωση συχνότερος έλεγχος) αλλά και στην τήρηση γενικότερων οδηγιών, όπως η διατήρηση ισορροπημένης διατροφής, σωστού σωματικού βάρους (ασθενείς είναι συχνά λιποβαρείς). Σημειώνεται πως, όπως και στις άλλες ενδοκρινοπάθειες, όλο και μεγαλώνει ο αριθμός των μελετών που υποστηρίζουν ότι η εμφάνιση μιας επιπλοκής (εν προκειμένω της οστικής νόσου) δεν μπορεί να προβλεφθεί από τις τιμές της φερριτίνης των ασθενών. Βέβαια, επιδημιολογικά δεδομένα έχουν αποδείξει ότι οι ασθενείς με καλό επίπεδο πρωτογενούς φροντίδας (μεταγίσεις, καλή αποσιδήρωση) διατρέχουν μικρότερο κίνδυνο ανάπτυξης σοβαρότερων επιπλοκών (κατάγματα)(72). Ο ρόλος της συμπληρωματικής χορήγησης ασβεστίου και βιταμίνης D είναι αναμφίβολος στον γενικό πληθυσμό και φαίνεται να βρίσκει εφαρμογή και στην θαλασσαιμία, απαιτείται όμως συχνή εκτίμηση των επιπέδων ασβεστίου στο αίμα (ολικό και ιονισμένο ασβέστιο) αλλά και στην συνολική 24ωρη απέκκρισή του, ώστε να αποφεύγεται η ασβεστιουρία-νεφρολιθίαση(72). Είναι λοιπόν σημαντικό να εκτιμάται η λειτουργία των παραθυρεοειδών αδένων, αλλά και η γνώση κάθε άλλης θεραπευτικής προσέγγισης που θα μπορούσε να επηρεάσει τα επίπεδα του ασβεστίου (διγοξίνη, αντιυπερτασικά, διουρητικά). Ιδιαίτερα σε ασθενείς με πλήρη ή «λειτουργικό» υποπαραθυρεοειδισμό μπορεί η χορήγηση ασβεστίου να συνδυάζεται με διουρητικά που μειώνουν την ουρική απέκκριση του, όπως η υδροχλωροθειαζίδη(72). Η εξασφάλιση επαρκούς αποκατάστασης των στεροειδών του φύλλου θεωρείται η βασικότερη προϋπόθεση για την προστασία των οστών(71,72).

Οι επιμέρους φαρμακευτικές αγωγές που έχουν χρησιμοποιηθεί σαν μέσα αντιμετώπισης στην θαλασσαιμία είναι κυρίως τα διφωσφονικά με σκοπό την αναστολή της οστεοκλαστικής δραστηριότητας (μείωση του ρυθμού απορρόφησης τους)(71). Παρόλα αυτά, μακροχρόνιες μελέτες που να αποδεικνύουν την ευεργετική τους δράση στην μείωση των καταγμάτων, απουσιάζουν. Υπάρχουν στοιχεία για την αύξηση της οστικής πυκνότητας με τις ουσίες αυτές, αλλά το γεγονός αυτό από μόνο του δεν τα κατατάσσει μοιραία σαν θεραπεία πρώτης επιλογής. Στοιχεία για πιθανή μακροχρόνια αρνητική επίδραση στην αρχιτεκτονική (άρα και στην δυναμική) των

οστών, καθώς και επίσης δεδομένα ασφάλειας δεν υπάρχουν-έχουν δε αναφέρει περιπτώσεις επιδείνωσης προϋπάρχουσας υπασβεστιαϊκής σε ασθενείς που χορηγήθηκαν, ακριβώς λόγω του τρόπου δράσης τους(71,72).

3.8 Θρομβοφιλία στη Μεσογειακή Αναιμία

Η μεσογειακή αναιμία φαίνεται να ανήκει στα νοσήματα που παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης με την επισήμανση ότι, ο κίνδυνος αυτός δεν είναι ίδιος για όλους τους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία αλλά αφορά σε μια συγκεκριμένη ομάδα ασθενών που θα μπορούσαν να χαρακτηρισθούν ως ομάδα υψηλού κινδύνου(75).

Παθογένεια της θρομβοφιλίας στη Μεσογειακή Αναιμία

Η αιτιολογία της θρομβοφιλίας στη μεσογειακή αναιμία είναι πολυπαραγοντική.

Στους παθογενετικούς μηχανισμούς εμπλέκονται:

- Παθολογικά ερυθροκύτταρα στα οποία υπάρχει διαταραχή της κατανομής των λιπιδίων της μεμβράνης
- Ενεργοποίηση αιμοπεταλίων
- Ενεργοποίηση των μονοκυττάρων-ουδετεροφίλων
- Ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων
- Διαταραχές των ανασταλτών της πήξης
- Σπληνεκτομή
- Ο ρόλος των παθολογικών ερυθροκυττάρων

Στη β- μεσογειακή αναιμία οι α-αλυσίδες που υπάρχουν σε περίσσεια είναι ασταθείς, οξειδώνονται και καθιζάνουν μέσα στα ερυθρά προκαλώντας οξειδωτικό stress(76). Οξειδωτικό stress προκαλεί και η αίμη, προϊόν αποδόμησης της αιμοσφαιρίνης μετά την απόσπαση του πρωτεϊνικού τμήματος (α-και β- αλυσίδες) . Τελικό αποτέλεσμα αποτελεί η μείωση της λιπάσης και οι οξειδωτικές μεταβολές των λιπιδίων και των πρωτεϊνών (ζώνης 3 και σπεκτρίνης) της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης. Στη μεσογειακή αναιμία τα παθολογικά ερυθρά συμπεριφέρονται ως ενεργοποιημένα αιμοπετάλια(77).

Συνοπτικά, η μελέτη των ερυθροκυττάρων των ασθενών με M.A. κατέδειξε ότι οι ανακατατάξεις των λιπιδίων της ερυθροκυτταρικής μεμβράνης σε συνδυασμό με το συνυπάρχον οξειδωτικό stress έχουν ως αποτέλεσμα ενεργοποίηση του καταρράκτη της πήξης(78). Η ομάδα ασθενών με μεσογειακή αναιμία με τις σοβαρότερες διαταραχές αυτού του τύπου είναι οι ασθενείς που δεν μεταγγίζονται συστηματικά και έχουν

υποβληθεί σε σπληνεκτομή με αποτέλεσμα να έχουν το μεγαλύτερο αριθμό παθολογικών ερυθρών στο περιφερικό αίμα(77).

Η συμβολή των αιμοπεταλίων στη θρομβοφιλική διάθεση

Νεκροτομικές μελέτες ασθενών με M.A. κατέδειξαν πολλαπλούς μικροθρόμβους από αιμοπετάλια στα αρτηριόλια και την μικροκυκλοφορία των πνευμόνων. Τα ευρήματα αυτά αποτελούν απόδειξη της θρομβοφιλικής διάθεσης και της συμμετοχής των αιμοπεταλίων στη παθογένειά της(79) .

In vitro μελέτες κατέδειξαν ότι τα αιμοπετάλια των ασθενών με M.A. παρουσιάζουν διαταραχές που κατά κύριο λόγο αφορούν: την επιβίωση, τον αριθμό, τη λειτουργικότητα και την ενεργοποίησή τους(80). Παρατηρήθηκε σημαντική βράχυνση του χρόνου επιβίωσης των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με μείζονα και ενδιάμεση M.A. με ή χωρίς σπληνεκτομή. Το φαινόμενο αυτό αποδόθηκε στην αυξημένη κατανάλωση αιμοπεταλίων λόγω χρόνιας υπερπηκτικής κατάστασης(80) .

Στους ασθενείς με β-M.A. που υποβάλλονται λόγω υπερσπληνισμού σε σπληνεκτομή εμφανίζεται θρομβοκυττάρωση όπως συμβαίνει και στο γενικό πληθυσμό όταν υποβληθεί σε σπληνεκτομή για οποιαδήποτε άλλη αιτία (τραυματισμός)(77). Ενώ όμως στον υγιή πληθυσμό ο αριθμός των αιμοπεταλίων επανέρχεται σύντομα στα φυσιολογικά όρια, στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία η συνυπάρχουσα αναιμία συντηρεί τη θρομβοκυττάρωση για πολλά έτη μετά τη σπληνεκτομή(75) .

Σε κλινικές μελέτες έχει επανειλημμένα τονισθεί ότι η συχνότητα των θρομβωτικών επεισοδίων είναι μεγαλύτερη στους σπληνεκτομηθέντες ασθενείς. Η επιμένουσα θρομβοκυττάρωση αποτελεί μια από τις σημαντικότερες αιτίες θρομβογένεσης(78).

Υπάρχει μεγάλος αριθμός μελετών in vitro, οι οποίες έχουν καταδείξει την ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων σε ασθενείς με β-M.A. με ή χωρίς σπληνεκτομή. Με κυτταρομετρία ροής έχει βρεθεί αυξημένη έκφραση μορίων ενεργοποίησης CD62 (P σελεκτίνη) και CD63 . Η χρόνια ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων αποδεικνύεται και από την αύξηση της θρομβοξαίνης (TXB2), του αιμοπεταλιακού παράγοντα 3 και 4 (PF3, PF4) και της β-θρομβογλοβουλίνης (β-Thromboglobulin) στον ορό και των μεταβολιτών της προστακυκλίνης (PGI2) και θρομβοξαίνης στα ούρα (TXA2). Η ασθενής απάντηση των αιμοπεταλίων των ασθενών με M.A. in vitro σε αγωνιστές όπως το

κολλαγόνο, η επινεφρίνη και το ADP αποδίδεται στη χρόνια ενεργοποίησή τους, χωρίς δυνατότητες περαιτέρω εξωγενούς ενεργοποίησης(75-78,80) .

Ενεργοποίηση ενδοθηλιακών κυττάρων

Η αιμοσφαιρίνη και η αίμη, προϊόντα καταστροφής των ερυθροκυττάρων στο πλάσμα ή στον ορό των ασθενών με M.A., καθώς και ο ελεύθερος σίδηρος (NTBI) προκαλούν ενεργοποίηση ή βλάβη των ενδοθηλιακών κυττάρων με αποτέλεσμα υψηλή έκφραση ενδοθηλιακών πρωτεϊνών προσκόλλησης και συγκεκριμένα του ενδοκυττάριου μορίου προσκόλλησης 1(Intercellular Adhesion Molecule-1, ICAM- 1), του μορίου προσκόλλησης του αγγειακού παράγοντα (Vascular Cell Adhesion Molecule-1, VCAM-1), της E- και P-σελεκτίνης, του παράγοντα von Willebrand και της θρομβομοντουλίνης)(80).

In vitro, σε κυτταροκαλλιέργειες, τα ερυθροκύτταρα ασθενών με M.A. εμφανίζουν κατά 20 έως 25 φορές μεγαλύτερη προσκόλληση σε ενδοθηλιακά κύτταρα. Επιπλέον, στους ασθενείς με M.A. βρέθηκαν να κυκλοφορούν ελεύθερα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα οποία διαπιστώθηκε ότι εκφράζουν πλην των ενδοθηλιακών πρωτεϊνών προσκόλλησης (ICAM-1, VCAM-1) και μόρια του ιστικού παράγοντα (TF) ο οποίος αφενός μεν συμβάλλει στην ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και περαιτέρω της θρόμβωσης μέσω του παράγοντα VII, αφετέρου προσελκύει στα σημεία της εστιακής βλάβης κυρίως λευκοκύτταρα.

Μελέτες των τελευταίων ετών, αναδεικνύουν το ρόλο της φλεγμονής στις βλάβες του ενδοθηλίου (αυξημένες κυτοκίνες φλεγμονής, αυξημένες τιμές δεικτών φλεγμονής, CRP)(78).

Στο ήδη ενεργοποιημένο ενδοθήλιο των ασθενών με MA, ιδιαίτερα εκείνων που δεν μεταγίζονται συστηματικά και συνυπάρχει το στοιχείο της αιμόλυσης, ενώ παράλληλα έχουν βαριά αιμοσιδήρωση (υψηλά επίπεδα φερριτίνης, NTBI), είναι προφανής η περαιτέρω επιβάρυνση και μεγιστοποίηση της βλάβης από τα νοσήματα φθοράς (παχυσαρκία, υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, σακχαρώδης διαβήτης) και από το μη υγιεινό τρόπο ζωής (κάπνισμα, έλλειψη άσκησης)(78).

Ενεργοποίηση των παραγόντων πήξης

Σε ασθενείς με μείζονα β-Μ.Α. ακόμη και χωρίς να υπάρχουν κλινικά σημεία θρόμβωσης ανιχνεύονται αυξημένα επίπεδα συμπλεγμάτων θρομβίνης - αντιθρομβίνης (TAT), τμήματος της προθρομβίνης F1+F2 και του ινωδοπεπετιδίου A (FPA) . Επίσης, ανιχνεύονται χαμηλά επίπεδα φυσικών ανασταλτών της πήξης, πρωτεΐνης C (PC), πρωτεΐνης S (PS) κυρίως σε ασθενείς με ηπατική δυσπραγία λόγω ηπατίτιδας C(75,77).

Απουσία σπληνός

Η θρομβοκυττάρωση που παρατηρείται μετά τη σπληνεκτομή αλλά και η κυκλοφορία μεγάλου αριθμού παθολογικών ερυθρών (νορμοβλαστών) με την επακόλουθη ενεργοποίηση των αιμοπεταλίων και του πηκτικού μηχανισμού υποδηλώνουν τη σημαντική συμμετοχή του σπληνός και το ρόλο της σπληνεκτομής στον αυξημένο κίνδυνο θρόμβωσης(80) .

Άλλοι παράγοντες που προάγουν τη θρόμβωση στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία

1.Καρδιακή ανεπάρκεια-Αρρυθμίες

Οι ασθενείς με β- μεσογειακή αναιμία εμφανίζουν συχνά καρδιακή ανεπάρκεια κυρίως της αριστερής κοιλίας λόγω αιμοσιδήρωσης, αλλά και της δεξιάς κοιλίας λόγω πνευμονικής υπέρτασης. Η στάση του αίματος στις καρδιακές κοιλότητες έχει ως αποτέλεσμα ενδοθηλιακή δυσλειτουργία, ενεργοποίηση του μηχανισμού της πήξης και σχηματισμό ενδοκαρδιακών θρόμβων με φυσικό επακόλουθο θρομβοεμβολική νόσο(41) .

2.Διαταραχές στην ομοιόσταση του μονοξειδίου του αζώτου (NO)

Οι ασθενείς με β- μεσογειακή αναιμία παρουσιάζουν διαταραχές στην ομοιόσταση του NO οι οποίες οφείλονται στη χρόνια ενδοαγγειακή αιμόλυση. Η αιμοσφαιρίνη που παράγεται κατά την αιμόλυση προκαλεί κατανόηση του NO. Το NO έχει ισχυρή αγγειοδιασταλτική δράση ενώ παράλληλα αναστέλλει την έκφραση του ιστικού παράγοντα (TF) από τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τη συσσώρευση και τη προσκόλληση των αιμοπεταλίων. Η μείωση του NO έχει ως αποτέλεσμα ισχυρή αγγειοσύσπαση ενώ παράλληλα συμβάλλει στην υπερπηκτικότητα που παρατηρείται στους ασθενείς με β- μεσογειακή αναιμία(75,77,78,80).

Ομάδες ασθενών με β-Μ.Α. υψηλού κινδύνου για θρόμβωση

Βάσει των επιδημιολογικών στοιχείων και των παθοφυσιολογικών μηχανισμών υπερπηκτικότητας στη β-Μ.Α. που αναλύθηκαν, ασθενείς υψηλού κινδύνου για θρόμβωση φαίνεται να είναι:

- Ασθενείς ηλικίας >20 ετών
- Ασθενείς με ενδιάμεση ή μείζονα Μ.Α. που δεν μεταγγίζονται συστηματικά και διατηρούν χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης <9gr/dl ή/και υψηλό βαθμό αιμόλυσης
- Ασθενείς που έχουν σπληνεκτομηθεί, ιδιαίτερα εκείνοι οι οποίοι διατηρούν υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων και/ή νορμοβλαστών στο περιφερικό αίμα
- Ασθενείς με βαριά αιμοσιδήρωση
- Ασθενείς με βαριά λοίμωξη
- Ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια
- Ασθενείς με ανεπάρκεια φυσικών ανασταλτών της πήξης λόγω ηπατικής δυσπραγίας
- Ασθενείς που παράλληλα εμφανίζουν και άλλους θρομβοφιλικούς παράγοντες συγγενώς ή επικτήτως(78,80).

Ποιους ασθενείς πρέπει να ελέγχομε προληπτικά;

Στο γενικό πληθυσμό, ενδείξεις για τη διενέργεια ελέγχου θρομβοφιλίας αποτελούν παράγοντες ενδεικτικοί πρωτοπαθών διαταραχών όπως α) το θετικό οικογενειακό ιστορικό για θρόμβωση ιδίως σε συγγενή πρώτου βαθμού που ανέπτυξε θρόμβωση σε μικρή ηλικία, β) υποτροπιάζοντα θρομβοεμβολικά επεισόδια χωρίς εμφανή προδιαθεσικό παράγοντα γ) η θρόμβωση σε ασυνήθεις περιοχές και σε νεαρή ηλικία(78).

Το ίδιο ισχύει και για τους ασθενείς με Μ.Α. καθώς μάλιστα συνυπάρχει επιβεβαιωμένη υποκείμενη νόσος με υπερπηκτικότητα.

Προληπτικός έλεγχος θρομβοφιλίας έχει αξία και στους ασθενείς με Μ.Α., υψηλού κινδύνου ανάπτυξης θρόμβωσης (ομάδες υψηλού κινδύνου) (78) ιδιαίτερα όταν συνυπάρχουν καταστάσεις που προάγουν τη θρόμβωση όπως :

- Κακοήθεια
- Παρουσία κεντρικού φλεβικού καθετήρα για αποσιδήρωση

- Χειρουργική επέμβαση, ειδικότερα ορθοπεδική
- Σοβαρός τραυματισμός, κατάγματα
- Κύηση
- Αντισυλληπτικά ή θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
- Παρατεταμένη ακινησία
- Πνευμονική υπέρταση
- Αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο
- Μυελουπερπλαστικά νοσήματα
- Παροξυσμική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία
- Φλεγμονώδης νόσος του εντέρου
- Νεφρωσικό σύνδρομο
- Σύνδρομα υπεργλοιότητας

Ο προτεινόμενος έλεγχος είναι:

Έλεγχος πρώτου επιπέδου

- Μεταλλάξεις του παράγοντα V Leiden (FV Leiden)
- Μετάλλαξη 20210A στο παράγοντα της προθρομβίνης (FII20210A)
- Ανεπάρκεια πρωτεΐνης C (PC)
- Ανεπάρκεια πρωτεΐνης S (PS)
- Υπερομοκυστεϊναιμία
- MTHFR
- Αυξημένη λιποπρωτεΐνη α, LP (a)
- Αντιφωσφολιπιδικά αντισώματα (APA)
- Αντιπηκτικά του λύκου (LA)
- Αντικαρδιολιπινικά αντισώματα (ACA)
- Anti-β2 GPI
- Αύξηση του παράγοντα VIII

Έλεγχος δεύτερου επιπέδου

- Δυσινωδογοναιμία
- Αυξημένος παράγοντας IX,XI

Ως δυνητικοί θρομβοφιλικό παράγοντες ,οι οποίοι διερευνώνται όταν ο έλεγχος πρώτου και δεύτερου επιπέδου έχει αποβεί αρνητικός ενώ υπάρχουν ισχυρές ενδείξεις συγγενούς θρομβοφιλίας, κατά περίπτωση θεωρούνται τα χαμηλά επίπεδα του παράγοντα FXII, η ανεπάρκεια του πλασμινογόνου, οι πολυμορφισμοί στο γονίδιο του αναστολέα του ενεργοποιητή του πλασμινογόνου ή του αναστολέα της οδού του ιστικού παράγοντα (TFPI)(76,78,80).

Τονίζεται ότι, τα αποτελέσματα του ελέγχου συγγενούς θρομβοφιλίας δεν μπορούν να καθορίσουν τη διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής και να διαμορφώσουν την απόφαση για θρομβοπροφύλαξη. Η βέλτιστη διάρκεια αντιπηκτικής αγωγής σε ασθενείς με θρομβοεμβολικό επεισόδιο και συγγενή θρομβοφιλία πρέπει να εξατομικεύεται και να στηρίζεται σε κλινικά και εργαστηριακά κριτήρια που σχετίζονται με πιθανότητα για κακή έκβαση. Ασθενείς υψηλού κινδύνου για υποτροπή θεωρούνται οι έχοντες ιδιοπαθές θρομβοεμβολικό επεισόδιο και α) ανεπάρκεια AT ή β) συνδυασμό διαταραχών ή γ) παρουσία APA ή δ) κατά πολλούς ερευνητές ομοζυγωτία FV Leiden. Στο καθορισμό της διάρκειας της αντιπηκτικής αγωγής λαμβάνονται επίσης υπόψιν διάφορα χαρακτηριστικά του ίδιου του θρόμβου (έκταση, εντόπιση, λύση), η συχνότητα υποτροπών, οι επιπλοκές (μεταφλεβιτιδικό σύνδρομο) και η διαπίστωση ενεργού μηχανισμού γένεσης θρομβίνης (υψηλά D-dimers)(76,80).

Στους ασθενείς με M.A. πρέπει να συνεκτιμώνται και όλοι οι παράγοντες επίκτητης θρομβοφιλίας οι οποίοι για το λόγο αυτό ανεπτύχθησαν λεπτομερώς.

Θεραπευτικοί χειρισμοί για πρόληψη θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία

1. Διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης >9gr/dl
2. Χορήγηση ασπιρίνης 100mg/ημερησίως σε σπληνεκτομηθέντες με υψηλό αριθμό αιμοπεταλίων (διακοπή 7-10 ημέρες πριν από το χειρουργείο)
3. Χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής μετά από κάθε θρομβοεμβολικό επεισόδιο (η διάρκεια της αντιπηκτικής αγωγής εξατομικεύεται)
4. Χορήγηση αντιπηκτικής αγωγής (χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη) πριν από χειρουργικές επεμβάσεις, ιδίως ορθοπεδικές, στη διάρκεια βαριάς λοίμωξης ή φλεγμονής ή αφυδάτωσης, σε περιπτώσεις σοβαρών τραυματισμών και σε ταξίδια με

μακρινούς προορισμούς και παρατεταμένη ακινησία (μια ημέρα πριν, την ημέρα του ταξιδιού και μια ημέρα μετά)

5. Χορήγηση αντιβιταμινών K σε σοβαρές, υποτροπιάζουσες αρρυθμίες και σοβαρή καρδιακή ανεπάρκεια και σε περιπτώσεις πνευμονικής υπέρτασης επί εδάφους θρομβοεμβολικής νόσου.

6. Χορήγηση χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης κατά τη διάρκεια της κήσης με συνεχή παρακολούθηση D-Dimers

7. Ρύθμιση σακχαρώδους διαβήτη ή συνυπάρχουσας υπέρτασης

8. Αποφυγή παχυσαρκίας

9. Αποφυγή καπνίσματος

10. Υγιεινός τρόπος ζωής (75,77,78,80)

3.9 Θεραπευτική αντιμετώπιση της β - Μεσογειακής Αναιμίας

Η βασική θεραπευτική αντιμετώπιση της β-μεσογειακής αναιμίας περιλαμβάνει τις μεταγγίσεις, την αποσιδήρωση, την σπληνεκτομή καθώς και την πρόληψη και αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου (καρδιολογικές, ηπατολογικές, ενδοκρινολογικές, λοιμώξεις κ.α.

Μετάγγιση: στόχοι και προϋποθέσεις

Στόχος των μεταγγίσεων είναι η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα που να επιτρέπουν την ικανοποιητική οξυγόνωση των ιστών και να παρεμποδίζουν τις δευτεροπαθείς εκδηλώσεις από την αποδοτική ερυθροποίηση, την υπερπλασία του μυελού, την βράχυνση του χρόνου ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και την αναστολή της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το γαστρεντερικό σύστημα(81). Οι κυριότερες προϋποθέσεις που θα πρέπει να τηρούνται προκειμένου η μετάγγιση να είναι επιτυχής είναι οι εξής:

- Να διατηρείται η βιωσιμότητα και η λειτουργία των ερυθροκυττάρων κατά την διάρκεια της αποθήκευσής τους. Έτσι εξασφαλίζεται η επαρκής μεταφορά οξυγόνου από αυτά όποτε μεταγγισθούν.
- Να πραγματοποιείται χρήση ερυθροκυττάρων από δωρητές με φυσιολογική αιμοποίηση, καθώς επίσης να γίνεται αντικατάσταση τους (των ερυθροκυττάρων) ώστε να εξασφαλίζεται η φυσιολογική τους επιβίωση στους δέκτες.
- Να επιτυγχάνεται κατάλληλο επίπεδο αιμοκάθαρσης
- Να αποφεύγονται οι παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένων των μεταδιδόμενων λοιμώξεων(82).

Μετάγγιση: παράγωγα αίματος για μετάγγιση

Οι ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία θα πρέπει να λαμβάνουν λευκοαφαιρεμένα ερυθροκύτταρα. Τα λευκοκύτταρα θα πρέπει να περιορίζονται ώστε να αποτρέπονται αντιδράσεις που οφείλονται στα επιβλαβή λευκοκύτταρα και στην αλλοανοσοποίηση (ανάπτυξη ενός ή περισσοτέρων ειδικών αντισωμάτων ερυθροκυττάρων)(81,82).

Υπάρχουν όμως και συγκεκριμένες κατηγορίες ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία, οι οποίοι χρήζουν παροχή «ειδικού» αίματος. Έτσι υπάρχουν τρεις κατηγορίες ερυθροκυττάρων για τέτοιους ασθενείς.

1. Τα πλυμένα ερυθροκύτταρα: αυτή η κατηγορία παρέχεται σε ασθενείς που εμφανίζουν επαναλαμβανόμενες σοβαρές αλλεργικές αντιδράσεις με την μετάγγιση. Επίσης, απευθύνονται σε ασθενείς με έλλειψη ανοσοσφαιρίνης Α (IgA).

2. Τα κατεψυγμένα ερυθροκύτταρα: χρησιμοποιούνται για να διατηρηθεί ένα απόθεμα μονάδων αίματος από σπάνιους δωρητές για επιβεβαιωμένους ασθενείς που έχουν ασυνήθη ερυθροκυτταρικά αντιγόνα.

3. Νεοκύτταρα ή νεαρά ερυθροκύτταρα: η μετάγγιση νεοκυττάρων ή νεαρών ερυθροκυττάρων πιθανόν να περιορίσει τον αριθμό μεταγγίσεων. Ωστόσο οι ασθενείς εκτίθεται σε μεγαλύτερο αριθμό δοτών με συνέπεια τον αυξημένο κίνδυνο από μεταδιδόμενες λοιμώξεις, τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης αλλοαντισωμάτων και τέλος το αυξημένο κόστος(81,82).

Μετάγγιση: έλεγχος συμβατότητας

Η αλλοανοσοποίηση είναι συνήθης επιπλοκή της χρόνιας θεραπείας με μεταγγίσεις. Για τον λόγο αυτό είναι σημαντικό να γίνεται συστηματικός και προσεκτικός έλεγχος για την ανάπτυξη νέων αντισωμάτων στους ασθενείς, καθώς επίσης πρέπει να περιορίζονται οι δότες με τα αντίστοιχα αντιγόνα. Τα πλέον συνήθη αλλοαντισώματα είναι τα Anti-E, Anti-C και Anti-Kell. Επιπρόσθετα, ποσοστό ασθενών, περίπου 5-10%, εμφανίζει αλλοαντισώματα ενάντια σε σπάνια ερυθροκυτταρικά αντιγόνα ή/και σε θερμό ή ψυχρό αντισώματα με μη αναγνωρισμένες ειδικότητες(82).

Πριν την έναρξη μεταγγίσεων οι ασθενείς θα πρέπει να υποβάλλονται σε εκτεταμένο έλεγχο για την τυποποίηση των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων. Σε αυτά τα αντιγόνα συμπεριλαμβάνονται τα: C,c,E,e και Kell. Η τυποποίηση βοηθάει στην αναγνώριση και

στον χαρακτηρισμό αντισωμάτων, σε περίπτωση που οι ασθενείς αποκτήσουν ευαισθησία μεταγενέστερα. Μερικοί κλινικοί συνιστούν την χρήση αίματος που έχει ελεγχθεί πως δεν περιέχει τουλάχιστον τα αντιγόνα C,E και Kell, ώστε να αποφευχθεί η αλλοανοσοποίηση. Όπως, αναφέρθηκε και προηγουμένως, πριν από κάθε μετάγγιση είναι απαραίτητο να εκτελείται πλήρης διασταύρωση και έλεγχος αντισωμάτων. Εάν εμφανιστούν αντισώματα πρέπει να αναγνωριστούν, ώστε το αίμα που θα χρησιμοποιηθεί για τη μετάγγιση να μην τα περιέχει. Για κάθε ασθενή θα πρέπει να υπάρχει λεπτομερής αναφορά τυποποίησης αντιγόνων, ερυθροκυτταρικών αντισωμάτων και αντιδράσεων στις μεταγγίσεις. Αυτή η αναφορά θα πρέπει να είναι διαθέσιμη πρόθυμα και γρήγορα εάν ο ασθενής μεταγγισθεί σε διαφορετικό κέντρο. Τέλος, η μετάγγιση αίματος από συγγενή πρώτου βαθμού θα πρέπει να αποφεύγεται, προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος ανάπτυξης αντισωμάτων. Με αυτόν τον τρόπο, δεν θα επηρεαστεί η έκβαση μίας πιθανής μεταμόσχευσης μυελού των οστών (όταν ο δότης είναι συγγενής πρώτου βαθμού)(81,82).

Μετάγγιση: σχήματα μεταγγίσεων & πρωτόκολλο για την μείζονα β-μεσογειακή αναιμία

Διάφορα σχήματα μεταγγίσεων έχουν προταθεί από την επιστημονική κοινότητα όμως οι δυνατότητες εφαρμογής τους εξαρτώνται από την διαθεσιμότητα του αίματος και ύπαρξη κατάλληλων υποδομών(81). Στις μέρες μας είναι γενικώς αποδεκτό ένα «μετριοπαθές» σχήμα, όπου η αιμοσφαιρίνη πριν την μετάγγιση πρέπει να διατηρείται σε υψηλότερα επίπεδα από τα 9 - 10 g/dl και η μέση αιμοσφαιρίνη σε συγκέντρωση περίπου 12 g/dl. Τα παραπάνω θα ισχύουν εφόσον η έναρξη των μεταγγίσεων γίνεται έγκαιρα(82).

Εάν η εφαρμογή του συγκεκριμένου σχήματος μεταγγίσεων ξεκινήσει κατά την περίοδο της νηπιακής ηλικίας έχει αποδειχτεί πως έχει τα εξής αποτελέσματα:

- Φυσιολογική δραστηριότητα
- Βελτιωμένη ανάπτυξη σώματος
- Μείωση της χρόνιας υποξαιμίας και της υπερπλασίας του μυελού των οστών και των σκελετικών αλλοιώσεων
- Μείωση του αυξημένου όγκου αίματος (λόγω υπερπλασίας του μυελού) και επομένως μείωση του καρδιακού έργου
- Καθυστερήση της σπληνομεγαλίας και του υπερσπληνισμού

- Μείωση της υπερβολικής αιμοσιδήρωσης

Μετά την μετάγγιση τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης δεν πρέπει να ξεπερνούν τα 15 g/dl για τους ενήλικες και τα μεγαλύτερα παιδιά, ενώ για τα μικρά παιδιά δεν θα πρέπει να ξεπερνούν τα 14 g/dl. Εάν η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ξεπεράσει αυτές τις τιμές τότε υπάρχει κίνδυνος καρδιακής κάμψης, απορρύθμισης της οξυγόνωσης των ιστών και τέλος, κίνδυνος θρομβώσεων ειδικά όταν συνυπάρχουν παράγοντες όπως διαβήτης, λοιμώξεις, μεταβολική οξέωση κ.α(81,82).

Παρακάτω παρατίθεται σε σύνοψη το πρωτόκολλο αιμοθεραπείας στην μείζονα β-μεσογειακή αναιμία:

Πρωτόκολλο αιμοθεραπείας στην μείζονα β-μεσογειακή αναιμία

I. Κριτήρια Έναρξης μεταγγίσεων

- Εργαστηριακή διάγνωση και Πρόγνωση

- Γενική αίματος, Hb < 7 g/dl σε δύο διαδοχικές εξετάσεις εντός 15νθημέρου
- Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης
- Χρωματογραφία HPLC
- Εξετάσεις μοριακής βιολογίας

Κλινικά δεδομένα

- Παθολογικό προσωπείο
- Καθυστέρηση στην ανάπτυξη
- Παθολογικά κατάγματα
- Ομάδα αίματος και γονότυπος ερυθροκυτταρικών αντιγόνων
- Φερριτίνη ορού
- Ηπατικές δοκιμασίες
- Ορολογικές εξετάσεις λοιμώξεων (HBV, HCV, HIV, HTLV, CMV)
- Εμβολιασμός έναντι HBV

II. Είδος και Ποιότητα Αίματος προς Μετάγγιση

- Συμπυκνωμένα ερυθρά από ολικό αίμα ή ερυθροαφαίρεση εντός αντιπηκτικού CPDA-1 και προσθετικού διαλύματος SAGM. Απαιτείται πάντα λευκαφαίρεση και πλύσιμο όταν υπάρχει ειδική κατηγορία ασθενούς.

III. Έλεγχοι στον Πάσχοντα

- Διερεύνηση για νέα αλλοαντισώματα πριν από κάθε μετάγγιση
- Μέτρηση αναγκαίου όγκου αίματος
- Μετάγγιση 10-15 ml ερυθρών ανά κιλό ΣΒ (επί απουσίας καρδιοπάθειας) και διάρκεια μετάγγισης 2-3 ώρες ανά μονάδα
- Μετάγγιση 2-5 ml ερυθρών ανά κιλό ΣΒ ανά ώρα επί καρδιοπάθειας
- Μέτρηση Hb πριν την μετάγγιση: 9-10.5 g/dl και μετά την μετάγγιση 14g/dl για τα μικρά παιδιά και 15 g/dl για τα μεγαλύτερα παιδιά και τους ενήλικες
- Παρακολούθηση και αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της αιμοθεραπείας και καταγραφή τυχών αντιδράσεων σχετικών με την μετάγγιση
- Μείωση της Hb κατά 1 g/dl ανά εβδομάδα σε μη σπληνεκτομημένους και κατά 1.5 g/dl ανά εβδομάδα στους σπληνεκτομημένους(81,82).

Πρωτόκολλο αιμοθεραπείας στην ενδιάμεση β-μεσογειακή αναιμία

Ο έλεγχος συμβατότητας, τα παράγωγα του μεταγγιζόμενου αίματος και τα μέτρα που πρέπει να ακολουθούνται για ασφαλή μετάγγιση, ακολουθούν τις οδηγίες που ισχύουν για την μείζονα β-μεσογειακή αναιμία.

I. Έναρξη αιμοθεραπείας

- Εξατομικεύεται ανάλογα με τον φαινότυπο και τα κλινικά δεδομένα
- Η έναρξη των μεταγγίσεων μετά το 3ο έτος αυξάνει τον κίνδυνο αλλοανοσοποίησης

II. Ενδείξεις

- Όταν η Hb < 8-10 g/dl κατά την διάρκεια λοιμώξεων ή άλλων επιπλοκών που σχετίζονται με χρόνια αναιμία, όπως πχ: καθυστέρηση στην ανάπτυξη, οστικές αλλοιώσεις, παθολογικά κατάγματα κ.α

- Στην διάρκεια της εγκυμοσύνης, για καλύτερη οξυγόνωση των ιστών
- Όταν συνυπάρχει υπερσπληνισμός συνίσταται σπληνεκτομή
- Πριν από μεγάλη χειρουργική επέμβαση με σκοπό τον περιορισμό της προπηκτικής δραστηριότητας των ασθενών(83,84).

Σπληνεκτομή

Αρκετοί ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία έχουν ανάγκη από σπληνεκτομή. Παρόλα αυτά, η σωστή κλινική αντιμετώπιση (αυξάνοντας δηλαδή την αποδοτικότητα των μεταγγίσεων) είναι ικανή να καθυστερήσει ή ακόμη και να προλάβει τον υπερσπληνισμό, εφόσον πρώτα έχει γίνει διάγνωση της β- μεσογειακής αναιμίας. Το μέγεθος του σπλήνα πρέπει να παρακολουθείται με φυσική εξέταση ή/και με υπέρηχο, όταν αυτός απαιτείται, σε όλη την διάρκεια της θεραπείας(85,86).

Η σπληνεκτομή συστήνεται όταν:

- Οι ετήσιες ανάγκες σε αίμα ξεπερνούν τις 1.5 φορές τον αριθμό μεταγγίσεων των ασθενών που έχουν υποστεί σπληνεκτομή, υπό τον όρο ότι αυτοί οι ασθενείς είναι στο ίδιο πρόγραμμα μεταγγίσεων με αυτούς που δεν έχουν σπληνεκτομηθεί και οι δεύτεροι δεν έχουν κάποιους άλλους λόγους για αυξημένη κατανάλωση αίματος(81). Τέτοιοι λόγοι είναι: α) ανάπτυξη νέων αντισωμάτων, β) λοιμώξεις και γ) αλλαγές του αιματοκρίτη των μεταγγιζόμενων μονάδων. Για ασθενείς με Hb περίπου 10 g/dl πριν την μετάγγιση, αυτή η αύξηση των αναγκών για μεταγγίσεις αντιπροσωπεύει κατανάλωση μεγαλύτερη από 200-220 ml (αιματοκρίτης 75%) ερυθροκυττάρων / kg Σ.Β / έτος (Modell 1977, Cohen 1980). Επιπρόσθετα, στις περιπτώσεις αυξημένων αναγκών θα πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη το ισοζύγιο του σιδήρου, καθώς επίσης θα πρέπει να αντιμετωπίζεται ο πλεονασμός του(29). Για τους ασθενείς που έχουν επιτυχημένη αποσιδήρωση, παρά τις αυξημένες ανάγκες τους σε αίμα, η σπληνεκτομή μπορεί να μην είναι αναγκαία. Αντίθετα, για ασθενείς που εξακολουθούν να έχουν αυξημένες αποθήκες σιδήρου, παρά την καλή αποσιδήρωση, η σπληνεκτομή μπορεί να είναι ένα σημαντικό βήμα για την γενική αντιμετώπιση της αιμοσιδήρωσης(29).
- Η αύξηση του μεγέθους του σπλήνα συνοδεύεται από συμπτώματα, όπως άλγος στο αριστερό επιγάστριο ή πρώιμο αίσθημα κορεσμού. Μαζική σπληνομεγαλία είναι δυνατό να οδηγήσει σε σπληνική ρήξη.
- Λόγω του υπερσπληνισμού εκδηλώνονται λευκοπενία ή θρομβοπενία

Μερικές φορές η σπληνομεγαλία είναι αναστρέψιμη σε ασθενείς που υπομεταγγίζονται(86). Σε αυτή την περίπτωση, πριν αποφασισθεί η σπληνεκτομή, ο ασθενής θα πρέπει πρώτα να μπει σε πρόγραμμα ικανοποιητικών μεταγγίσεων για αρκετούς μήνες. Τέλος, η σπληνεκτομή θα πρέπει να πραγματοποιείται μετά την ηλικία των 5 χρόνων, λόγω αυξημένου κινδύνου εμφάνισης σηψαιμίας πριν την ηλικία αυτή(85).

Αιμοσιδήρωση της καρδιάς και θεραπεία αποσιδήρωσης

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως, κάθε μονάδα αίματος που μεταγγίζεται παρέχει 200 mg σιδήρου. Οι κύριες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας των ατόμων με β-μεσογειακή αναιμία, είναι οι καρδιακές επιπλοκές που οφείλονται κυρίως την υπερφόρτωση της καρδιάς με σίδηρο(34). Μετά το 1975 που ξεκίνησε η θεραπεία αποσιδήρωσης, τα συμπτώματα της υπερφόρτωσης, καθυστερούν αρκετά να εμφανιστούν. Παρόλα αυτά υπάρχουν άτομα με σοβαρή καρδιακή νόσο και καλό φορτίο σιδήρου, όπως και άτομα που ενώ δεν συμμορφώνονται στο πρόγραμμα αποσιδήρωσης, έχουν φυσιολογική καρδιακή λειτουργία. Οι καρδιολογικές επιπλοκές συνήθως εκδηλώνονται μετά το 20ο έτος της ηλικίας, και σε αυτές συμπεριλαμβάνονται η περικαρδίτιδα, η μυοκαρδίτιδα, οι αρρυθμίες και η διατακτική μυοκαρδιοπάθεια που οδηγεί σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια(33,40). Πιο σπάνια εμφανίζεται και μυοκαρδιοπάθεια περιοριστικού τύπου.

Οι ασθενείς που μεταγγίζονται θα πρέπει να ελέγχονται υποχρεωτικά μία φορά τον χρόνο και ο έλεγχος θα πρέπει να συμπεριλαμβάνει:

- α) κλινική εξέταση
- β) τηλεακτινογραφία καρδιάς
- γ) ηλεκτροκαρδιογράφημα
- δ) υπερηχοκαρδιογράφημα,
- ε) 24ωρη καταγραφή κατά Holter
- στ) τεστ κοπώσεως
- ζ) MRI

Ο έλεγχος είναι δυνατόν να πραγματοποιείται σε μικρότερο χρονικό διάστημα από το ένα έτος, εφόσον αυτό απαιτείται (ανεύρεση συμπτωματολογίας ή άλλων διαγνωστικών εκτιμήσεων του φορτίου σιδήρου)(39,41).

Η πρώιμη διάγνωση της καρδιακής βλάβης εμποδίζεται από το απρόβλεπτο της καρδιακής σιδήρωσης και την αργή εμφάνιση συμπτωματολογίας και ηχοκαρδιογραφικών ανωμαλιών. Από την στιγμή που θα εμφανιστούν τα συμπτώματα έπεται χειροτέρευση της κατάστασης, παρά την εντατική θεραπεία αποσιδήρωσης(37).

Η θεραπεία της καρδιακής νόσου στην μεσογειακή αναιμία περιλαμβάνει:

α) διατήρηση προμεταγγισιακής αιμοσφαιρίνης 10-11 g/dl

β) καρδιολογικά φάρμακα

γ) εντατικοποίηση της αποσιδήρωσης (αποτελεί την βασική θεραπευτική επιλογή)

ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΠΟΣΙΔΗΡΩΣΗΣ:

Οι δύο βασικοί στόχοι της αποσιδήρωσης είναι η επίτευξη ασφαλών επιπέδων σιδήρου και η μείωση της τοξικότητας του(87). Τα τελευταία τριάντα χρόνια η θεραπεία της αποσιδήρωσης γίνεται με την ουσία δεσφεριόξαμίνη, η οποία δεσμεύει εκλεκτικά το σίδηρο και τον αποβάλλει κυρίως μέσω των ούρων. Η καλή εικόνα των σημερινών πασχόντων οφείλεται σε αυτό το φάρμακο(88). Η δεφεριπρόνη είναι ένας ενεργός από το στόματος παράγοντας αποσιδήρωσης. Η δεφεριπρόνη έχει μικρότερο μοριακό βάρος και άρα μεγαλύτερη ικανότητα να διεισδύει στο κύτταρο. Κύριο μειονέκτημα είναι η εμφάνιση ουδετεροπενίας. Η δοσολογία του φαρμάκου είναι 75 mg/kg μοιρασμένη σε τρεις δόσεις καθημερινά. Η δόση μπορεί να αυξηθεί μέχρι και 100 mg/kg. Επιπρόσθετα, μία τρίτη δραστική ουσία είναι η δεφερασιρόξη, που είναι μία χηλική ένωση του σιδήρου. Η δεφερασιρόξη χρησιμοποιείται ευρέως ειδικότερα όταν η θεραπεία με δεσφεριόξαμίνη αντενδείκνυται(44,89).

Συνήθως η δεσφεριόξαμίνη χορηγείται υποδόρια σε 8-12 ώρες, σε δόση 40- 50 mg/kg, τουλάχιστον πέντε φορές την εβδομάδα για ασθενείς με μείζονα β- μεσογειακή αναιμία και 2-3 φορές την εβδομάδα για ασθενείς με ενδιάμεση β- μεσογειακή αναιμία(90). Όμως, σε ασθενείς υψηλού κινδύνου προτείνεται η συνεχής 24ωρη ενδοφλέβια χορήγηση με υποκλείδιο καθετήρα τύπου Portacath ή συνεχής 24ωρη υποδόρια χορήγηση με αντλίες έγχυσης μίας χρήσης τύπου «μπαλονάκι». Επιπρόσθετα, η

συνδυαστική χορήγηση δεσφεριπρόνης με 2-3 μέρες υποδόριας χορήγησης δεσφεριοξαμίνης, φαίνεται να έχει καλύτερα αποτελέσματα στην απομάκρυνση του σιδήρου από τους ιστούς. Η δεφεριπρόνη είναι ιδιαίτερα καρδιοπροστατευτική(91). Η μεγάλη αναδρομική μελέτη των Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E et al. που είχε διάρκεια παρακολούθησης τέσσερα χρόνια με 129 ασθενείς, επιβεβαίωσε ότι η δεφεριπρόνη μπορεί να έχει μεγαλύτερη καρδιοπροστατευτική ικανότητα από ότι η υποδόρια χορήγηση δεσφεριοξαμίνης(92).

Κύριο διαγνωστικό κριτήριο αποτέλεσε η καρδιολογική εξέταση. Πιο συγκεκριμένα, σε διάστημα τεσσάρων ετών μόνο το 4% των ασθενών που λάμβανε δεφεριπρόνη παρουσίασε καρδιακή βλάβη, έναντι του 20% των ασθενών που λάμβανε δεσφεριοξαμίνη(92).

Όσο αφορά την δοσολογία της δεφερασιρόξης, αυτή σχετίζεται πάντα με το σωματικό βάρος των ασθενών. Η συνήθης ημερήσια δόση κατά την έναρξη της θεραπείας είναι 20 mg/Kg, αλλά ο γιατρός προσαρμόζει την δοσολογία ανάλογα με τις ατομικές ανάγκες του ασθενούς. Ωστόσο, η μέγιστη συνιστώμενη ημερήσια δόση ανέρχεται σε 30 mg/Kg. Η δεφερασιρόξη λαμβάνεται από το στόμα μία φορά την ημέρα, ίδια ώρα κάθε μέρα μόνο από ασθενείς που δεν εμφανίζουν πρόβλημα με τους νεφρούς τους. Το 53% των ασθενών που λάμβαναν δεφερασιρόξη παρουσίασε ικανοποιητική ανταπόκριση στη θεραπεία, σε σύγκριση με το 66% των ασθενών που λάμβαναν δεφεροξαμίνη(88). Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η δεφερασιρόξη δεν εμφάνισε την ίδια αποτελεσματικότητα με το φάρμακο με το οποίο συγκρίθηκε(89). Ωστόσο, κατά την εξέταση 381 ασθενών που είχαν ιδιαίτερα υψηλά επίπεδα σιδήρου στο συκώτι τους στην αρχή της θεραπείας και οι οποίοι έλαβαν συγκρίσιμες ποσότητες δεφερασιρόξη και δεφεροξαμίνης, απεδείχθη ότι και τα δύο φάρμακα ήταν εξίσου αποτελεσματικά. Πολύ λίγοι ασθενείς κάτω των έξι ετών που συμμετείχαν σε αυτή τη μελέτη κατέδειξαν την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της δεφερασιρόξης σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Στη συμπληρωματική μελέτη, πάνω από τους μισούς ασθενείς που δεν μπορούσαν να ακολουθήσουν αγωγή με δεφεροξαμίνη ανταποκρίθηκαν στην αγωγή με δεφερασιρόξη μετά από ένα έτος, περιλαμβανομένων των ασθενών ηλικίας μεταξύ δύο και πέντε ετών(44,89,90).

Τέλος, στην αιμοσιδήρωση η βιταμίνη C οξειδώνεται ταχέως με αποτέλεσμα να δημιουργείται έλλειψη σε αυτήν. Επειδή όμως η λειτουργία της είναι να αυξάνει την απομάκρυνση του σιδήρου, στην θεραπεία με δεσφεριοξαμίνη, η έλλειψη αυτή θα πρέπει να αποκατασταθεί. Παρόλα αυτά, δεν πρέπει να παρέχεται σε μεγαλύτερες από

τις συνιστώμενες δόσεις, διότι μπορεί να αυξήσει την τοξικότητα του σιδήρου. Χορήγηση δόσης 2-3 mg/kg ημερησίως σαν συμπλήρωμα διατροφής ,φαίνεται να είναι αρκετή. Η βιταμίνη C πρέπει να λαμβάνεται κατά την διάρκεια της έγχυσης της δεσφεριοξαμίνης, διότι με αυτόν τον τρόπο ο σίδηρος που απελευθερώνεται δεσμεύεται ταχέως και αποβάλλεται(91).

Ριζική θεραπεία: μεταμόσχευση του μυελού των οστών και γονιδιακή θεραπεία

Μια ριζική θεραπεία είναι η μεταμόσχευση του μυελού των οστών. Η λύση όμως αυτή δεν είναι τόσο απλή, γιατί αφενός πρέπει να βρεθεί συμβατός δότης, κυρίως από τα αδέρφια του ασθενούς και αφετέρου, όταν βρεθεί, πρέπει να προηγηθεί κυτταροτοξική θεραπεία που δεν είναι άμοιρη συνεπειών. Η μεταμόσχευση του μυελού των οστών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη για ασθενείς σε μικρή ηλικία ή πριν αναπτυχθούν επιπλοκές λόγω της υπερσιδήρωσης. Ο γιατρός, ο ασθενής και η οικογένειά του πρέπει να λαμβάνουν σοβαρά υπόψη τα μειονεκτήματα και τα πλεονεκτήματα μεταξύ της μεταμόσχευσης και της συμβατικής θεραπείας με μεταγγίσεις(22,29,81).

Μία άλλη ριζική θεραπεία, η οποία βρίσκεται ακόμα υπό ανάπτυξη, είναι η γονιδιακή. Κατά τη γονιδιακή θεραπεία γίνεται αντικατάσταση του πάσχοντος γονιδίου με το αντίστοιχο φυσιολογικό. Έτσι θεωρητικά, μετά την αντικατάσταση το γονίδιο θα εκφράζεται φυσιολογικά και θα παράγονται οι απαραίτητες πεπτιδικές αλυσίδες. Τέλος, μία δεύτερη θεραπευτική επιλογή που διερευνούν οι επιστήμονες είναι η ενεργοποίηση παραγωγής της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (HbF), η οποία θα μπορούσε να αναλάβει το ρόλο της πάσχουσας αιμοσφαιρίνης των ενηλίκων.

3.10 Γονιδιακή θεραπεία στη β – Μεσογειακή Αναιμία

Η συμπτωματική θεραπεία της μείζονος β-θαλασσαιμίας περιλαμβάνει συστηματικές μεταγγίσεις αίματος σε συνδυασμό με εντατική αποσιδήρωση, με κυριότερα φάρμακα τη δεφεριπρόνη (DFP-deferiprone), τη δεφεροξαμίνη (DFO-deferoxamine) και τη δεφερασιρόξη (DFX-deferasirox). Ως επιπρόσθετες θεραπευτικές ενέργειες χαρακτηρίζονται η σπληνεκτομή, η αντιμετώπιση των επιπτώσεων της αιμοσιδήρωσης καθώς και η αποκατάσταση των παρενεργειών από τις μεταγγίσεις. Η μοναδική μέχρι σήμερα οριστική θεραπεία έχει επιτευχθεί μέσω της αλλογενούς μεταμόσχευσης αρχέγονων αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων από τον μυελό των οστών από ιστοσυμβατό δότη. Η γονιδιακή θεραπεία, με τη χρήση αυτοαδρανοποιούμενων λεντικών φορέων που φέρουν ρυθμιστικά στοιχεία από το γονιδιακό τόπο των β ή/και των α-σφαιρινών σε συνδυασμό με το β ή το γ-διαγονίδιο της σφαιρίνης και τη διαμόλυνση αυτόλογων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, αποτελεί τη σύγχρονη αιτιολογική θεραπευτική προσέγγιση. Οι προσδοκίες ικανοποιήθηκαν εν μέρει, από την πρώτη επιτυχημένη κλινική μελέτη από την ερευνητική ομάδα του Le Boulch, ο οποίος κατόρθωσε να καταστήσει έναν θαλασσαιμικό ασθενή ανεξάρτητο από μεταγγίσεις. Η πρόοδος της τεχνολογίας με την ανακάλυψη των επαγόμενων ολοδύναμων αιμοποιητικών κυττάρων (iPS), άνοιξε τον δρόμο για την εφαρμογή νέων θεραπευτικών προσεγγίσεων. Στόχος είναι η μελλοντική αξιοποίηση της μοριακής και κυτταρικής τεχνογνωσίας με σκοπό τη βελτίωση των σύγχρονων θεραπευτικών εργαλείων(93).

Η προσεκτική μελέτη των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, οδηγεί στο συμπέρασμα ότι όλες οι σύγχρονες θεραπευτικές προσεγγίσεις παρουσιάζουν αρκετούς περιορισμούς και ανεπιθύμητες ενέργειες. Η ανάγκη λοιπόν ανάπτυξης ενός διαφορετικού θεραπευτικού σχήματος που θα βασίζεται στη γονιδιακή θεραπεία είναι επιτακτική. Το ιδεώδες σχήμα περιλαμβάνει διόρθωση της γενετικής βλάβης σε αυτόλογα αιμοποιητικά κύτταρα του ασθενούς τα οποία όταν επαναχορηγηθούν, θα μπορούν να τον θεραπεύσουν, χωρίς να πρέπει να αντιμετωπισθούν προβλήματα όπως η μη ικανοποιητική έκφραση του διαγονιδίου, ή η μη διαθεσιμότητα συμβατού δότη ή οι ανοσολογικές επιπλοκές που προκύπτουν από την αλλογενή μεταμόσχευση(94,95).

Η επιτυχία της γονιδιακής θεραπείας έγκειται στον προσεγμένο σχεδιασμό αποτελεσματικών και λειτουργικών φορέων, μέσω των οποίων επιτυγχάνεται η μεταφορά και ένθεση του διαγονιδίου στο γενετικό υλικό του κυττάρου-στόχου, τα

οποία στην περίπτωση της β-θαλασσαιμίας είναι τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα. Η εν λόγω ενσωμάτωση πρέπει να είναι στοχευμένη και να πραγματοποιείται έτσι ώστε να αποφεύγεται η χαμηλή γονιδιακή έκφραση ή ακόμα και η αποσιώπηση. Στην περίπτωση της β-θαλασσαιμίας, για να είναι αποτελεσματική και ρεαλιστική η μοριακή θεραπευτική προσέγγιση, οι φορείς πρέπει να χαρακτηρίζονται από:

1. Ιστική δηλαδή ερυθροποιητική εξειδίκευση ως προς την ικανότητα μεταγωγής αλλά και έκφρασης του διαγονιδίου
2. Ασφαλή και επαρκή μεταγωγή των πρόγονων αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων από τον φορέα χωρίς ενδείξεις ογκογένεσης λόγω ένθεσης
3. Αυξημένη αλλά και ρυθμιζόμενη έκφραση του διαγονιδίου ώστε να επιτυγχάνονται θεραπευτικά επίπεδα
4. Έκφραση ανεξάρτητη από τη θέση ένθεσης
5. Μακροπρόθεσμη διατήρηση της έκφρασης του διαγονιδίου, δηλαδή απουσία αποσιώπησης (93).

Η επιτακτική ανάγκη για αποτελεσματική μεταφορά και ένθεση του διαγονιδίου σε αρχέγονα αιματοποιητικά κύτταρα οδήγησε στην επιλογή ιικών φορέων της οικογένειας Retroviridae, δεδομένου ότι είναι ικανοί να μετάγουν επιτυχώς τα κύτταρα αυτά και να ενσωματώνουν αποτελεσματικά το γενετικό υλικό τους στο γονιδίωμα του ξενιστή. Οι πρώιμες προσπάθειες για σταθερά υψηλή διαγονιδιακή έκφραση με τη βοήθεια φορέα πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ογκορετροϊών ή αλλιώς γ-ρετροϊών, που μαζί με τους λεντιούς αποτελούν τα δύο πιο σημαντικά γένη της συγκεκριμένης οικογένειας ιών. Πιο συγκεκριμένα, ο Williams και συν κατόρθωσαν να εισάγουν ένα γονίδιο-δείκτη σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα ποντικού, χρησιμοποιώντας φορέα προερχόμενο από τον ιό της λευχαιμίας ποντικού (MLV- MurineLeukemiaVirus), ύστερα από αντικατάσταση των γονιδίων gag, pol και env με το διαγονίδιο επιλογής. Στη συνέχεια, ανάλογοι φορείς χρησιμοποιήθηκαν για να εκφράσουν τη β-σφαιρίνη σε αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα ποντικού, δυστυχώς όμως χωρίς ικανοποιητικό αποτέλεσμα, δεδομένου ότι έδωσαν χαμηλά επίπεδα έκφρασης, με τα επίπεδα της β-σφαιρίνης να αποτελούν μόνο το 0-2% του συνολικού ενδογενούς mRNA(96). Σε μια προσπάθεια αύξησης των επιπέδων έκφρασης της β-σφαιρίνης, η Novak και οι συνεργάτες της, ενσωμάτωσαν στον ιικό φορέα MLV, το LCR από το γονιδιακό τόπο των β-σφαιρινών, που έχει αποδειχθεί απαραίτητο για την υψηλή έκφραση των γονιδίων αυτών. Δυστυχώς, τα αποτελέσματα υπήρξαν μη ικανοποιητικά, δεδομένου

ότι ο φορέας είχε χαμηλό τίτλο και ήταν γενετικά ασταθής, πιθανότατα λόγω του μεγάλου μεγέθους του τμήματος του LCR που ενσωματώθηκε στον ιικό φορέα(97,98). Μετέπειτα έρευνες, κυρίως από τους Leboulch, Sadelain και τους συνεργάτες τους, συνέβαλαν σημαντικά στην επίλυση της χαμηλής έκφρασης του διαγονιδίου και της σταθερότητας των ιϊκών φορέων. Συγκεκριμένα, ο Leboulch και συν., μετά από εκτεταμένες μελέτες μεταλλαξιγένεσης, προσδιόρισαν μία περιοχή ιντρονίου, μεγέθους 372 bp, και πολλαπλές περιοχές αντίστροφης πολυαδενυλίωσης και συρραφής, που ευθύνονται τόσο για τους χαμηλούς τίτλους του φορέα αλλά και για την αστάθεια της μεταφοράς του προιού κατά τη μεταγωγή(99). Λίγο αργότερα, ο Sadelain και συν. κατασκεύασαν ένα ρετροϊικό φορέα με υψηλό τίτλο και υψηλή ερυθροειδική έκφραση β-σφαιρίνης, συνδυάζοντας το γονίδιο της ανθρώπινης β-σφαιρίνης και τμήμα του LCR, και συγκεκριμένα τις περιοχές HS2, HS3 και HS4. Δυστυχώς, ο φορέας αυτός δεν είχε σταθερή τοποειδική έκφραση(100). Τα ανωτέρω πειραματικά ευρήματα οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι η αστάθεια του φορέα πρέπει να συνδέεται άμεσα με τη διαδικασία συρραφής του ρετροϊικού γονιδιώματος.

Η αντικατάσταση των ρετροϊικών φορέων από τους λεντικούς οδήγησε στην επίλυση σημαντικών προβλημάτων που προέκυπταν από αυτούς, δεδομένου ότι οι συγκεκριμένοι, εκτός από τις Gag, Pol και Env πρωτεΐνες, κωδικοποιούν επιπλέον τις πρωτεΐνες Tat και Rev. Η κύρια λειτουργία της τελευταίας είναι στη μεσολάβηση της εξόδου του μη συραμμένου ιϊκού RNA από τον πυρήνα, με αποτέλεσμα να παράγεται το RNA του ιού στο πλήρες μέγεθός του. Με τον μηχανισμό αυτό, η έκφραση της Rev σε μια κυτταρική σειρά συσκευασίας λεντικού φορέα, είναι ικανή να προλαμβάνει και να αποτρέπει τη συρραφή του φορέα της β-σφαιρίνης που περιέχει μεγάλα γενωμικά τμήματα, συμβάλλοντας έτσι στην παραγωγή σταθερών φορέων(94).

Όπως ήταν αναμενόμενο, οι πρώτοι φορείς που σχεδιάστηκαν για τη γονιδιακή θεραπεία της β-θαλασσαιμίας, ήταν φορείς β-σφαιρίνης, φορείς δηλαδή που έφεραν το διαγονίδιο της ανθρώπινης β-σφαιρίνης, σε μεταλλάξεις του οποίου οφείλεται και η παθογένεια της ασθένειας(101).

Η τεχνολογική επανάσταση στο χώρο της γονιδιακής θεραπείας για τις αιμοσφαιρινοπάθειες έλαβε χώρα με τους Pawliuk και συν., όταν κατασκεύασαν ένα λεντικό φορέα με το διαγονίδιο της β-σφαιρίνης και το LCR, που για πρώτη φορά εμφάνισε υψηλό τίτλο και επέτρεπε υψηλά επίπεδα έκφρασης της β-σφαιρίνης, οδηγώντας παράλληλα και σε βελτίωση της ασθένειας. Πιο συγκεκριμένα, οι May και συν., χρησιμοποιώντας τον φορέα TNS9 επέτυχαν φαινοτυπική διόρθωση, αρχικά σε

ένα θαλασσαιμικό μοντέλο ποντικού με ενδιάμεση και στη συνέχεια με μείζονα β-θαλασσαιμία(100). Παράλληλα, οι Pawliuk και συν. έδειξαν ότι η μεταφορά του γονιδίου της ανθρώπινης β-σφαιρίνης που φέρει τη μετάλλαξη A-T87Q έχει αντιδρεπανοκυτταρική δράση, αφού οδήγησε σε αιματολογική διόρθωση σε ένα μοντέλο ποντικού με δρεπανοκυτταρική αναιμία(102). Ομοίως, οι Imgen και συν. χρησιμοποιώντας φορέα β-σφαιρίνης σε μοντέλο ποντικού με ενδιάμεση θαλασσαιμία πέτυχαν έκφραση 32% επί της συνολικής Hb, καθώς επίσης και υψηλή έκφραση και σε ανθρώπινα αιμοποιητικά κύτταρα CD34+ ομφαλίου λώρου(103), ενώ η ερευνητική ομάδα της Ferrari με τον φορέα GLOBE έδειξε κυμαινόμενη έκφραση 14-37% σε μοντέλο ποντικού β-θαλασσαιμίας, επιτυγχάνοντας φαινοτυπική διόρθωση(104). Πιο πρόσφατα, οι Negre και συν, κατασκεύασαν μία βελτιωμένη μορφή του βασικού λεντιϊκού φορέα LG ή Lenti Globin®, τον φορέα LG/HA-Y, ο οποίος οδήγησε σε μακροπρόθεσμη διόρθωση της ασθένειας in vivo σε μοντέλο β-θαλασσαιμίας ποντικού, ακόμα και με μικρό λόγο μεταγόμενων/μη- μεταγόμενων κυττάρων. Ο φορέας LG/HA-Y φέρει το γονίδιο της β-σφαιρίνης με τη μετάλλαξη βA-T87Q (β87 γονίδιο) και τον κολοβωμένο υποδοχέα της ερυθροποιητίνης (tEpoR) υπό τον κοινό μεταγραφικό έλεγχο του υβριδικού στοιχείου υποκινητή/ενισχυτή, που συνίσταται από τον υποκινητή της αγκυρίνης-1 και τον ενισχυτή HS-40 από τον γονιδιακό τόπο των α-σφαιρινών του ανθρώπου, με αποτέλεσμα να παρουσιάζει ερυθροειδική έκφραση και να προκαλεί φαινοτυπική διόρθωση ακόμα και με μικρό αριθμό αντιγράφων του(105).

Εκτός από μελέτες σε θαλασσαιμικά μοντέλα ποντικών, οι φορείς της β-σφαιρίνης χρησιμοποιήθηκαν με επιτυχία και σε ανθρώπινα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα in vitro. Πιο αναλυτικά, οι Puthenveetil και συν. δοκίμασαν τον BG-I λεντιϊκό φορέα που περιείχε το διαγονίδιο της ανθρώπινης β-σφαιρίνης, περιβαλλόμενο από χρωμοσωμικό μονωτή, σε κύτταρα ασθενούς με μείζονα θαλασσαιμία και κατόρθωσαν να δείξουν παραγωγή β-σφαιρίνης σε φυσιολογικά επίπεδα in vitro. Επιπλέον, πέτυχαν αποκατάσταση της ερυθροποίησης και σημαντική μείωση της απόπτωσης των ερυθροβλαστών, οι οποίοι όταν μεταμοσχεύθηκαν σε μοντέλα ποντικών με ανοσοανεπάρκεια, κατάφεραν να συνεισφέρουν στη φυσιολογική ερυθροποίηση in vivo(106). Λίγα χρόνια αργότερα, η ερευνητική ομάδα της Ferrari επέτυχε κάτι ανάλογο χρησιμοποιώντας τον φορέα β-σφαιρίνης GLOBE, αφού τεκμηρίωσε διόρθωση της μείζονος θαλασσαιμίας σε ανθρώπινα κύτταρα χρησιμοποιώντας υψηλή συχνότητα μεταγωγής, με αποκατάσταση της σύνθεσης της HbA, σημαντική μείωση της απόπτωσης καθώς και διόρθωση της ατελούς ερυθροποίησης(104).

Η παρατήρηση ότι θαλασσαιμικοί ασθενείς με το σύνδρομο της HPFH έχουν χαμηλότερα επίπεδα αναιμίας, πιο ήπια κλινικά συμπτώματα και συνήθως δεν απαιτούν μετάγγιση, οδήγησε στο σχεδιασμό και χρήση μιας σειράς φορέων γ-σφαιρίνης.

Οι φορείς της γ-σφαιρίνης αποδείχθηκαν αποτελεσματικοί και στην περίπτωση ανθρώπινων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, αφού πρόσφατα έδειξαν ότι είναι ικανοί να αποκαταστήσουν την ομαλή ερυθροποίηση *in vitro*. Πιο συγκεκριμένα, οι Wilber και συν., χρησιμοποιώντας φορείς γ-σφαιρίνης σε κύτταρα θαλασσαιμικών ασθενών *in vitro*, κατάφεραν αύξηση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης σε θεραπευτικά επίπεδα, τόσο με άμεσο τρόπο μεταφέροντας το διαγονίδιο, όσο και εμμέσως προκαλώντας επανεργοποίηση του ενδογενούς γονιδίου. Ομοίως, αποτελεσματικός σε ερυθροειδικές καλλιέργειες CD34+ κυττάρων που απομονώθηκαν από περιφερικό αίμα ή μυελό των οστών ασθενών με θαλασσαιμία, αποδείχθηκε και ο νέος, μονωμένος, λεντικός φορέας γ-σφαιρίνης που σχεδιάστηκε και δημιουργήθηκε στο εργαστήριό. Ο συγκεκριμένος φορέας, που ονομάστηκε GGHI, πέτυχε αύξηση της HbF σε θεραπευτικά επίπεδα, ικανά να αποκαταστήσουν την ερυθροποίηση *in vitro*, κυρίως μέσω σημαντικής μείωσης της απόπτωσης των ερυθροβλαστών. Ο φορέας GGHI, που παρουσιάζει αρκετά υψηλό τίτλο της τάξεως του 2×10^8 μονάδων μεταγωγής/ml, φέρει ολόκληρο το τμήμα 1.2 Kb του μονωτή cHS4 στην περιοχή U3, καθώς και νέα στοιχεία, όπως τον ενισχυτή HPFH-2, που έχει αποδειχθεί ότι συμβάλλει στην αύξηση της εμβρυικής σφαιρίνης⁸³, καθώς και της ελληνικής ενεργοποιητικής -117 HPFH μετάλλαξης⁽¹⁰⁷⁾.

Η πρώτη κλινική μελέτη και επιτυχία της γονιδιακής θεραπείας της β-θαλασσαιμίας

Η πρώτη κλινική μελέτη της γονιδιακής θεραπείας της β-θαλασσαιμίας, ξεκίνησε στη Γαλλία, στις 7 Ιουνίου 2007, υπό την εποπτεία του Leboulch. Ειδικότερα, οι Cavazzana-Calvo, Leboulch και συν., επέλεξαν δύο θαλασσαιμικούς ασθενείς και προχώρησαν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, τα οποία είχαν προηγουμένως υποστεί μεταγωγή με λεντικό φορέα β-σφαιρίνης^(108,109). Ο πρώτος ασθενής, ένας 28-χρονος, εμφάνισε παρατεταμένη απλασία, πιθανόν λόγω του περιορισμένου αριθμού αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων που του χορηγήθηκαν, οπότε απαιτήθηκε άμεσα να μεταμοσχευθεί με μη-διορθωμένα κύτταρα του μυελού του, τα οποία είχαν καταψυχθεί προληπτικά για ασφάλεια. Το ανωτέρω γεγονός είχε ως αποτέλεσμα, τόσο τα διορθωμένα με τον φορέα κύτταρα, όσο και η θεραπευτική β-

σφαιρίνη, να μην αποκτήσουν ικανοποιητικά επίπεδα στο περιφερικό αίμα και έτσι να μην επιτρέπουν την εξαγωγή συμπερασμάτων για τη θεραπευτική έκβαση της συγκεκριμένης περίπτωσης. Ο δεύτερος ασθενής ήταν ένας 18-χρονος με μείζονα θαλασσαιμία (HbE/β0), που από την ηλικία των τριών ετών υπήρξε μεταγγιζόμενος με ερυθρά αιμοσφαίρια, λαμβάνοντας 160 ml/kg ετησίως. Ο συγκεκριμένος ασθενής, έλαβε 4x10⁶ CD34+ κύτταρα/kg52 και 33 μήνες μετά τη μεταμόσχευση, τα επίπεδα των γενετικά διορθωμένων κυττάρων ανήλθαν στο 33%. Παρατηρήθηκε επίσης ταυτόχρονη αύξηση των επιπέδων της β-σφαιρίνης η οποία και οδήγησε σε βελτίωση της ποιότητας των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ένα έτος μετά τη μεταμόσχευση, ο συγκεκριμένος ασθενής έπαψε να έχει ανάγκη μεταγγίσεων, γεγονός που ισχύει μέχρι και σήμερα, τέσσερα έτη μετά από την ημέρα της μεταμόσχευσης.

Η σημασία της επιτυχημένης αυτής γονιδιακής θεραπείας της β-θαλασσαιμίας για το μέλλον πολλών μονογονιδιακών ασθενειών είναι τεράστια, δεδομένου ότι αποτελεί ζωντανό παράδειγμα ότι η μοριακή αυτή θεραπευτική προσέγγιση είναι αποτελεσματική. Εντούτοις, υπάρχουν ορισμένα επιπρόσθετα στοιχεία τα οποία δεν είναι δυνατόν να παραλειφθούν και αφορούν στην ασφάλεια των φορέων και πιο συγκεκριμένα στο φαινόμενο της εισχωρητικής μεταλλαξιγένεσης λόγω ένθεσής του φορέα σε λειτουργική περιοχή.

Όπως κάθε νέα θεραπευτική προσέγγιση, έτσι και η χρήση ρετροϊικών φορέων για τη γονιδιακή μεταφορά δύναται να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, κυρίως λόγω της ικής ενσωμάτωσης σε κυτταρικά πρωτο-ογκογονίδια, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει στην ενεργοποίηση των εν λόγω ογκογονιδίων. Το φαινόμενο αυτό καλείται εισχωρητική μεταλλαξιγένεση(94). Η ένθεση του ρετροϊικού DNA συνιστά βασικό βήμα στον κύκλο ζωής των ρετροϊών κατά το οποίο το ικό γονιδίωμα ενσωματώνεται με τη μορφή του προϊού στο γονιδίωμα του κυττάρου-ξενιστή. Κατά τη διάρκεια της συγκεκριμένης διαδικασίας, το ρετροϊικό γονιδίωμα αλληλεπιδρά με διάφορες κυτταρικές και ικές πρωτεΐνες, δημιουργώντας το σύμπλοκο προενσωμάτωσης (pre-integration complex). Για τους ογκορετροϊούς, όπως ο MLV, η αντίστροφη μεταγραφή και η δημιουργία του συμπλόκου προ-ενσωμάτωσης συμβαίνουν με τους ίδιους ρυθμούς σε διαιρούμενα ή μη κύτταρα, αλλά ική ενσωμάτωση παρατηρείται τελικά μόνο σε διαιρούμενα κύτταρα, γεγονός το οποίο σημαίνει ότι για τον MLV το σύμπλοκο προ-ενσωμάτωσης έρχεται σε επαφή με τα χρωμοσώματα του κυττάρου-ξενιστή, μόνο κατόπιν λύσης του πυρηνικού φακέλου. Δεν ισχύει όμως το ίδιο και για τους λεντιούς καθώς οι τελευταίοι διασχίζουν την πυρηνική μεμβράνη, ενσωματώνοντας με αυτό τον

τρόπο το γονιδίωμα τους, τόσο σε διαιρούμενα όσο και σε μη διαιρούμενα κύτταρα, γεγονός που τους καθιστά ιδανικούς φορείς γονιδιακής θεραπείας(101).

Συγκεκριμένα, στην περίπτωση της κλινικής μελέτης για τη φυλοσύνδετη βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια (X-SCID) η πρόκληση λευχαιμίας σε 4 από 11 ασθενείς οφείλεται στην ενσωμάτωση του ογκορετροϊικού φορέα στο ογκογονίδιο LMO2101 το οποίο ενεργοποιήθηκε κατόπιν αλληλεπίδρασής του με τις αλληλουχίες του ενισχυτή που ευρίσκονται στην περιοχή LTR του φορέα.

Τα συγκεκριμένα γεγονότα, καθώς επίσης και η ενσωμάτωση άλλου ογκορετροϊικού φορέα σε 9 πειραματόζωα, συνολικά 14 φορές στο ογκογονίδιο MDS1-EVI1102, οδήγησε σε επανεκτίμηση των μηχανισμών της εισχωρητικής μεταλλαξιγένεσης. Αρχικά, αν και η πιθανότητα εισχωρητικής μεταλλαξιγένεσης είχε θεωρηθεί ως υπαρκτή, εν τούτοις, ο κίνδυνος είχε εκτιμηθεί ως πολύ χαμηλότερος από τον πραγματικό, κυρίως λόγω της υπόθεσης ότι η ενσωμάτωση του προιού στο ανθρώπινο γονιδίωμα πραγματοποιείται σε τυχαίες θέσεις και επομένως θεωρήθηκε μάλλον απίθανο η ενσωμάτωση να πραγματοποιηθεί εντός των αλληλουχιών κάποιου κυτταρικού ογκογονιδίου. Με την εφαρμογή ωστόσο των νέων επαναστατικών μεθόδων αλληλούχισης του ανθρώπινου γονιδιώματος και μετά από εκτενή μελέτη των σημείων ενσωμάτωσης των ρετροϊών, αποκαλύφθηκε ότι οι διαφορετικές ομάδες ρετροϊών εμφανίζουν διακριτά πρότυπα ενσωμάτωσης. Σχετικά πρόσφατα έγινε λεπτομερής καταγραφή των θέσεων ενσωμάτωσης στα CD34+ αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα τα οποία αποτελούν τους κατ' εξοχήν στόχους της γονιδιακής μεταφοράς για τις αιμοποιητικές ασθένειες. Οι μελέτες αυτές αποκάλυψαν ότι οι ογκορετροϊοί, έχουν την τάση να ενσωματώνονται πέριξ της αρχής έναρξης της γονιδιακής μεταγραφής, δηλαδή τις ρυθμιστικές περιοχές της έκφρασης των γονιδίων, ενώ οι λεντιοί προτιμούν να ενσωματώνονται σε μεταγραφικά ενεργές περιοχές της χρωματίνης. Αυτά τα πρότυπα υποδηλώνουν διαφορετικούς μηχανισμούς ενσωμάτωσης για τις δύο διαφορετικές ομάδες των ρετροϊών, χωρίς ωστόσο να είναι γνωστή η βάση των διαφορών αυτών και οπωσδήποτε αντανακλούν διαφορετικές αλληλεπιδράσεις των συμπλόκων προ-ενσωμάτωσης των ιών των δύο ομάδων με συγκεκριμένες κυτταρικές πρωτεΐνες, αλληλουχίες DNA ή σχετιζόμενες με τη μεταγραφή δομές. Η ενεργοποίηση γειτονικών ογκογονιδίων, ως προς τη θέση ενσωμάτωσης του προιού, ειδικά μετά τα προβλήματα που δημιουργήθηκαν στην περίπτωση της κλινικής μελέτης για τη φυλοσύνδετη βαριά συνδυασμένη ανοσοανεπάρκεια, θεωρήθηκε ως η σημαντικότερη ανεπιθύμητη ενέργεια στα πλαίσια εφαρμογής μιας θεραπευτικής προσέγγισης γονιδιακής μεταφοράς. Ως εκ τούτου, η παγκόσμια ερευνητική κοινότητα ανέπτυξε

άμεσα διάφορες στρατηγικές αντιμετώπισης του συγκεκριμένου προβλήματος. Η πρώτη στρατηγική αντιμετώπισης προτείνει την κατασκευή των αυτοαδρανοποιούμενων (SIN, Self Inactivating) φορέων. Επειδή η ενεργοποίηση των ογκογονιδίων οφείλεται στα ισχυρά στοιχεία ενισχυτών που υπάρχουν εντός της περιοχής U3 του LTR των ρετροϊών, είναι λογικό πως αν αφαιρεθεί ένα μεγάλο τμήμα της περιοχής U3 το αποτέλεσμα θα είναι ότι θα εκλείψουν οι ενισχυτές που θα ήταν δυνατόν να οδηγήσουν σε ενεργοποίηση τα γειτονικά ογκογονίδια. Η συγκεκριμένη στρατηγική, όντως προήγαγε την ασφαλή χρήση των ρετροϊών στη γονιδιακή θεραπεία(93,95).

Η δεύτερη στρατηγική, προτείνει την ενσωμάτωση μονωτών χρωματίνης στην περιοχή U3 του LTR. Οι μονωτές χρωματίνης, είναι αλληλουχίες DNA που έχουν την ιδιότητα να ανεξαρτητοποιούν την έκφραση μιας γονιδιακής περιοχής από την έκφραση της γειτονικής γονιδιακής περιοχής, παρεμποδίζοντας τις φυσικές αλληλεπιδράσεις τους. Επί παραδείγματι, η γονιδιακή έκφραση μιας περιοχής ευχρωματίνης δεν επηρεάζεται από την ετεροχρωματινική περιοχή με την οποία γειτνιάζει, εάν παρεμβάλλεται μεταξύ τους ένας μονωτής χρωματίνης. Επομένως, η ενσωμάτωση ενός μονωτή χρωματίνης στην περιοχή U3 του LTR, αφ' ενός προσφέρει επιπλέον προστασία από την ενεργοποίηση γειτονικών ογκογονιδίων και αφ' ετέρου έχει σαν αποτέλεσμα τη διασφάλιση της έκφρασης του θεραπευτικού γονιδίου σε περίπτωση ενσωμάτωσης του φορέα σε ετεροχρωματινική περιοχή. Ειδικά για τη γονιδιακή θεραπεία των αιμοσφαιρινοπαθειών, η ερευνητική ομάδα του Persons, έδειξε ότι η έκφραση των γονιδίων της σφαιρίνης ήταν ευμετάβλητη λόγω ενσωμάτωσης του φορέα σε μεταγραφικά ανενεργές περιοχές της χρωματίνης. Έκτοτε, πολλές ερευνητικές ομάδες, με πρωτοπόρους την ερευνητική ομάδα του Καθηγητή Σταματογιαννόπουλου, απέδειξαν την αναγκαιότητα ενσωμάτωσης μονωτών χρωματίνης στους φορείς που προορίζονται για τη γονιδιακή θεραπεία των αιμοσφαιρινοπαθειών(93-95).

4. ΠΡΟΛΗΨΗ ΚΑΙ ΠΡΟΓΕΝΝΗΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ

Η Προγεννητική Διάγνωση (ΠΔ) αποτελεί σήμερα ενδεδειγμένη ιατρική προσέγγιση για την πρόληψη των γενετικών νοσημάτων και επιλέγεται καθημερινά από πλήθος ζευγαριών που επιθυμούν να αποκτήσουν υγιείς απογόνους. Η εφαρμογή της ΠΔ στις αιμοσφαιρινοπάθειες αντιπροσωπεύει ίσως το καλύτερο παράδειγμα για την εξάλειψη ενός μονογονιδιακού νοσήματος.

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες που περιλαμβάνουν τα μεσογειακά σύνδρομα και τις αναιμίες που οφείλονται σε παθολογικές αιμοσφαιρίνες, όπως η δρεπανοκυτταρική αναιμία (HbS), η αιμοσφαιρινοπάθεια E (HbE) κ.α., εμφανίζουν αυτοσωματική υπολειπόμενη κληρονομικότητα. Η επικράτηση των αιμοσφαιρινοπαθειών οφείλεται στην φυσική επιλογή σε συγκεκριμένες υποτροπικές περιοχές της γης, όπου ενδημούσε η ελονοσία, η εξάπλωσή τους σε ολόκληρη την υφήλιο οφείλεται στη μετανάστευση των πληθυσμών(110). Εκτιμάται ότι σχεδόν το 7% του παγκόσμιου πληθυσμού φέρει ένα παθολογικό γονίδιο αιμοσφαιρίνης και ότι κάθε χρόνο γεννιούνται περίπου 350.000 ασθενείς. Βασικό στόχο της ιατρικής επιστήμης αποτελεί αναμφισβήτητα η θεραπεία των σοβαρών γενετικών νοσημάτων όμως πρακτικά είναι πολύ περιορισμένες οι περιπτώσεις στις οποίες αυτό καθίσταται εφικτό σήμερα(111). Η πρώτη προσέγγιση ΠΔ για τη β μεσογειακή αναιμία, έγινε στα μέσα της δεκαετίας του 1970 με, «in vitro», βιοσύνθεση των αλυσίδων αιμοσφαιρίνης σε εμβρυϊκό αίμα. Η ανάπτυξη των τεχνικών ανασυνδυασμένου DNA, που ακολούθησε, οδήγησε σταδιακά στον εντοπισμό και την ερμηνεία των γενετικών διαταραχών συσχετίζοντας τον αιματολογικό φαινότυπο φορέων και ασθενών με το γονότυπό τους και χρησιμοποιούνται σήμερα ευρύτατα για την ΠΔ με ανάλυση DNA από εμβρυϊκό ιστό (χοριακές λάχνες ή κύτταρα αμνιακού υγρού)(111).

Τα δύο βασικά μειονεκτήματα της συμβατικής ΠΔ είναι ότι ο εμβρυϊκός ιστός λαμβάνεται παρεμβατικά και ενέχει μικρό, αλλά υπαρκτό κίνδυνο αποβολής (έως και 1%) και ότι η διακοπή της κύησης σε περίπτωση πάσχοντος εμβρύου έχει ηθικές και κοινωνικές προεκτάσεις(111).

Η προσπάθεια για την εφαρμογή ΠΔ με μη παρεμβατικό τρόπο “non-invasive prenatal diagnosis”, βασίζεται στην ανάλυση εμβρυϊκών κυττάρων ή ελεύθερου εμβρυϊκού DNA (cell-free fetal DNA-cffDNA) τα οποία έχει βρεθεί ότι υπάρχουν και μπορούν να απομονωθούν από το περιφερικό αίμα της εγκύου. Εναλλακτική μορφή πολύ πρώιμης ΠΔ αποτελεί η Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση με την οποία αποφεύγεται ο

τερματισμός εγκυμοσύνης πάσχοντος εμβρύου, αφού η μέθοδος εξασφαλίζει την έναρξη εγκυμοσύνης με φυσιολογικό έμβρυο (ΠΓΔ)(112). Η ΠΓΔ περιλαμβάνει γενετική διάγνωση και επιλεκτική μεταφορά στην μήτρα μόνο των φυσιολογικών από τα έμβρυα που συλλαμβάνονται με εξωσωματική γονιμοποίηση (in-vitro fertilization – IVF). Εφαρμόζεται με επιτυχία εδώ και 20 χρόνια και αποτελεί σήμερα ιατρικά και κοινωνικά αποδεκτή μέθοδο, κατάλληλη για ζευγάρια που αντιμετωπίζουν τον κίνδυνο να μεταβιβάσουν στα παιδιά τους σοβαρά γενετικά νοσήματα και κυρίως για αυτά που παράλληλα αντιμετωπίζουν πρόβλημα υπογονιμότητας ή έχουν βεβαρημένο ιστορικό κατά την προσπάθεια αναπαραγωγής (πολλές διακοπές κύσεων μετά από ΠΔ, προβλήματα υγείας κ.α.)(112,113).

Συμβατική Προγεννητική Διάγνωση

Σε περιοχές στις οποίες η συχνότητα των αιμοσφαιρινοπαθειών είναι υψηλή εφαρμόζονται με επιτυχία, εδώ και χρόνια, προγράμματα πρόληψης για τον εντοπισμό των φορέων και την ΠΔ. Σε ορισμένες χώρες εφαρμόζονται, επίσης, προγράμματα νεογνικού, προσυμπτωματικού ελέγχου για δρεπανοκυτταρική αναιμία (new-born screening)(111). Βασικό πλεονέκτημα στην πρόληψη των αιμοσφαιρινοπαθειών αποτελεί το γεγονός ότι ο εντοπισμός των φορέων μπορεί, να γίνει με ειδικό αιματολογικό έλεγχο και όχι με ανάλυση του DNA. Θα πρέπει να σημειωθεί όμως ότι υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι αιμοσφαιρινοπαθειών (η α μεσογειακή αναιμία, η β μεσογειακή αναιμία, η δβ μεσογειακή αναιμία η κληρονομική παραμονή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης -hereditary persistence of fetal haemoglobin, HPFH και οι παθολογικές αιμοσφαιρίνες) ενώ σε γενετικό επίπεδο έχουν δημοσιευτεί μέχρι σήμερα περισσότερες από 1000 μεταλλάξεις(112). Η συνύπαρξη διαφορετικών τύπων αιμοσφαιρινοπαθειών προκαλούν σύνθετους αιματολογικούς φαινοτύπους. Αυτός είναι και ο λόγος για τον οποίο η εκτίμηση και αξιολόγηση των αιματολογικών παραμέτρων κατευθύνει τη γενετική διάγνωση ενώ παράλληλα είναι απαραίτητη για την αξιολόγηση του αποτελέσματος από τον έλεγχο του DNA. Αναγκαία προϋπόθεση στην ΠΔ είναι η ασφαλής για το έμβρυο, λήψη εμβρυϊκού ιστού που πρέπει να γίνεται από ειδικευμένο γυναικολόγο και μπορεί να είναι είτε τροφοβλάστη (χοριακές λάχνες) που λαμβάνεται κατά τη 10η έως 12η εβδομάδα της κύησης, είτε αμνιακό υγρό που λαμβάνεται με αμνιοπαρακέντηση μετά την 15η εβδομάδα της κύησης(111). Στην ΠΔ θα πρέπει οι γονεϊκές μεταλλάξεις να είναι γνωστές, ώστε να μπορούν να εντοπιστούν στον εμβρυϊκό ιστό και να χαρακτηριστεί ο γονότυπος του εμβρύου. Το αποτέλεσμα

ολοκληρώνεται εντός λίγων ημερών και η αξιοπιστία του εξασφαλίζεται με την εφαρμογή υψηλών εργαστηριακών προδιαγραφών. Το εμβρυϊκό DNA αναλύεται πάντα παράλληλα με αυτά των γονέων, ενώ σε κάθε δοκιμασία περιλαμβάνονται θετικά και αρνητικά πρότυπα για τις μεταλλάξεις που εξετάζονται και το αποτέλεσμα επιβεβαιώνεται τουλάχιστο με μια δεύτερη τεχνική, για να εξασφαλιστεί η εγκυρότητα(113). Σε κάθε ΠΔ θα πρέπει επίσης να αποκλειστεί η πιθανότητα επιμόλυνσης του εμβρυϊκού DNA από μητρικό, που είναι πιθανό να συμβεί κατά τη διαδικασία της λήψης του εμβρυϊκού ιστού ή και η πιθανότητα μη πατρότητας. Για το σκοπό αυτό αναλύονται πολυμορφικές θέσεις, πληροφοριακές για την οικογένεια και ελέγχεται ο τρόπος κληρονομής. Το τελικό στάδιο στην ΠΔ είναι η γενετική συμβουλή από έμπειρο γενετιστή(112,113).

Οι μοριακές τεχνικές στη Προγεννητική Διάγνωση

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτέλεσαν μοντέλο για την ανάπτυξη μεθοδολογίας για τη γενετική διάγνωση ασθενών και φορέων αλλά και την ΠΔ σε πολλά γενετικά νοσήματα. Οι συχνότερες μεταλλάξεις στην περίπτωση των αιμοσφαιρινοπαθειών είναι σημειακές μέσα στα γονίδια των αιμοσφαιρινών είτε κοντά σε αυτά(112). Λιγότερο συχνά ανευρίσκονται ελλείμματα που μπορεί να απομακρύνουν λειτουργικά γονίδια αλυσίδων αιμοσφαιρίνης. Η μεθοδολογία που εφαρμόζεται για τον έλεγχο των φορέων και την ΠΔ θα πρέπει να είναι ταχεία, αποτελεσματική, αξιόπιστη, με ευαισθησία και ειδικότητα που να προσεγγίζει το 100%. Οι απαιτήσεις της μεθοδολογίας για τον έλεγχο φορείας των υποψήφιων γονέων διαφέρει από τις απαιτήσεις για την ΠΔ. Συνήθως ένα διαγνωστικό εργαστήριο καλείται να ελέγξει ταυτόχρονα μεγάλο αριθμό ζευγαριών, υπό την πίεση του χρόνου, αφού συνήθως υπάρχει εγκυμοσύνη. Επομένως η μεθοδολογία για τον έλεγχο της φορείας θα πρέπει να επιτρέπει γρήγορα έλεγχο μεγάλου εύρους μεταλλάξεων ταυτόχρονα, σε πολλά διαφορετικά δείγματα. Στην περίπτωση της ΠΔ όμως, όπου οι γονεϊκές μεταλλάξεις είναι γνωστές, εφαρμόζεται κατευθυνόμενος έλεγχος μόνο των γονεϊκών μεταλλάξεων στο DNA του εμβρύου(112). Η μέθοδος που επιλέγεται από τα διαγνωστικά εργαστήρια για γενετική διάγνωση κάποιου νοσήματος εξαρτάται από το είδος των μεταλλάξεων που ευθύνονται για το νόσημα (σημειακές μεταλλάξεις ή ελλείμματα), τη συχνότητα που συναντώνται στον πληθυσμό στον οποίο θα προσφερθεί η γενετική διάγνωση, το μέγεθος του γονιδίου και η διασπορά των μεταλλάξεων κατά μήκος του γονιδίου αυτού. Μεγάλη σημασία επίσης έχει η εμπειρία του επιστημονικού δυναμικού σε συνδυασμό με την εργαστηριακή

υποδομή του εργαστηρίου καθώς και το κόστος της κάθε μεθοδολογίας. Κάθε μέθοδος έχει διαφορετικές δυνατότητες και περιορισμούς. Για παράδειγμα στην περίπτωση των αιμοσφαιρινοπαθειών, σε μικρές και κλειστές κοινωνίες, απαντάται μικρός αριθμός μεταλλάξεων σε μεγάλη συχνότητα, παράλληλα με συγκεκριμένες σπάνιες μεταλλάξεις. Καλή γνώση των μεταλλάξεων και των συχνοτήτων τους καθοδηγεί στην επιλογή της κατάλληλης μεθοδολογίας. Παρ' όλα αυτά με τα μεγάλα μεταναστευτικά κύματα που παρατηρούνται τα τελευταία χρόνια και την εμφάνιση των πολυεθνικών κοινωνιών, τέτοιου είδους προσεγγίσεις καθίστανται προοδευτικά όλο και λιγότερο αποτελεσματικές(112,113).

Σήμερα, για τη γενετική διάγνωση των αιμοσφαιρινοπαθειών εφαρμόζεται ένας μεγάλος αριθμός μεθόδων που βασίζονται στην αλυσιδωτή αντίδραση της πολυμεράσης-PCR, όπως ο υβριδισμός με ειδικό για την περιοχή της μετάλλαξης ολιγονουκλεοτίδιο (Allele Specific Oligonucleotide probe - ASO - hybridization), ο επιλεκτικός πολλαπλασιασμός του μεταλλαγμένου αλληλομόρφου με PCR (αλληλοειδικός πολλαπλασιασμός «Amplification Refractory Mutation System - ARMS»), η κοπή με περιοριστικό ένζυμο ενός προϊόντος PCR στη θέση της μετάλλαξης (restriction endonuclease analysis of PCR products, RE-PCR) καθώς και η ανάγνωση της πρωτοταγούς δομής του DNA «sequencing». Για τον εντοπισμό κοινών ελλειμμάτων με γνωστές θέσεις κοπής κατά μήκος του συμπλέγματος των α και β γονιδίων αιμοσφαιρίνης έχει εγκαταλειφθεί η παλαιότερη μέθοδος «Southern blotting» και εφαρμόζονται πρωτόκολλα PCR που δίνουν προϊόν πολλαπλασιασμού όταν υπάρχει το έλλειμμα (gap-PCR)(112-114).

Η παγκοσμιοποίηση έχει προκαλέσει γεωγραφική εξάπλωση των μεταλλάξεων. Σύμφωνα με τις νέες απαιτήσεις η γενετική διάγνωση απαιτεί διαφορετική μεθοδολογική προσέγγιση ώστε να επιτρέπεται ο εντοπισμός ή ο αποκλεισμός οποιασδήποτε νουκλεοτιδικής αλλαγής σε ένα ολόκληρο τμήμα DNA, και μάλιστα, σε πολλά δείγματα ταυτόχρονα (μέθοδοι σαρωτικής ανάλυσης). Οι μέθοδοι που ανήκουν σε αυτή την κατηγορία, έχουν αξιολογηθεί και εφαρμόζονται με επιτυχία στη ΠΔ όπως είναι: η ηλεκτροφόρηση σε πήκτωμα με αυξανόμενη συγκέντρωση αποδιατακτικών ουσιών (Denaturing Gradient Gel Electrophoresis - DGGE) και η υψηλής πίεσης υγρή αποδιατακτική χρωματογραφία (denaturing High Pressure Liquid Chromatography - dHPLC). Όταν χρησιμοποιούνται τέτοιες μέθοδοι για τον έλεγχο του DNA, θα πρέπει στη συνέχεια να χαρακτηριστεί η νουκλεοτιδική αλλαγή είτε με την εφαρμογή μιας μεθόδου στοχευμένης ανάλυσης είτε με «sequencing»(114).

Συνεχώς αναπτύσσονται νέες τεχνικές για τον εντοπισμό μεταλλάξεων που περιλαμβάνουν νουκλεοτιδικές αλλαγές ή και αναδιατάξεις στο DNA (ελλείμματα και διπλασιασμοί) αν και η εμπειρία στη χρήση των μεθόδων αυτών στην κλινική διαγνωστική είναι περιορισμένη. Οι μέθοδοι αυτές περιλαμβάνουν: PCR πραγματικού χρόνου (real-time PCR, RT-PCR) ανάλυση αποδιάταξης υψηλής απόδοσης (High resolution Melting Curve Analysis, HRMA), πολλαπλή PCR, κατευθυνόμενη από αντίδραση λιγάσης σε ολιγονουκλεοτίδια ανιχνευτές (Multiplex Ligation-dependent Probe Amplification, MLPA) Pyrosequencing και γενετική διάγνωση με μικροσυστοιχίες (genotyping microarrays). Η ανάπτυξη και εφαρμογή της νέας τεχνολογίας με τη χρήση μικροσυστοιχιών, επί του παρόντος, δεν φαίνεται να αποτελεί εναλλακτική λύση για την ΠΔ για τα μεσογειακά σύνδρομα(112).

Άλλες μέθοδοι που βρίσκονται υπό ανάπτυξη, για γενετική διαγνωστική, είναι η φασματοσκοπία μάζας (MALDI-TOF) και η ανάγνωση της αλληλουχίας του DNA ολόκληρου του γονιδιώματος όπως την προσφέρουν αυτοματοποιημένα συστήματα νέας γενιάς sequencing (next-generation sequencing) οι οποίες δεν έχουν εφαρμοστεί για γενετική και προγεννητική διάγνωση χωρίς να αποκλείεται να συμβεί αυτό στο άμεσο μέλλον(112).

Προεμφυτευτική Γενετική Διάγνωση (ΠΓΔ)

Η ΠΓΔ είναι μια διαδικασία με την οποία αποτρέπεται το ενδεχόμενο του τερματισμού μιας εγκυμοσύνης μετά από ΠΔ με τον έλεγχο, τη γενετική διάγνωση και την επιλεκτική μεταφορά μόνο των υγιών από τα έμβρυα που έχουν γονιμοποιηθεί «in vitro» (έμβρυα από εξωσωματική γονιμοποίηση). Αν και η νομική αντιμετώπιση της συγκεκριμένης κλινικής εφαρμογής διαφέρει από κράτος σε κράτος ακόμα και μέσα στην Ευρωπαϊκή ένωση, η ΠΓΔ σήμερα εφαρμόζεται από ένα μεγάλο αριθμό εξειδικευμένων κέντρων παγκοσμίως (<http://www.eshre.com>) και αποτελεί γενικά μια αποδεκτή εναλλακτική λύση για τα ζευγάρια που κινδυνεύουν να μεταβιβάσουν σοβαρό γενετικό νόσημα στους απογόνους τους, ενώ είναι ιδιαίτερα κατάλληλη για εκείνα τα ζευγάρια που παράλληλα αντιμετωπίζουν δυσκολίες κατά την αναπαραγωγική διαδικασία (υπογονιμότητα, διακοπές κύσεων μετά από ΠΔ κ.α.). Η ΠΓΔ είναι σήμερα εφικτή λόγω της εξέλιξης τριών διαφορετικών τομέων της βιοτεχνολογίας: της εξωσωματικής γονιμοποίησης, της εμβρυολογίας και της γενετικής διάγνωσης. Απαιτεί επομένως στενή συνεργασία μεταξύ επιστημόνων, ειδικευμένων στην υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, στην κλινική γενετική και στην εργαστηριακή γενετική(115). Η ΠΓΔ

περιλαμβάνει πολλά στάδια ξεκινώντας από τη γενετική συμβουλευτική για: το νόσημα, τα στάδια της ΠΓΔ, τις εξατομικευμένες πιθανότητες να αποκτήσει το ζευγάρι υγιές παιδί, την παρακολούθηση της εγκυμοσύνης και των νεογνών όταν γεννηθούν. Με εξαίρεση τη βιοψία, ωαρίου/ζυγωτού ή εμβρύου, που λαμβάνει χώρα μόνο στην περίπτωση της ΠΓΔ όλα τα υπόλοιπα στάδια είναι όμοια με αυτά της εξωσωματικής γονιμοποίησης ανεξάρτητα από την ύπαρξη ή όχι υπογονιμότητας(115). Η γενετική ανάλυση μπορεί να πραγματοποιηθεί, είτε στο 1ο και 2ο πολικό σωματίο που λαμβάνεται με βιοψία από το ωάριο και το ζυγωτό, πριν και αμέσως μετά τη γονιμοποίηση, είτε σε βλαστομερίδια από έμβρυα 3ης μέρας (έμβρυα 6-8 κυττάρων), είτε σε 5-10 κύτταρα από την εξωτερική κυτταρική μάζα της βλαστοκύστης (trophectoderm layer) από έμβρυα 5ης ή 6ης μέρας. Υπάρχουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα κάθε μιας από τις παραπάνω επιλογές, θεωρούμε σκόπιμο όμως να αναφέρουμε ότι σήμερα οι περισσότερες εφαρμογές ΠΓΔ γίνονται σε βλαστομερίδια(116).

Σε κάθε περίπτωση το υλικό που είναι διαθέσιμο για γενετική ανάλυση στην ΠΓΔ είναι πολύ περιορισμένο, συνήθως 1 κύτταρο χωρίς να μπορεί να εξασφαλιστεί η ποιότητά του. Το γεγονός αυτό καθιστά τη γενετική διάγνωση το πιο απαιτητικό και δύσκολο κομμάτι στην όλη διαδικασία της ΠΓΔ. Στην περίπτωση των μονογονιδιακών νοσημάτων, όπως και οι αιμοσφαιρινοπάθειες, η γενετική διάγνωση πραγματοποιείται με μεθοδολογίες που βασίζονται στην PCR(117). Το κάθε πρωτόκολλο θα πρέπει να είναι γρήγορο για να ολοκληρώνεται η διάγνωση μέσα σε 24-72 ώρες που είναι ο διαθέσιμος χρόνος μεταξύ βιοψίας και εμβρυομεταφοράς (το αργότερο έως το 6ο εικοσιτετράωρο μετά τη γονιμοποίηση)(116). Ένα πρωτόκολλο γενετικής διάγνωσης πριν εφαρμοστεί κλινικά θα πρέπει να έχει βελτιστοποιηθεί ώστε να περιορίζει τα προβλήματα κατά τη διάγνωση σε DNA από ένα και μόνο κύτταρο. Στα προβλήματα αυτά περιλαμβάνονται: η αποτυχία του πολλαπλασιασμού του DNA στην PCR, η αποτυχία πολλαπλασιασμού από το ένα αλληλόμορφο (allelic dropout ή ADO) και η επιμόλυνση του δείγματος από ξένο DNA (μπορεί να προκληθεί σε οποιοδήποτε στάδιο της ΠΓΔ από τη βιοψία έως και την ολοκλήρωση της γενετικής διάγνωσης)(115). Η ολοκληρωτική αποτυχία της PCR αν και είναι ανεπιθύμητη δεν μπορεί να οδηγήσει σε κύηση πάσχοντος εμβρύου. Το ADO όμως ή η επιμόλυνση μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπανόρθωτο λάθος με μεταφορά για εμφύτευση πάσχοντος εμβρύου. Στην ΠΓΔ συνιστάται να εφαρμόζονται πρωτόκολλα που βασίζονται στην πολλαπλή φθορίζουσα PCR που επιτρέπει ταυτόχρονα τον πολλαπλασιασμό και ανάλυση της υπεύθυνης ή των υπεύθυνων μεταλλάξεων παράλληλα με πολυμορφικές θέσεις που βρίσκονται σε

σύνδεση (in linkage) με το γονίδιο που ευθύνεται για το νόσημα. Με τον τρόπο αυτό γίνεται άμεση και έμμεση διάγνωση, ενώ ταυτόχρονα ελέγχεται το ADO και η επιμόλυνση. Η στρατηγική αυτή σε συνδυασμό με τις αυστηρές εργαστηριακές προδιαγραφές που απαιτούνται για την εφαρμογή της ΠΓΔ μπορούν να εξασφαλίσουν τη βέλτιστη αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της μεθόδου, προσφέροντας για εμβρυομεταφορά μόνο φυσιολογικά έμβρυα(115,117).

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι το νόσημα στο οποίο εφαρμόζεται συχνότερα ΠΓΔ (δημοσιευμένα στοιχεία της Ευρωπαϊκής Οργάνωσης για την Ανθρώπινη Αναπαραγωγή και Εμβρυολογία - European Society of Human Reproduction and Embryology, ESHRE). Για β μεσογειακή αναιμία εφαρμόστηκε για πρώτη φορά ΠΓΔ το 1998. Η διάγνωση έγινε σε πολικά σώματα με εμφωλιαζόμενο PCR (nested PCR) και στη συνέχεια η μετάλλαξη εντοπίστηκε με περιοριστικό ένζυμο. Από τότε οι τεχνικές εξελίχθηκαν και σήμερα η ΠΓΔ βασίζεται κυρίως στο πολλαπλό φθορίζον PCR (F-PCR) το οποίο εξασφαλίζει μεγαλύτερη αξιοπιστία και ασφάλεια στο αποτέλεσμα. Παρά το μεγάλο αριθμό των μεταλλάξεων που ευθύνονται για τις β αιμοσφαιρινοπάθειες, η συσσώρευση τους στο πρώτο ήμισυ του γονιδίου HBB καθώς και το μικρό του μέγεθος διευκολύνει την ανάπτυξη πρωτοκόλλων ΠΓΔ για ευρεία εφαρμογή. Τα πρωτόκολλα αυτά είναι κατάλληλα για κέντρα που έχουν να αντιμετωπίσουν μεγάλο αριθμό περιστατικών ΠΓΔ για αιμοσφαιρινοπάθειες όπως η Ελλάδα. Με τον τρόπο αυτό αποφεύγεται ο σχεδιασμός διαφορετικού πρωτοκόλλου για κάθε περιστατικό. Στις πιο πρόσφατες μεθοδολογίες που έχουν περιγραφεί για ΠΓΔ αιμοσφαιρινοπαθειών είναι η minisequencing και η PCR πραγματικού χρόνου (118).

Στην περίπτωση της α μεσογειακής αναιμίας με την ΠΓΔ αποτρέπεται η γέννηση παιδιών με σοβαρή εκδήλωση της νόσου καθώς και εμβρυϊκό ύδρωπα και κυρίως εφαρμόζεται στη Νοτιοανατολική Ασία και στην Κίνα όπου απαντώνται πολύ συχνά ελλείμματα και των δυο λειτουργικών γονιδίων HBA, στο σύμπλεγμα των α γονιδίων αιμοσφαιρίνης. Οι μεθοδολογίες που εφαρμόζονται συνήθως βασίζονται σε πολλαπλό φθορίζον gar-PCR ή σε πολλαπλό φθορίζον PCR για τον πολλαπλασιασμό μικροδορυφορικών αλληλουχιών που βρίσκονται στο σύμπλεγμα των α γονιδίων αιμοσφαιρίνης (ώστε να γίνει ανάλυση σύνδεσης-linkage analysis). Ιδιαίτερη εφαρμογή της ΠΓΔ στις αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελεί ο εντοπισμός υγιών εμβρύων, ιστοσυμβατών με προϋπάρχον άρρωστο παιδί στην οικογένεια, με σκοπό τη χρησιμοποίηση των βλαστοκυττάρων του ομφάλιου λώρου για μεταμόσχευση μυελού στο πάσχοντα. Η εφαρμογή αυτή είναι αποδεκτή από πολλές κοινωνίες, και κάποια ηθικά διλήμματα που αναφέρθηκαν στο παρελθόν έχουν ουσιαστικά ξεπεραστεί.

Πρέπει να τονιστεί ότι, στην απόφαση για την επιλογή της ΠΓΔ ως λύση για την εύρεση συμβατού αδελφού δότη, σημαντικό είναι να συνεκτιμηθεί από την οικογένεια και η πιθανότητα ανεύρεσης φυσιολογικών και ιστοσυμβατών εμβρύων, αφού η συνδυασμένη διάγνωση (νόσημα και συμβατότητα) μειώνει τα ποσοστά των κατάλληλων εμβρύων για εμβρυομεταφορά. Οι αναμενόμενες πιθανότητες είναι 25% για απλή ιστοσυμβατότητα ενώ για ιστοσυμβατότητα σε συνδυασμό με υπολειπόμενο μονογονιδιακό νόσημα όπως η μεσογειακή αναιμία είναι 18.8%. Τα ποσοστά αυτά μειώνονται ακόμα περισσότερο (10-15%) εάν ληφθεί υπ' όψιν και το ποσοστό επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης(115-117).

Μη Επεμβατική Προγεννητική Διάγνωση (Non Invasive Prenatal Diagnosis, NIPD)

Το δεδομένο της ύπαρξης εμβρυϊκών κυττάρων και ελεύθερων εμβρυϊκών εξωκυττάρων νουκλεϊνικών οξέων (cell free fetal DNA, cffDNA και cell free fetal RNA cffRNA) στη μητρική κυκλοφορία έχει προκαλέσει ερευνητικό ενδιαφέρον για την απομόνωση και χρήση τους σε μη επεμβατική ΠΔ (NIPD) για μονογονιδιακά και χρωμοσωμικά νοσήματα(112). Τα εμβρυϊκά κύτταρα που εντοπίζονται στη μητρική κυκλοφορία είναι τροφοβλαστικά, εμβρυϊκά λεμφοκύτταρα και εμβρυϊκά εμπύρηνια ερυθρά (nucleated red blood cells, NRBC's). Τα τροφοβλαστικά κύτταρα μπορεί να είναι πολυπύρηνια ή και απύρηνια και εμπεριέχουν τον κίνδυνο του μωσαϊκισμού. Τα εμβρυϊκά λεμφοκύτταρα μπορεί να παραμείνουν στη μητρική κυκλοφορία για χρόνια μετά τον τοκετό επομένως δεν μπορούν να αξιοποιηθούν σε επόμενη εγκυμοσύνη. Τα NRBCs, τέλος, μπορεί να είναι εμβρυϊκής ή μητρικής προέλευσης και είναι εξαιρετικά σπάνια (εκτιμάται ότι υπάρχει 1 εμβρυϊκό κύτταρο σε κάθε 1ml ολικού μητρικού αίματος)(113). Παρά τα μειονεκτήματά όμως αυτά έχουν περιγραφεί πολλές μέθοδοι για τον διαχωρισμό τους οι οποίες βασίζονται στο μεγαλύτερο μέγεθος των εμβρυϊκών σε σχέση με τα μητρικά, ή τη διαφοροποίηση στα αντιγόνα που εκφράζουν στην κυτταρική τους επιφάνεια. Χρησιμοποιώντας τα αντίστοιχα αντισώματα, τα εμβρυϊκά NRBCs σημαίνονται με φθοριοχρώματα ή χημικές ομάδες με μαγνητικές ιδιότητες για να διαφοροποιηθούν και στη συνέχεια να συλλεγούν (Fluorescent Activated Cell Sorting, FACS και Magnetic Activated Cell Sorting, MACS). Καμιά προσέγγιση μέχρι σήμερα δεν έχει προσφέρει αποδοτική απομόνωση με χαμηλό κόστος, ώστε να είναι αποδεκτή για κλινική εφαρμογή. Ένα επί πλέον μειονέκτημα των εμβρυϊκών κυττάρων στη μητρική κυκλοφορία είναι η ιδιαίτερα κακή ποιότητα του γενετικού υλικού αφού μετά την είσοδο τους στο μητρικό αίμα, ενεργοποιείται η διαδικασία απόπτωσης των

κυττάρων(113). Επίσης η προοδευτική ωρίμανσή στα NRBCs τα μετατρέπει σε απύρρηνα ερυθρά κύτταρα. Η πολύ κακή ποιότητα γενετικού υλικού είναι και ο λόγος των πάρα πολύ υψηλών ποσοστών ADO κατά τη γενετική διάγνωση μονογονιδιακών νοσημάτων που βασίζονται στην PCR. Πρόσφατα έχουν γίνει προσπάθειες απομόνωσης και συλλογής εμβρυϊκών κυττάρων χρησιμοποιώντας πιο εξελιγμένη τεχνολογία όπως αυτοματοποιημένο μικροσκόπιο, συστήματα μικροροής (microfluidics), «light scattering spectroscopy» και ένα συνδυασμό αυτοματοποιημένου ελέγχου κυττάρων εμπλουτισμένων σε εμβρυϊκά κύτταρα (σημασμένα με ανοσοφθορισμό) που βρίσκονται μονιμοποιημένα σε αντικειμενοφόρες πλάκες τα οποία αφού αναγνωριστούν κόβονται με laser για να υποβληθούν σε πολλαπλό PCR πολύ μικρού όγκου σε μικροκασέτα (low-volume on-chip multiplex PCR). Τα αποτελέσματα αυτών των μεθόδων είναι πολύ ενθαρρυντικά και ενδείκνυται για την NIPD αν και εκκρεμεί η επίλυση πολλών τεχνικών προβλημάτων και περιορισμών(112,113).

Η ύπαρξη του cffDNA στη μητρική κυκλοφορία είναι γνωστή από το 1997. Μελέτες έχουν δείξει ότι το cffDNA κυρίως προέρχεται από τα τροφοβλαστικά κύτταρα τα οποία περνούν μέσω του πλακούντα, καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης, στην μητρική κυκλοφορία και καθώς αποπίπτουν απελευθερώνουν το cffDNA. Στη διάρκεια της εγκυμοσύνης το cffDNA αποτελεί το 3-20% του συνολικού ελεύθερου DNA στη μητρική κυκλοφορία (μέχρι και 100 γενομικά ισοδύναμα – genome equivalents- ανά ml αίματος). Μετά τη γέννηση τα επίπεδα του cffDNA ελαττώνονται ραγδαία (χρόνος ημιζωής 16min). Ένα άλλο χαρακτηριστικό των μορίων του cffDNA είναι το μικρότερο μέγεθος (<200-300bp) σε σχέση με το μητρικής προέλευσης ελεύθερο DNA. Στην παρατήρηση αυτή βασίστηκαν τα πρωτόκολλα για τον εμπλουτισμό του ελεύθερου DNA σε εμβρυϊκό DNA όπως απλές ηλεκτροφορητικές σε πηκτώματα αγαρόζης αλλά και πιο εξελιγμένες που βασίζονται σε μικροσυστήματα μικροροής (microfluidic microsystems). Εξ αιτίας της συνύπαρξης του cffDNA με το μητρικής προέλευσης fDNA μπορούν να εφαρμοστούν σήμερα μόνο πρωτόκολλα που στοχεύουν στον εντοπισμό γενετικών περιοχών πατρικής προέλευσης όπως στις περιπτώσεις Rhesus D αρνητικών εγκύων με Rhesus D θετικούς συντρόφους, στις περιπτώσεις φυλοσύνδετων νοσημάτων, στις περιπτώσεις επικρατητικών νοσημάτων που φέρει ο πατέρας είτε τέλος στις περιπτώσεις μονογονιδιακών νοσημάτων, εφ' όσον η πατρική μετάλλαξη διαφέρει από τη μητρική(111,113). Σήμερα βρίσκονται σε κλινική εφαρμογή τα πρωτόκολλα εκείνα που αφορούν τον έλεγχο του rhesus D και τον προσδιορισμό του φύλου. Πρόοδος έχει επίσης σημειωθεί στην περίπτωση των περισσότερο απαιτητικών εφαρμογών NIPD που αφορούν τα μονογονιδιακά νοσήματα που κληρονομούνται με

υπολειπόμενο τρόπο. Στις περιπτώσεις αυτές το 50% του εμβρυϊκού γονιδιώματος είναι όμοιο με της μητέρας καθιστώντας αδύνατη την ολοκληρωμένη γενετική διάγνωση του εμβρύου. Η διάγνωση μπορεί να βασιστεί στον εντοπισμό ενός συνδυασμού νουκλεοτιδικών αλλαγών (SNPs) που χαρακτηρίζουν τα πατρικά αλληλόμορφα με την προϋπόθεση να διαφέρουν από αυτά της μητέρας. Οι αλλαγές αυτές μπορεί να είναι παθολογικές (μεταλλάξεις) είτε πολυμορφικές. Η ανάλυση τέτοιων πολυμορφικών αλλαγών αποτελεί τη μοναδική δυνατότητα να εντοπιστεί η ύπαρξη του παθολογικού ή φυσιολογικού πατρικού αλληλομόρφου στο έμβρυο όταν οι παθολογικές μεταλλάξεις των δύο γονέων είναι ίδιες(112).

Η υψηλή ομολογία του cffDNA με το μητρικό και ο ανταγωνισμός που υφίσταται κατά την PCR καθιστούν την ανίχνευση των πατρικής προέλευσης αλληλουχιών, στο περιφερικό αίμα της εγκύου, μια ιδιαίτερα δύσκολη διαδικασία. Οι μέθοδοι που μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τα ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα του cffDNA θα πρέπει να συνδυάζουν υψηλή ευαισθησία και μεγάλη ειδικότητα για να πληρούν τα κριτήρια για κλινική εφαρμογή.

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες και ιδιαίτερα η β μεσογειακή αναιμία αποτελεί το βασικό μοντέλο μονογονιδιακού νοσήματος για την ανάπτυξη μεθοδολογιών για NIPD υπολειπόμενων μονογονιδιακών νοσημάτων. Λίγες είναι οι αναφορές που περιγράφουν προσπάθειες για NIPD σε αιμοσφαιρινοπάθειες από εμβρυϊκά κύτταρα. Η πρώτη εφαρμογή NIPD έγινε σε μια περίπτωση εμβρυϊκού ύδρωπα (hemoglobin Bart's hydrops fetalis). Το πρωτόκολλο περιελάμβανε απομόνωση NRBCs από εγκύους (10-26 εβδομάδων), εμπλουτισμό σε εμβρυϊκά NRBCs με MACS χρησιμοποιώντας μονοκλωνικό αντίσωμα και ανοσοφθορισμομετρική εκτίμηση της ύπαρξης α αλυσίδων αιμοσφαιρίνης στα εμβρυϊκά NRBCs κύτταρα σε μικροσκόπιο. Άλλα πρωτόκολλα μετά τον εμπλουτισμό με αντίσωμα και MACS απομόνωναν τα εμβρυϊκά NRBCs σε μικροσκόπιο με μικροχειρισμούς (microdissection) ή με σύστημα Laser (PALM microbeam laser microdissection) όπου η κοπή και μεταφορά του κυττάρου γίνονταν αυτοματοποιημένα. Ακολουθούσε και στις δύο περιπτώσεις γενετική διάγνωση του γονιδίου HBB. Στη δεύτερη από αυτές τις μελέτες περιλαμβάνονταν επιπρόσθετα η ανάλυση πολυμορφικών μικροδορυφορικών αλληλουχιών για την επιβεβαίωση της μητρικής ή εμβρυϊκής προέλευσης των NRBCs που αναλύονταν(112,113).

Στην περίπτωση του cffDNA, έχουν γίνει πολλές και διαφορετικές προσεγγίσεις για να αποκλειστεί η ύπαρξη του παθολογικού πατρικού γονιδίου HBB. Τα πιο απλά πρωτόκολλα χρησιμοποίησαν PCR πραγματικού χρόνου για τον εντοπισμό της

πατρικής μετάλλαξης codon 41/42 (-CTTT) στο γονίδιο HBB64 ή ανάλυση προϊόντος PCR με περιοριστικό ένζυμο για την HbE65. Άλλες πιο εξελιγμένες μέθοδοι περιγράφουν τη χρησιμοποίηση μεθόδων που συμπεριλαμβάνουν φασματομετρία μάζας (MS) όπως «matrix-assisted laser desorption ionization (MALDI) time-of-flight (TOF) mass spectrometry», «conventional homogeneous MassEXTEND (hME)», MS ανάλυση μετά από αλληλοειδική επέκταση μιας βάσης (SABER ή ASBER). Οι μέθοδοι αυτές εφαρμόστηκαν για να αποκλείσουν στο έμβρυο τις κοινές μεταλλάξεις που προκαλούν β μεσογειακή αναιμία στην Νοτιοανατολική Ασία ή για ζευγάρια με τις ίδιες μεταλλάξεις β μεσογειακής αναιμίας χρησιμοποιώντας πληροφοριακές πολυμορφικές νουκλεοτιδικές αλλαγές που βρίσκονται σε σύνδεση με το γονίδιο HBB (113).

Μια άλλη προσέγγιση για NIPD περιλαμβάνει εμπλουτισμό των δειγμάτων ελεύθερου εξωκυττάρου DNA διαφοροποιώντας σε μέγεθος τα μικρότερα κομμάτια του cfDNA (<200-330bp) σε σχέση με της μητρική προέλευσης αλληλουχίες DNA (>500 bp). Σε μια άλλη μελέτη επιχειρήθηκε, μετά τον εμπλουτισμό, αλληλοειδικός πολλαπλασιασμός του πατρικής προέλευσης μεταλλαγμένου αλληλομόρφου, συγχρόνως με αλληλοειδική καταστολή των μητρικής προέλευσης φυσιολογικών αλληλομόρφων χρησιμοποιώντας ένα χημικά τροποποιημένο ολογονουκλεοτίδιο (peptide-nucleic-acid, PNA). Ο ίδιος τρόπος εμπλουτισμού έχει χρησιμοποιηθεί σαν πρώτο στάδιο πριν την εφαρμογή PCR πραγματικού χρόνου και φασματοσκοπίας μάζας MALDI-TOF MS, με καλά αποτελέσματα.

Τέλος εφαρμόστηκε άλλη μια τεχνική με τη χρήση μικροσυστοιχιών «arrayed primer extension, APEX microchip assay», για 11 διαφορετικές, πατρικής προέλευσης, πολυμορφικές σημειακές αλλαγές (SNPs) στο γονίδιο HBB, σε εγκυμοσύνες ζευγαριών με την ίδια μετάλλαξη στο γονίδιο HBB. Το πατρικό εμβρυϊκό αλληλόμορφο (παθολογικό ή φυσιολογικό) εντοπίστηκε στο περιφερικό αίμα σε 6 από τις 7 εγκύους που συμμετείχαν στην έρευνα με ανάλυση συσχέτισης.

Προοπτικές στην Προγεννητική Διάγνωση

Από την εποχή που εφαρμόστηκε για πρώτη φορά ΠΔ, εδώ και περίπου τρεις δεκαετίες, έχει σημειωθεί εντυπωσιακή εξέλιξη στη βιοτεχνολογία, την τεχνολογία, τη γυναικολογία και την υποβοηθούμενη αναπαραγωγή, εξελίξεις οι οποίες έχουν υποστηρίξει την ανάπτυξη και εφαρμογή πολύ αξιόπιστων πρωτοκόλλων για γενετική

και προγεννητική διάγνωση. Η ανακάλυψη του PCR στις αρχές της δεκαετίας του 90 συνέβαλε στην ανάπτυξη νέων μεθοδολογικών προσεγγίσεων για τον χαρακτηρισμό μεταλλάξεων. Οι μέθοδοι αυτές τροποποιούνταν σύμφωνα με τις ιδιαιτερότητες και τις ανάγκες του κάθε διαγνωστικού εργαστηρίου ώστε να προσφέρουν με χαμηλό κόστος, αξιόπιστα και σε λογικό χρόνο γενετική διάγνωση σε φορείς και ΠΔ. Παρ' όλα αυτά οι μέθοδοι αυτές δεν μπορούν να καλύψουν τις απαιτήσεις ενός σύγχρονου εργαστηρίου με μεγάλο φόρτο εργασίας. Σήμερα δεν υπάρχει μια και μόνο μέθοδος η οποία να πληροί τα ιδανικά κριτήρια για τη γενετική διάγνωση, δηλαδή να είναι γρήγορη, αξιόπιστη, αυτοματοποιημένη και χαμηλού κόστους. Νέες τεχνολογίες όπως η sequencing νέας γενιάς (next generation sequencing) αναμένεται να διευκολύνει την ανάπτυξη των ιδανικών διαγνωστικών γενετικών τεχνικών πιθανόν και μέσα στα επόμενα πέντε χρόνια(118). Πολλές μελέτες έχουν ήδη γίνει στην προσπάθεια να αξιολογηθεί η sequencing νέας γενιάς για την ανάλυση περιστατικών για νοσήματα όπως είναι οι καρδιομυοπάθειες ή η προδιάθεση για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Στις μελέτες αυτές έγινε επισήμανση των περιορισμών της μεθόδου, με τα σημερινά δεδομένα, όπως η μειωμένη ακρίβεια κατά την ανάγνωση της αλληλουχίας και το αυξημένο κόστος. Εάν αντιμετωπιστούν οι περιορισμοί αυτοί θα μπορούσε να εφαρμοστεί για τον εντοπισμό των φορέων και την ΠΔ για οποιοδήποτε νόσημα(118).

Μετά από είκοσι χρόνια κλινικής εφαρμογής της ΠΓΔ έχουν αναπτυχθεί πλήθος από εξαιρετικά αξιόπιστες και ασφαλείς μεθοδολογίες γενετικής διάγνωσης σε ένα κύτταρο. Η ΠΓΔ όμως είναι μια ιδιαίτερα απαιτητική, πολυσταδιακή και ευαίσθητη διαδικασία, που χρειάζεται στενή συνεργασία πολλών διαφορετικών ειδικοτήτων. Οι συνθήκες αυτές σε συνδυασμό με την αξιοπιστία της μεθοδολογίας και τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης θα πρέπει να αποτελούν αντικείμενο συζήτησης με τα ενδιαφερόμενα ζευγάρια κατά τη διάρκεια της γενετικής συμβουλευτικής. Στην προσπάθεια να αυξηθούν τα ποσοστά επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης, εφαρμόζεται, από πολλά κέντρα παγκοσμίως, μια τακτική ελέγχου χρωμοσωμάτων, γνωστή ως «Preimplantation Genetic Screening-PGS» η οποία στοχεύει στον αποκλεισμό για εμβρυομεταφορά των ανευπλοειδικών εμβρύων(117). Ο έλεγχος αυτός γίνονταν για επιλεγμένα χρωμοσώματα με τη μέθοδο «fluorescent insitu hybridization-FISH) σε πολικά σωματίδια ή βλαστομερίδια. Πολύς λόγος έχει γίνει για το εάν τελικά η τακτική αυτή αυξάνει τις πιθανότητες επιτυχίας της εξωσωματικής γονιμοποίησης και την αύξηση των γεννήσεων. Τα τελευταία χρόνια αναπτύσσονται ραγδαία και εφαρμόζονται μέθοδοι που βασίζονται στον γενομικό συγκριτικό υβριδισμό σε μικροσυστοιχίες (Comparative Genomic Hybridization, array-CGH). Η περισσότερα

υποσχόμενη μέθοδος, από αυτές, είναι γνωστή ως “karyomapping”. Η μέθοδος αυτή εφαρμόζεται σε DNA από ένα κύτταρο το οποίο έχει πολλαπλασιαστεί ενζυμικά ολόκληρο το γονιδίωμα (Whole Genome Amplification-WGA) και στη συνέχεια αναλύεται σε μικροσυστοιχίες που ανιχνεύουν σημειακές αλλαγές (από 10.000 έως 500.000) κατά μήκος ολόκληρου του γονιδιώματος (SNP-microarrays). Με την τεχνική αυτή γίνεται ανάλυση σύνδεσης σε όλες τις γενετικές θέσεις στο γονιδίωμα (linkage analysis), παραβάλλοντας τα εμβρυικά αλληλόμορφα SNPs με αυτά των δυο γονέων με αποτέλεσμα να μπορεί έμμεσα να γίνει γενετική διάγνωση για οποιοδήποτε μονογονιδιακό νόσημα, να εντοπιστεί η γονεϊκή προέλευση του κάθε χρωμοσώματος και να δοθεί πληροφορία για την ύπαρξη ανευπλοειδιών. Παράλληλα η μέθοδος μπορεί να εντοπίσει και μικρότερα ελλείμματα/διπλασιασμούς εξ αιτίας μεταθέσεων (reciprocal and Robertsonian). Η μέθοδος αυτή υπόσχεται, στο άμεσο μέλλον, να διευκολύνει και να διευρύνει την έννοια της ΠΓΔ βελτιώνοντας συγχρόνως και την επιτυχία της εξωσωματικής γονιμοποίησης. Βασικός περιορισμός της μεθόδου αποτελούν το υψηλό κόστος του εξοπλισμού που απαιτείται και η ανάγκη για περεταίρω αξιολόγηση των αποτελεσμάτων(112,115-117).

Παρά την πρόοδο που έχει σημειωθεί στον χώρο της NIPD, παραμένουν πολλά τεχνικά προβλήματα που αναζητούν λύση πριν αυτή η προσέγγιση αποτελέσει εναλλακτική μέθοδο ΠΔ για αυτοσωματικά υπολειπόμενα μονογονιδιακά νοσήματα όπως οι αιμοσφαιρινοπάθειες. Αν και σημειώνεται καθημερινά πρόοδος στην βελτίωση των μεθοδολογιών για αύξηση της αξιοπιστίας της γενετικής διάγνωσης των πατρικής προέλευσης αλληλομόρφων, το μητρικής προέλευσης αλληλόμορφο δεν είναι δυνατό να ελεγχθεί με συμβατική μεθοδολογία. Η λύση στο πρόβλημα αυτό είναι δυνατό να προκύψει από μεθόδους που χρησιμοποιούν νέες τεχνολογίες όπως η ψηφιακή PCR (digital-PCR) και η νέας γενιάς sequencing (next-generation sequencing). Οι δυο αυτές μέθοδοι εμφανίζουν τεράστια αναλυτική δυνατότητα και υποστηρίζουν την πιθανότητα να επιτευχθεί ολοκληρωμένη γενετική διάγνωση στο μητρικό cfDNA για τα μονογονιδιακά νοσήματα, περιλαμβάνοντας τον έλεγχο και των δύο εμβρυϊκών αλληλομόρφων. Η εφαρμογή των μεθόδων αυτών χρειάζεται βελτιστοποίηση και είναι απαγορευτική, σήμερα, εξ’ αιτίας του υψηλού κόστους των αντιδραστηρίων και του εξοπλισμού που απαιτούν. Αναμφισβήτητα όμως αφήνουν το περιθώριο να ελπίζουμε ότι μπορεί η NIPD να γίνει πραγματικότητα για όλες τις εγκυμοσύνες και για όλα τα νοσήματα, ανεξάρτητα από το είδος και τον αριθμό των μεταλλάξεων που πρέπει να ελεγχθούν.

Οι μεθοδολογίες που εφαρμόζονται σήμερα στην ΠΔ, ΠΓΔ και NIPD έχουν η κάθε μια τα δικά της πλεονεκτήματα και μειονεκτήματά. Αναμένεται ότι στα επόμενα πέντε χρόνια θα γίνουμε μάρτυρες ραγδαίων τεχνολογικών εξελίξεων οι οποίες δεν θα βελτιώσουν απλά την ΠΔ αλλά θα τροποποιήσουν όλη τη στρατηγική αντιμετώπισης της ΠΔ για τα κληρονομικά νοσήματα και όχι μόνο. Περιμένει κανείς τη διεύρυνση των πληροφοριών που θα δίνονται κατά την ΠΔ, οι οποίες δεν θα περιορίζονται στο νόσημα το οποίο κινδυνεύει να μεταβιβαστεί στο έμβρυο, αλλά θα αφορούν την γενικότερη κατάσταση και υγεία του ανθρώπου που πρόκειται να γεννηθεί. Αυτό θα προσφέρει στα ζευγάρια μεγαλύτερη ασφάλεια στην προσπάθειά τους να δημιουργήσουν οικογένεια.

5. ΚΥΗΣΗ ΣΤΗ Β - ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η περιορισμένη διάρκεια ζωής και ο υπογοναδισμός ευθύνονται για τον μικρό αριθμό κύσεων που έχουν αναφερθεί μέχρι σήμερα σε ασθενείς με ομόζυγη β-ΜΑ. Η πρόοδος που έχει σημειωθεί στην πρωτοβάθμια φροντίδα της μείζονος β-θαλασσαιμίας και η σύγχρονη θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών (συχνές μεταγγίσεις και συστηματική αποσιδήρωση), βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση και την επιβίωση τους. Ταυτόχρονα, και η ποιότητα ζωής των πασχόντων έχει βελτιωθεί σημαντικά και η προσδοκία δημιουργίας οικογένειας είναι συνεπώς μία σημαντική πηγή έμπνευσης για πολλούς. Έτσι καθώς αυξάνονται οι ασθενείς που ενηλικιώνονται όλο και περισσότερες γυναίκες με μείζονα β-θαλασσαιμία θα ξεκινήσουν μία κύηση και θα δέχονται την περιγεννητική φροντίδα των ειδικών μαιευτικών κέντρων. Επομένως, είναι απαραίτητη η γνώση των παραγόντων κινδύνου κατά την κύηση γυναικών με ομόζυγη β-ΜΑ, ώστε να εξασφαλίζεται η κατάλληλη αντιμετώπιση και παρακολούθηση τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου(62).

Η πρώτη αναφορά επιτυχούς κύησης σε γυναίκα με μείζονα β-θαλασσαιμία έγινε το 1969 από τους Walker και Whelton. Τα τελευταία χρόνια καταγράφεται προοδευτικά αυξανόμενος αριθμός κύσεων με επιτυχή έκβαση (Sanova-Ventura and Bonello 1994, Tambakoudis et al 1997, Daskalakis et al 1998, Aessopos et al 1999, Rappaport et al 2004).

Στον παρακάτω πίνακα συνοψίζεται η ελληνική εμπειρία σε 37 κήσεις 33 γυναικών με ομόζυγη β- Μεσογειακή αναιμία (Tampakoudis et al 1997, Aessopos et al 1999, Daskalakis et al 1998)

	Γυναίκες	Κήσεις	Τρόπος τοκετού	Έκβαση
<i>Tampakoudis et al Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol 1997</i>	5	5	4 καισαρική 1 φυσιολογικός τοκετός	5 υγιή νεογνά
<i>Aessopos et al Am J Obstet Gynecol 1999</i>	19	23	καισαρική	21 υγιή νεογνά 1 διακοπή 1 αυτόματη αποβολή
<i>Daskalakis et al Br J Obstet Gynecol 1998</i>	9	9	καισαρική	7 υγιή νεογνά 1 διακοπή 1 αυτόματη αποβολή

Αρκετές πάσχουσες, που έχουν υποβληθεί σε καλή αποσιδήρωση και μεταγγίσεις και με φυσιολογική έναρξη της εφηβείας, μπορούν να συλλάβουν αυτόματα.

Η πλειονότητα, όμως, των πασχόντων πάσχει από υπογονιμότητα λόγω του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού από την συνακόλουθη των μεταγγίσεων αιμοσιδήρωση και χρειάζεται να καταφύγουν σε Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής (ART). Τα ίδια ισχύουν και για ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία, με μικρές διαφορές(8,61,62).

Η υπογονιμότητα είναι η πιο συχνή ενδοκρινολογική επιπλοκή της θαλασσαιμίας. Η κύρια αιτιολογία του υπογοναδισμού στη β-μεσογειακή αναιμία φαίνεται να είναι η εναπόθεση σιδήρου στα γοναδοτρόφα κύτταρα της υπόφυσης ή/και στον υποθάλαμο, με αποτέλεσμα χαμηλές τιμές γοναδοτροπινών (FSH, LH), δηλαδή πρόκειται για

υπογοναδοτροφικό υπογοναδισμό(60). Η επίπτωση του υπογοναδισμού και στα δύο φύλα κυμαίνεται έως και πάνω από 50% με ελαφρά υπεροχή στα αγόρια(60). Μελέτη της ενδοκρινικής λειτουργίας στις θαλασσαιμικές γυναίκες έδειξαν ότι η μεν πρωτοπαθής αμηνόρροια μπορεί να οφείλεται σε βλάβη της υπόφυσης, των ωοθηκών ή σε συνδυασμό αυτών η δε δευτεροπαθής σε βλάβη του υποθαλάμου, της υπόφυσης και ενίοτε των ωοθηκών λόγω της υπερφόρτωσης με σίδηρο. Κλασική θεραπεία αποτελεί η χρήση HMG (Human Menopausal Gonadotrophin), HCG (Human Chorionic Gonadotrophin) και ανασυνδυασμένων γοναδοτροπινών (rFSH και προσφάτως rLH). Οι ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία είναι πιθανώς γόνιμοι, με ακέραιο υποφυσιακόγοναδικό άξονα(59,60).

Στις θαλασσαιμικές έγκυες γυναίκες ο συνδυασμός σοβαρής αναιμίας, χρόνιας υποξίας και αιμοσιδήρωσης του μυοκαρδίου οδηγεί συνήθως σε καρδιακές αρρυθμίες και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον η καρδιακή λειτουργία επιβαρύνεται από τις αιμοδυναμικές αλλαγές της κύησης (αύξηση της καρδιακής παροχής λόγω αύξησης της καρδιακής συχνότητας και του όγκου παλμού), ενώ η αναιμία και η υποξία ευθύνονται για την καθυστέρηση της εμβρυικής ανάπτυξης και τον αυξημένο κίνδυνο για πρόωρο τοκετό(33,41).

Κάθε ασθενής θα πρέπει να αξιολογείται σχετικά με την καταλληλότητα της για κύηση με άξονα το καλύτερο δυνατό αποτέλεσμα για τη μητέρα και το έμβryo. Υπάρχουν τουλάχιστον 3 σημαντικοί παράγοντες που θα πρέπει να ληφθούν σοβαρά υπόψη πριν ενθαρρυνθούν γυναίκες με μείζονα θαλασσαιμία για κύηση: η καρδιακή επιβάρυνση, η ηπατική δυσλειτουργία και η κάθετη μετάδοση ιών.

1. Ο πιο σημαντικός παράγοντας είναι η καρδιακή λειτουργία γιατί οι καρδιακές επιπλοκές παραμένουν η βασική αιτία θανάτου σε μεταγγισοεξαρτώμενους ή μη ασθενείς. Το καρδιακό φορτίο αυξάνεται κατά την κύηση κατά ποσοστό τουλάχιστον 25-30% λόγω του αυξημένου καρδιακού παλμού και του όγκου καρδιακού παλμού. Αυτό μαζί με το φορτίο σιδήρου αποτελούν ένα πραγματικό κίνδυνο για πρόωμο θάνατο από καρδιακή ανεπάρκεια. Συνεπώς, είναι συνετό όλοι οι πάσχοντες με μείζονα θαλασσαιμία να υποβάλλονται σε καρδιακή αξιολόγηση με ηχοκαρδιογράφημα, με ΗΚΓ σε κατάσταση ηρεμίας και σε κατάσταση άσκησης, και με 24ωρη καταγραφή καρδιακού ρυθμού για να ελεγχθεί αν υπάρχουν αρρυθμίες. Εάν αποδειχτεί δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας σε πάσχουσες υπό καταστάσεις στρες ή επί υπάρξεων σημαντικών αρρυθμιών, τότε θα πρέπει να συνιστάται ιδιαίτερα στις γυναίκες να μην

προγραμματίζουν εγκυμοσύνη. Οι περισσότερες από τις μη επεμβατικές καρδιακές εξετάσεις είναι σχετικά μη ευαίσθητες στον εντοπισμό του πρόωρου καρδιακού φορτίου. Σύμφωνα με τις τελευταίες δημοσιεύσεις, η εφαρμογή της MRI καρδιάς (CMR) στην αξιολόγηση των ασθενών αυτών αποτελεί τη μέθοδο εκλογής για την αξιολόγηση της εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο και έχει κυριολεκτικά αλλάξει τη θεραπευτική μας προσέγγιση. Η CMR πλεονεκτεί της ηχοκαρδιογραφίας, διότι δίνει πρώιμες πληροφορίες για την εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο, πολύ πριν ο ασθενής παρουσιάσει βλάβες ανιχνεύσιμες ηχοκαρδιογραφικά. Με την αξιολόγηση της παραμέτρου T2* στο μυοκάρδιο, μπορούμε να εφαρμόσουμε στοχευμένη θεραπεία αποσιδήρωσης(34,41).

2. Η ηπατική λειτουργία θα πρέπει να αξιολογείται από τις βιοχημικές εξετάσεις και η κατάσταση υπερφόρτωσης σιδήρου μέσω MRI και ηπατικής βιοψίας. Ηπατική βιοψία μπορεί να προσφέρει επίσης πληροφορίες για την ίνωση και την κίρρωση(88,119).
3. Όλοι οι πάσχοντες θα πρέπει να ελέγχονται για HIV, ηπατίτιδα Β, ηπατίτιδα C και CMV καθώς επίσης και έλεγχος του εμβολιασμού για ερυθρά. Αν η ασθενής είναι θετική σε HIV και επιθυμεί να δημιουργήσει οικογένεια, θα πρέπει να της γίνουν ειδικές συστάσεις, μεταξύ των οποίων είναι η χρήση κατάλληλων αντι-ικών παραγόντων, η καισαρική τομή και η αποφυγή θηλασμού, με σκοπό να μειωθεί ο κίνδυνος κάθετης μετάδοσης σε <5% (RCOG Guidelines, 2004). Όσον αφορά τις ασθενείς που είναι θετικές στην ηπατίτιδα C, θα πρέπει να χορηγηθεί αγωγή αντι-ικών παραγόντων για να επιτευχθεί αρνητικό φορτίο RNA ηπατίτιδας C(49).

Πριν ξεκινήσει η εγκυμοσύνη, είναι επίσης σημαντικό να εξασφαλιστεί η κατάσταση των οστών με ακτινογραφίες της σπονδυλικής στήλης και μέτρηση DEXA στο ισχίο και τη σπονδυλική στήλη καθώς και η αντιμετώπιση της οστεοπόρωσης/ οστεοπενίας με την κατάλληλη θεραπεία(73). Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για διαβήτη, καθώς και για τη λειτουργία του θυρεοειδούς. Επίσης πρέπει να ελέγχεται και η πιθανή αλλοανοσοποίηση της μητέρας και η ομάδα αίματος - Rhesus του πατέρα. Ο πατέρας οπωσδήποτε θα πρέπει να ελεγχθεί για γόνο αιμοσφαιρινοπάθειας και να δοθεί η ανάλογη γενετική συμβουλή. Ο έλεγχος θρομβοφιλίας έχει ειδική ένδειξη (σε ασθενείς με ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία, σε ασθενείς που έχουν υποστεί σπληνεκτομή και σε ασθενείς που δεν μεταγγίζονται σωστά). Τέλος απαιτείται έλεγχος της κατάστασης του σπληνός.

Είναι μία καλή ευκαιρία για ανασκόπηση των φαρμάκων και να δοθούν συμβουλές σε πάσχοντες σχετικά με τη διατροφή, το κάπνισμα, τη χρήση οινοπνεύματος και την έναρξη συμπληρωμάτων φυλλικού οξέος, ασβεστίου και βιταμίνης D(29).

Η εγκυμοσύνη στις πάσχουσες από β-MA δεν είναι κάτι σπάνιο, ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια. Για εκείνες τις περιπτώσεις που δεν μπορεί να επιτευχθεί αυτόματη σύλληψη (κορίτσια με πρωτοπαθή ή δευτεροπαθή αμηνόρροια) άλλες μέθοδοι όπως σπερματέγχυση ή IVF έχουν εξίσου καλά αποτελέσματα με την προϋπόθεση βέβαια ότι όλες οι υποψήφιες μητέρες πληρούν τα κριτήρια να φέρουν εις πέρας μια εγκυμοσύνη.

Η συστηματική αποσιδήρωση και τα χαμηλά επίπεδα φεριττίνης πριν την εγκυμοσύνη αποτελούν αναγκαία προϋπόθεση για την ομαλή πρόοδο και έκβαση του τοκετού.

Οι θαλασσαιμικές ασθενείς που ενδιαφέρονται να τεκνοποιήσουν πρέπει να έχουν την ενημέρωση και την καθοδήγηση τόσο από τον αιματολόγο τους όσο και από μια ομάδα γιατρών που ασχολούνται με προβλήματα που προκύπτουν από τη νόσο ή σχετίζονται με αυτή.

Η ενημέρωση αυτή πρέπει να ξεκινά πριν ακόμα συμβεί η σύλληψη και να γνωρίζουν οι μελλοντικοί γονείς όλα τα θέματα που αφορούν τόσο την υγεία της μητέρας όσο και την υγεία του νεογνού.

Είναι σημαντικό να υπολογίζουμε ότι το φυσιολογικό stress που συνοδεύει κάθε εγκυμοσύνη, σε μια γυναίκα με μεσογειακή, μπορεί να επιδεινώσει τα συμπτώματα της νόσου, συγκριτικά με μια απολύτως υγιή μέλλουσα μητέρα. Η καρδιά, το ήπαρ και το ενδοκρινικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευπαθή σε μια έγκυο γυναίκα με θαλασσαιμία. Η εκτίμηση αυτών των συστημάτων τόσο πριν όσο και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι πολύ σημαντική. Εννοείται πως είναι αναγκαία η συνεχής παρακολούθηση από αιματολόγο τόσο για τη ρύθμιση των μεταγγίσεων (αυξάνονται οι απαιτήσεις κατά την κύηση) όσο και για τη χορήγηση και τη δοσολογία αποσιδήρωσης όσο και όταν χρειάζεται. Την κύρια ευθύνη βέβαια, φέρει ο εξειδικευμένος γυναικολόγος που θα παρακολουθεί τόσο τη μητέρα όσο και το νεογνό.

Οι αυξημένες ανάγκες σε μεταγγίσεις κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να αυξάνουν την ανάγκη για αποσιδήρωση. Ωστόσο, η ασφάλεια της δεσφεριοξαμίνης (Desferal) κατά τη διάρκεια της κύησης, δεν έχει αποδειχθεί. Μερικοί υποστηρίζουν ότι η εγκυμοσύνη από μόνη της αποτελεί έναν αποδεσμευτή σιδήρου, μέσω της πρόσληψης του ελεύθερου σιδήρου από το αναπτυσσόμενο έμβρυο. Έχουν περιγραφεί περιπτώσεις συνέχισης του Desferal κατά την διάρκεια της κύησης, είτε γιατί η ασθενής δεν γνώριζε ότι ήταν

έγκυος (στο 1^ο τρίμηνο) είτε κυρίως στο τελευταίο τρίμηνο αν ο γιατρός έκρινε ότι η επιβάρυνση της εγκύου με σίδηρο ήταν πολύ μεγάλη και προφανώς επικίνδυνη. Σε όλες αυτές-τις λίγες-περιπτώσεις δεν αναφέρθηκαν επιπλοκές από τη δεσφεριοξαμίνη τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Παρόλα αυτά, επίσημα συνιστάται η διακοπή κάθε μορφής αποσιδήρωσης πριν από την εγκυμοσύνη και από κει και πέρα κάθε περίπτωση εξατομικεύεται(82,87).

Άτομα με β-MA, παρουσιάζουν αυξημένη επίπτωση ινσουλινο-εξαρτώμενου σακχαρώδη διαβήτη σαν αποτέλεσμα υπερφόρτωσης σιδήρου. Το stress της εγκυμοσύνης μπορεί να επιδεινώσει αυτή την κατάσταση και να καταστεί επιζήμιο για την υγεία της μητέρας και την ανάπτυξη του εμβρύου. Είναι σημαντικό να σταθεροποιηθεί ο διαβήτης πριν μείνει έγκυος η ασθενής και να ακολουθεί τη σωστή θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Συνιστάται δοκιμασία ανοχής γλυκόζης 75gr κατά την 24^η - 28^η εβδομάδα κύησης με όρια: νήστις $\leq 92\text{mg/dl}$, 1^η ώρα μετά τη λήψη $\leq 180\text{mg/dl}$, 2^η ώρα μετά τη λήψη $\leq 153\text{mg/dl}$ (54,57).

Η θυρεοειδική λειτουργία επίσης μπορεί να επηρεαστεί στις γυναίκες με θαλασσαιμία, επίσης λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου. Αυτό αντιμετωπίζεται είτε με έναρξη αγωγής ή στην περίπτωση που η ασθενής ήδη λαμβάνει, το πιθανότερο να χρειαστεί αναπροσαρμογή της δόσης(54).

6. ΔΙΑΧΕΙΡΙΣΗ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ ΣΤΗ β – ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η β – θαλασσαιμία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο τόσο για την μητέρα όσο και για το έμβρυο/νεογνό. Συγκεκριμένα , εγείρονται τα προβλήματα της μυοκαρδιοπάθειας της μητέρας λόγω υπερφόρτωσης με σίδηρο και του αυξημένου κινδύνου FGR (Fetal Growth Restriction) του εμβρύου. Επιπλέον, 9 μήνες με ελάχιστη ή καθόλου θεραπεία αποσιδήρωσης μπορεί να επιφέρουν νέα ενδοκρινολογικά προβλήματα όπως Σακχαρώδη Διαβήτη, υποθυρεοειδισμό και υποπαραθυρεοειδισμό λόγω του συσσωρευμένου σιδήρου(81).

ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

- Σε κάθε επίσκεψη στο τμήμα μεσογειακής αναιμίας θα πρέπει να συζητείται και να καταγράφεται η πρόθεση τεκνοποίησης, όπου θα πρέπει να περιλαμβάνεται screening για ζημιά σε όργανα στόχους , και βέλτιστη αντιμετώπιση των επιπλοκών πριν την έναρξη της κύησης.
- Κάθε κέντρο Μεσογειακής αναιμίας θα πρέπει να έχει κατευθυντήριες οδηγίες για την αντιμετώπιση γυναικών με μεσογειακή αναιμία κατά την κύηση.
- Οι γυναίκες θα πρέπει να ενθαρρύνονται να χρησιμοποιούν αντισύλληψη σε περίπτωση μη επιθυμίας εγκυμοσύνης, παρά τη μείωση της γονιμότητας που σχετίζεται με την θαλασσαιμία.
- Επιθετική αποσιδήρωση σε αυτό το στάδιο μπορεί να μειώσει το εναπομείναν υπόλειμμα σιδήρου και να μειώσει τη ζημιά στα όργανα στόχους.
- Ο Σακχαρώδης Διαβήτης αποτελεί κοινό εύρημα σε γυναίκες με μεσογειακή αναιμία. Γυναίκες με ΣΔ θα πρέπει να παρακολουθούνται από διαβητολόγο, ενώ ο καλός γλυκαιμικός έλεγχος είναι απαραίτητος προ της σύλληψης.
- Η θυρεοειδική λειτουργία θα πρέπει να καθοριστεί και η ασθενής θα πρέπει να είναι ευθυρεοειδική πριν την επίτευξη κύησης.
- Όλες οι γυναίκες θα πρέπει να παρακολουθούνται από καρδιολόγο με εξειδίκευση στη Μεσογειακή Αναιμία. Θα πρέπει επίσης να διενεργείται υπέρηχος καρδιάς, ΗΚΓ και MRI καρδιάς με T2 ακολουθία.
- Οι ασθενείς θα πρέπει να ελέγχονται για ηπατική υπερφόρτωση λόγω σιδήρου με υπέρηχο και MRI με T2 ακολουθία. Ιδανικά θα πρέπει τα επίπεδα σιδήρου να είναι ≤ 7mg/g.

- Όλες οι γυναίκες θα πρέπει να εξετάζονται για προ υπάρχουσα οστεοπόρωση με μέτρηση οστικής πυκνότητας, και τα επίπεδα βιταμίνης D θα πρέπει να αποκαθίστανται φαρμακογενώς εάν είναι απαραίτητο.
- Ο καθορισμός της ομάδας αίματος καθώς και μέτρηση τίτλου αντισωμάτων θα πρέπει να λαμβάνει χώρα, καθώς παρατηρείται ισοανοσοποίηση σε ποσοστό 16,5% των ασθενών με Μεσογειακή Αναιμία.
- Η δεσφεριπρόνη θα πρέπει ιδανικά να διακόπτεται 3 μήνες προ της επίτευξης εγκυμοσύνης.
- Η εξωσωματική γονιμοποίηση με προεμφυτευτική διάγνωση (PGD) θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν σε γονείς που πάσχουν από θαλασσαιμίες, ούτως ώστε να αποφευχθεί η γέννηση εμβρύου πάσχον από ομόζυγο θαλασσαιμία.
- Λήψη φυλλικού οξέος 5mg την ημέρα θα πρέπει να ξεκινήσει 3 μήνες πριν την σύλληψη, ώστε να αποφευχθούν εμβρυικές βλάβες του νευρικού σωλήνα.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ

- Οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία θα πρέπει να παρακολουθούνται μηνιαίως μέχρι την ηλικία κύησης των 28 εβδομάδων, ανά 2 εβδομάδες έως την 36^η εβδομάδα της κύησης και εβδομαδιαίως έως τον τοκετό.
- Οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και ΣΔ θα πρέπει να μετρούν μηνιαίως τα επίπεδα σακχάρου ορού.
- Όλες οι ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία θα πρέπει να εξετάζονται από καρδιολόγο στην ηλικία κύησης των 28 εβδομάδων.
- Η θυρεοειδική λειτουργία θα πρέπει να ελέγχεται σε ασθενείς με υποθυρεοειδισμό.
- Εκτός από τον αρχικό υπερηχογραφικό έλεγχο 7-9 εβδομάδων κύησης (early scan), τον υπερηχογραφικό έλεγχο α' τρίμηνου (αυχενική διαφάνεια και rarp-A) και τον υπέρηχο β' επιπέδου (anomaly scan), θα πρέπει να τελείται και υπέρηχος βιοφυσικού προφίλ (υπέρηχος ανάπτυξης και Doppler εμβρυοπλακουντιακής μονάδας) κάθε 4 εβδομάδες από τις 24 εβδομάδες κύησης.
- Όλες οι ασθενείς με μείζονα μεσογειακή αναιμία θα πρέπει να μεταγγίζονται τακτικά στοχεύοντας σε επίπεδα αιμοσφαιρίνης $\geq 10\text{mg/dl}$.
- Οι ασθενείς με θαλασσαιμία που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή ή έχουν αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 600.000 θα πρέπει να λαμβάνουν δόση ασπιρίνης 80mg/day.

- Οι ασθενείς με θαλασσαιμία που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή και έχουν αριθμό αιμοπεταλίων ≥ 600.000 θα πρέπει να λαμβάνουν θρομβοπροφύλαξη με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη καθώς και ασπιρίνη σε δόση 80mg/day.
- Η θεραπεία αποσιδήρωσης είναι ιδιαίτερα περίπλοκη κατά την εγκυμοσύνη και θα πρέπει να εξατομικεύεται ανάλογα με τις ανάγκες της ασθενούς. Γενικά, οι ασθενείς με σημαντικό καρδιακό κίνδυνο ή σημαντική ηπατική υπερφόρτωση θα πρέπει να ξεκινήσουν χαμηλή δόση υποδόριας χορήγησης δεσφεριοξαμίνης (20mg/kg/day) για τουλάχιστον 4-5 ημέρες ανά εβδομάδα μετά τις 24 εβδομάδες κύησης.
- Ο εμβολιασμός με το εμβόλιο έναντι της ηπατίτιδας Β συνίσταται να λαμβάνει χώρα σε HBsAg (-) ασθενείς που πρόκειται να μεταγγιστούν ή μεταγγίζονται ήδη.
- Όσες ασθενείς έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή θα πρέπει να λαμβάνουν χημειοπροφύλαξη με πενικιλίνη.
- Όσες ασθενείς έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή θα πρέπει να εμβολιαστούν έναντι του πνευμονιόκοκκου και του Haemophilus influenzae.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

- Ο τοκετός θα πρέπει να λαμβάνει χώρα σύμφωνα με τις εθνικές κατευθυντήριες οδηγίες.
- Ο γυναικολόγος, η μαία, ο αναισθησιολόγος και ο αιματολόγος θα πρέπει να ενημερώνονται τη στιγμή εισαγωγής της ασθενούς στην αίθουσα τοκετών.
- Οι ασθενείς με μείζονα μεσογειακή αναιμία θα πρέπει να λαμβάνουν ενδοφλεβίως 2gr δεσφεριοξαμίνης σε 24 ώρες για όσο διαρκεί ο τοκετός.
- Συνεχής καταγραφή NST είναι απαραίτητη.
- Η μεσογειακή αναιμία δεν είναι αιτία καισαρικής τομής.

Εάν η κύηση δεν έχει επιπλοκές, αναμένεται φυσιολογικός τοκετός. Αλλά, σύμφωνα με την εμπειρία των συγγραφέων, στο 80% των γυναικών με θαλασσαιμία θα χρειαστεί καισαρική τομή (CS) λόγω της υψηλότερης συχνότητας εμβρυοπυελικής δυσαναλογίας, η οποία οφείλεται κυρίως στο βραχύ μέγεθος και την σκελετική παραμόρφωση σε αυτή την ομάδα πασχόντων σε συνδυασμό με την κανονική εμβρυϊκή ανάπτυξη. Είναι επιθυμητή η χρήση επισκληρίδιας αναισθησίας για την καισαρική τομή, όπου αυτό είναι εφικτό, για να αποτραπεί οι επιπλοκές από μια δύσκολη διασωλήνωση που συνδέεται με τη γενική αναισθησία λόγω της σοβαρής γναθοπροσωπικής παραμόρφωσης σε θαλασσαιμικούς ασθενείς. Παρόλο που οι περισσότερες σκελετικές παραμορφώσεις αποτρέπονται σε μεγάλο βαθμό από την

- τακτική μετάγγιση, οι ανωμαλίες στη σπονδυλική στήλη που σχετίζονται με τη μείζονα θαλασσαιμία έχουν συσχέτιση με την τοπική αναισθησία. Η οστεοπόρωση και η σκολίωση είναι συχνές στη μείζονα θαλασσαιμία, παρά την αγωγή μετάγγισης. Οι πάσχοντες με οστεοπόρωση συνήθως έχουν σπονδυλικά σώματα με μειωμένο ύψος και η τμηματική θέση του κώνου μπορεί να είναι χαμηλότερα από την προβλεπόμενη. Συνεπώς είναι σημαντικό να διορθωθεί η οστεοπόρωση πριν τον τοκετό με ορμονική υποκατάσταση , όπου χρειαστεί, για να αυξηθεί η οστική πυκνότητα ούτως ώστε να γίνει εφικτή η ραχιαία αναισθησία στις καισαρικές τομές. Καθόσον η κύηση και ο τοκετός συνοδεύονται από αιμοδυναμικές διαταραχές οι οποίες μπορεί να επιβαρύνουν μια ήδη διαταραγμένη καρδιακή λειτουργία των θαλασσαιμικών γυναικών, προτιμάται συνήθως ο τοκετός με καισαρική τομή.
- Η ενεργής συμμετοχή κατά το τρίτο στάδιο του τοκετού είναι απαραίτητη ώστε να ελαχιστοποιηθεί η πιθανότητα απώλειας αίματος.

ΕΛΕΓΧΟΣ ΜΕΤΑ ΤΟΝ ΤΟΚΕΤΟ

- Οι γυναίκες με μεσογειακή αναιμία θεωρούνται ασθενείς υψηλού κίνδυνου για εν τω βάθει φλεβοθρόμβωση. Θα πρέπει να λαμβάνουν ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους καθ' όλη την παραμονή τους στο νοσοκομείο και για 7 ημέρες μετά την έξοδο σε περίπτωση φυσιολογικού τοκετού ή 6 εβδομάδες σε περίπτωση καισαρικής τομής.
- Ο μητρικός θηλασμός είναι ασφαλής και θα πρέπει να ενθαρρύνεται.

Με την προϋπόθεση στενής συνεργασίας της ομάδας Καρδιολόγου, Ενδοκρινολόγου, Ηπατολόγου, Αιματολόγου και με βασικό συντονιστή το Θεράποντα Μαιευτήρα, η κύηση είναι εφικτή και μπορεί να εξελιχθεί ομαλά και με ασφάλεια για τη θαλασσαιμική μητέρα και το παιδί της (81,120).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

7.ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

7.1.Σκοπός της έρευνας

Δεδομένου ότι οι μελέτες στη βιβλιογραφία σχετικά με επιδημιολογικά στοιχεία των κήσεων γυναικών με μεσογειακή αναιμία είναι περιορισμένες και περιορίζονται συνήθως σε μεμονωμένες αναφορές περιστατικών (case report) χωρίς την ύπαρξη καταγεγραμμένων χαρακτηριστικών αυτών, η παρούσα διδακτορική διατριβή έχει σκοπό να καταγράψει και διερευνήσει κήσεις θαλασσαιμικών γυναικών,την έκβαση αυτών αναφορικά με τη μητέρα και το νεογνό καθώς και των παραμέτρων που ενδέχεται να επηρεάζουν τη κήση και τον τοκετό.

Πρόκειται για μία επιδημιολογική αναδρομική μελέτη και είναι η πρώτη συστηματική προσπάθεια καταγραφής των κήσεων στη β-Μεσογειακή Αναιμία στην Ελλάδα.

7.2.Ερευνητικοί στόχοι

Όπως είναι φανερό από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση , δεν υπάρχουν μέχρι τώρα συγκεντρωτικά στοιχεία για την κήση των μεταγγισιοεξαρτώμενων θαλασσαιμικών γυναικών στην Ελλάδα.

Οι κυριότεροι ερευνητικοί στόχοι που θα διερευνηθούν είναι :

- Ο αριθμός των κήσεων από γυναίκες με μεσογειακή αναιμία
- το ποσοστό κήσεων με επιτυχή έκβαση
- δημογραφικοί και νοσολογικοί παράγοντες που συσχετίζονται με την κήση και την έκβασή της
- οι επιπλοκές κατά την διάρκεια της κήσης
- η θεραπεία προκειμένου να καταγραφεί η συνήθης κλινική πρακτική στην πορεία αυτών των κήσεων.

8. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

8.1. Πληθυσμός της μελέτης

Στην παρούσα μελέτη θα αναζητηθούν στοιχεία από τους ιατρικούς φακέλους των κέντρων και μονάδων μεσογειακής αναιμίας μεγάλων αστικών κέντρων και της περιφέρειας για το χρονικό διάστημα 2001-2018.

8.2. Μέθοδος

Για τις ανάγκες της μελέτης δημιουργήθηκε κατάλληλη φόρμα ερωτηματολογίων η οποία είναι ανώνυμη, προκειμένου να καταγραφούν οι σχετικές πληροφορίες για την πορεία και την έκβαση της κύησης των γυναικών με μεσογειακή αναιμία.

Πιο συγκεκριμένα στα ερωτηματολόγια περιλαμβάνονται:

- δημογραφικά στοιχεία (ηλικία, εθνικότητα, εκπαιδευτικό επίπεδο, τόπος κατοικίας),
- ιστορικό (τύπος αναιμίας (ομόζυγος ή ενδιάμεσος), τρόπος σύλληψης (αυτόματη ή υποβοηθούμενη αναπαραγωγή), μαιευτικό ιστορικό (προηγούμενες κυήσεις, αποβολές), γυναικολογικό ιστορικό,
- θεραπευτική αντιμετώπιση β-θαλασσαιμίας πριν την κύηση (συχνότητα μεταγγίσεων, αγωγή αποσιδήρωσης, αιμοσιδήρωση μυοκαρδίου και ήπατος, ενδοκρινολογικές διαταραχές),
- περιγεννητικοί παράγοντες (θεραπεία κατά την κύηση, επιπλοκές στην κύηση (π.χ. αιμορραγία, υπέρταση), φαρμακευτική αγωγή, χρόνος τοκετού-πρώρος τοκετός, τρόπος τοκετού, περιγεννητική έκβαση, βάρος και φύλο νεογνού) οι οποίοι καταγράφονται από τα ιατρικά αρχεία.

8.3. Ηθική και δεοντολογία

Για την πραγματοποίηση της μελέτης ελήφθη η άδεια του Επιστημονικού Συμβουλίου των νοσηλευτικών Μονάδων όπου ανήκουν τα κέντρα - μονάδες Μεσογειακής Αναιμίας. Οι φόρμες καταγραφής ήταν ανώνυμες.

8.4. Στατιστική ανάλυση

Για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν οι απόλυτες και σχετικές συχνότητες, 95% διαστήματα εμπιστοσύνης καθώς και γραφήματα συχνοτήτων. Για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές, οι τυπικές αποκλίσεις, οι διάμεσες τιμές, τα ενδοτεταρτημοριακά εύρη (25^ο -75^ο εκατοστιαία σημεία), καθώς και οι μέγιστες και ελάχιστες τιμές. Περαιτέρω περιγραφή των ποσοτικών μετρήσεων έγιναν με ιστογράμματα και θηκογραφήματα.

Περιγράφηκαν και συγκρίθηκαν τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης κύησης ανάλογα με δημογραφικούς και κλινικούς παράγοντες. Για τη σύγκριση των αναλογιών χρησιμοποιήθηκαν το Pearson's chi-square και το Fisher's exact tests. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney, αναλόγως του αν τα δεδομένα ακολουθούν προσεγγιστικά την κανονική κατανομή. Για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών χρησιμοποιήθηκε το Kolmogorov - Smirnov test.

Για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την επιτυχή έκβαση της κύησης, τον πρόωρο τοκετό και την εισαγωγή του νεογνού στη μονάδα έγιναν αναλύσεις λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis) με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ).

Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Η ανάλυση έγινε με το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

9. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

9.1. Δημογραφικά στοιχεία

Για την επίτευξη των στόχων της μελέτης μελετήθηκαν 335 μεταγγιζόμενες θαλασσαιμικές γυναίκες. Οι φάκελοι συλλέχθηκαν από 12 Μονάδες Μεσογειακής Αναιμίας (Μ.Μ.Α.) μεγάλων αστικών κέντρων (Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής Πανεπιστημίου Αθηνών - Νοσοκομείο Παίδων «η Αγία Σοφία», Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας ΕΣΥ - Νοσοκομείο Παίδων «η Αγία Σοφία», Μονάδα Νοσηλείας Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Νίκαιας Πειραιά «ο Άγιος Παντελεήμων», Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ.Γεννηματάς», Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ιπποκράτειο», Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «ΑΧΕΠΑ», Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Αλεξανδρούπολης, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Ηρακλείου «Βενιζέλειο» και 12 Μ.Μ.Α. από πόλεις της περιφέρειας (Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Καλαμάτας, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Κέρκυρας, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Κορίνθου, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Μυτιλήνης «Βοστάνειο», Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Καρδίτσας, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Βόλου, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Τρικάλων, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Χανίων, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Ρόδου, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Αγρινίου, Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Ξάνθης και Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας - Γενικό Νοσοκομείο Καβάλας).

Η μέση ηλικία των γυναικών ήταν τα 32,6 έτη Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχουσών.

		N	%
Εθνικότητα	Ελληνική	328	97,9
	Άλλη	7	2,1
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Δημοτικό	32	10,8
	Λύκειο	72	24,4
	ΤΕΙ-ΑΕΙ	188	63,7
	Μεταπτυχιακό-Διδακτορικό	3	1,0
Τόπος κατοικίας	Χωριό (εως 2.000)	51	15,3
	Μικρή πόλη (2.000 έως 10.000)	31	9,3
	Μεγάλη πόλη (άνω των 10.000)	251	75,4
Οικογενειακή κατάσταση	Παντρεμένη	263	88,9
	Άγαμη	6	2,0
	Διαζευγμένη	25	8,4
	Χήρα	2	0,7

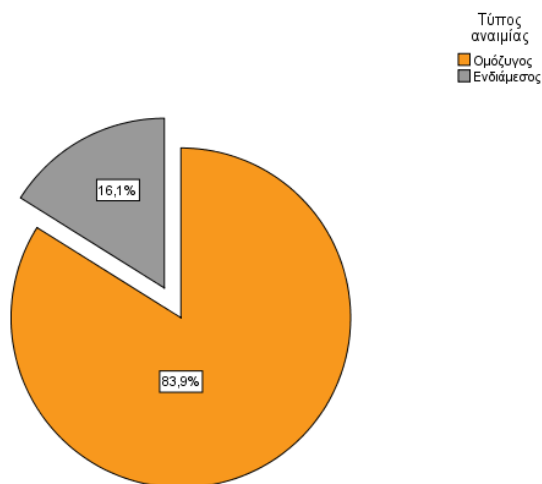
97,9% των συμμετεχουσών ήταν Έλληνες. Επίσης, 63,7% ήταν πτυχιούχοι ΤΕΙ-ΑΕΙ και 24,4% απόφοιτοι λυκείου. 75,4% των συμμετεχουσών έμενε σε μεγάλη πόλη, 15,3% σε χωριό και 9,3% αυτών σε μικρή πόλη. Η πλειοψηφία των συμμετεχουσών ήταν έγγαμες (88,9%).

9.2 Νοσολογικά χαρακτηριστικά

Γυναικολογικό ιστορικό

83,9% των συμμετεχουσών είχε ομόζυγο τύπο αναιμίας και το 16,1% ενδιάμεσο.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται ο τύπος αναιμίας των συμμετεχουσών.



Στοιχεία από το γυναικολογικό ιστορικό των συμμετεχουσών δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

		N	%
Ηλικία εμμηναρχής (σε έτη), μέση τιμή (SD)		14,2 (1,9)	
Κύκλος	Σταθερός	203	70,5
	Ασταθής	85	29,5
Διάρκεια κύκλου (σε ημέρες)	1	2	0,9
	2	3	1,4
	3	21	9,5
	4	44	19,9
	5	77	34,8
	6	30	13,6
	7	26	11,8
	8	2	0,9
	Άλλο	16	7,2

Η μέση ηλικία εμμηναρχής των συμμετεχουσών ήταν τα 14,9 έτη (SD=1,9 έτη). 70,5% των συμμετεχουσών είχε σταθερό κύκλο και το 29,5% ασταθή. Σε ποσοστό 34,8% των συμμετεχουσών η διάρκεια του κύκλου ήταν 5 ημέρες.

Στοιχεία από το γυναικολογικό ιστορικό των συμμετεχουσών δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί (συνέχεια).

		N	%
Τρόπος σύλληψης (Τοκετός 1)	Αυτόματη	186	55,5
	Υποβοηθούμενη	149	44,5
Τρόπος σύλληψης (Τοκετός 2)	Αυτόματη	75	68,8
	Υποβοηθούμενη	34	31,2
Τρόπος σύλληψης (Τοκετός 3)	Αυτόματη	9	100,0
	Υποβοηθούμενη	0	0,0
Τρόπος σύλληψης (στο σύνολο όλων των τοκετών)	Αυτόματη	270	59,6
	Υποβοηθούμενη	183	40,4
Αριθμός κυήσεων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		1,8 (1,9)	1 (1 - 2)
Αριθμός τοκετών, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		1,4 (0,6)	1 (1 - 2)
Αριθμός παιδιών, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		1,5 (0,6)	1 (1 - 2)
Αριθμός αυτόματων αποβολών, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		0,3 (0,7)	0 (0 - 0)
Αριθμός τεχνητών εκτρώσεων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		0,3 (1,8)	0 (0 - 0)
Δίδυμη κύηση	Όχι	296	88,4
	Ναι	39	11,6
Είδος τοκετού (Τοκετός 1)	ΦΤ	33	10,0
	ΚΤ	297	90,0
Είδος τοκετού (Τοκετός 2)	ΦΤ	14	13,3
	ΚΤ	91	86,7
Είδος τοκετού (Τοκετός 3)	ΦΤ	1	7,1
	ΚΤ	13	92,9
Είδος τοκετού (στο σύνολο όλων των τοκετών)	ΦΤ	49	10,9
	ΚΤ	401	89,1

Ποσοστό 59,6% των τοκετών που καταγράφηκαν η σύλληψη είχε γίνει αυτόματα και 40,4% είχε γίνει υποβοηθούμενα. Ο μέσος αριθμός κυήσεων ήταν 1,8 (SD=1,9), τοκετών ήταν 1,4 (SD=0,6), παιδιών ήταν 1,5 (SD=0,6), αυτόματων αποβολών ήταν 0,3 (SD=0,7) και τεχνητών εκτρώσεων ήταν 0,3 (SD=1,8). 11,6% των περιπτώσεων αποτελούσε δίδυμη κύηση. Ακόμα, 89,1% των τοκετών που καταγράφηκαν ήταν καισαρικές τομές και μόνο 10,9% ήταν φυσιολογικοί.

Στοιχεία από το γυναικολογικό ιστορικό των συμμετεχουσών δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί (συνέχεια).

		N	%
Προηγούμενο παθολογικό τεστ Παπανικολάου (ΠΑΠ τεστ)	Όχι	250	88,3
	Ναι	33	11,7
Ύπαρξη παθήσεων μήτρας	Όχι	267	95,0
	Ναι	14	5,0
Αν ναι, τι	Δίκερος μήτρα	1	0,3
	Δισπλασίας τραχήλου μήτρας	1	0,3
	Κονδυλώματα	2	0,6
	Μικρός πολύποδας μήτρας	2	0,6
	Οπίσθια δεξιά κάμψη μήτρας	1	0,3
	Σύνθετη άτυπη υπερπλασία	1	0,3
Ύπαρξη παθήσεων τραχήλου	Όχι	276	98,2
	Ναι	5	1,8
Αν ναι, τι	Αφαίρεση πολύποδα	1	0,3
	Τραχηλίτιδα	2	0,6
Ύπαρξη HPV	Όχι	249	88,6
	Ναι	32	11,4
Άλλη γυναικολογική πάθηση	Όχι	257	95,9
	Ναι	11	4,1
Αν ναι, τι	Διακοπή έμμηνου ρύσης σε ηλικία 30 ετών-Θεραπεία αποκατάστασης	1	0,3
	Η μια σάλπιγγα είναι λειτουργική	1	0,3
	Κύστες ωοθηκών	2	0,6
	Πολυκυστικές ωοθήκες	2	0,6
	Πολυκυστικές ωοθήκες,αφαίρεση αρ. ωοθήκης λόγω κύστης 2έτη μετά τον τοκετό	1	0,3
	Σκωληκοειδίτιδα συμφύσεως λόγω -ειλεοκτομη	2	0,6
	Υπογοναδισμός	2	0,6

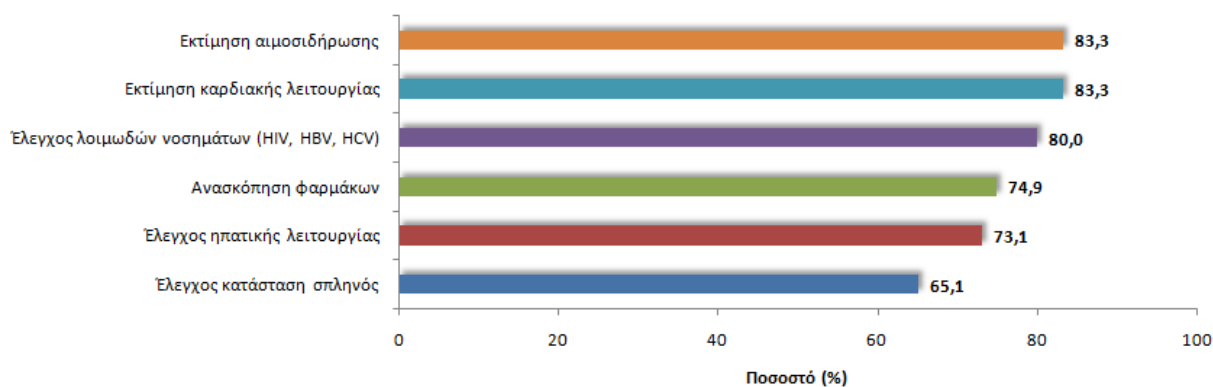
Παθολογικό τεστ ΠΑΠ εμφάνισε το 11,7% των συμμετεχουσών. Επίσης, 5,0% των συμμετεχουσών είχε κάποια πάθηση της μήτρας, 1,8% κάποια πάθηση στον τράχηλο, 11,4% είχε HPV και 4,1% είχε κάποια άλλη παθολογική πάθηση.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στον έλεγχο που έκαναν οι συμμετέχουσες κατά τον προγραμματισμό της κύησης.

	N	%
Εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας	279	83,3
Έλεγχος λοιμωδών νοσημάτων (HIV, HBV, HCV)	268	80,0
Εκτίμηση αιμοσιδήρωσης	279	83,3
Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας	245	73,1
Έλεγχος κατάσταση σπληνός	218	65,1
Ανασκόπηση φαρμάκων	251	74,9

Ποσοστό 83,3% των συμμετεχουσών είχε κάνει εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας και εκτίμηση αιμοσιδήρωσης κατά τον προγραμματισμό της κύησης. Επίσης, 80,0% των συμμετεχουσών είχε κάνει έλεγχο λοιμωδών νοσημάτων (HIV, HBV, HCV).

Στο ακόλουθο γράφημα δίνονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών που έκαναν διάφορες εξετάσεις για τον έλεγχο κατά τον προγραμματισμό της κύησης, με φθίνουσα σειρά.



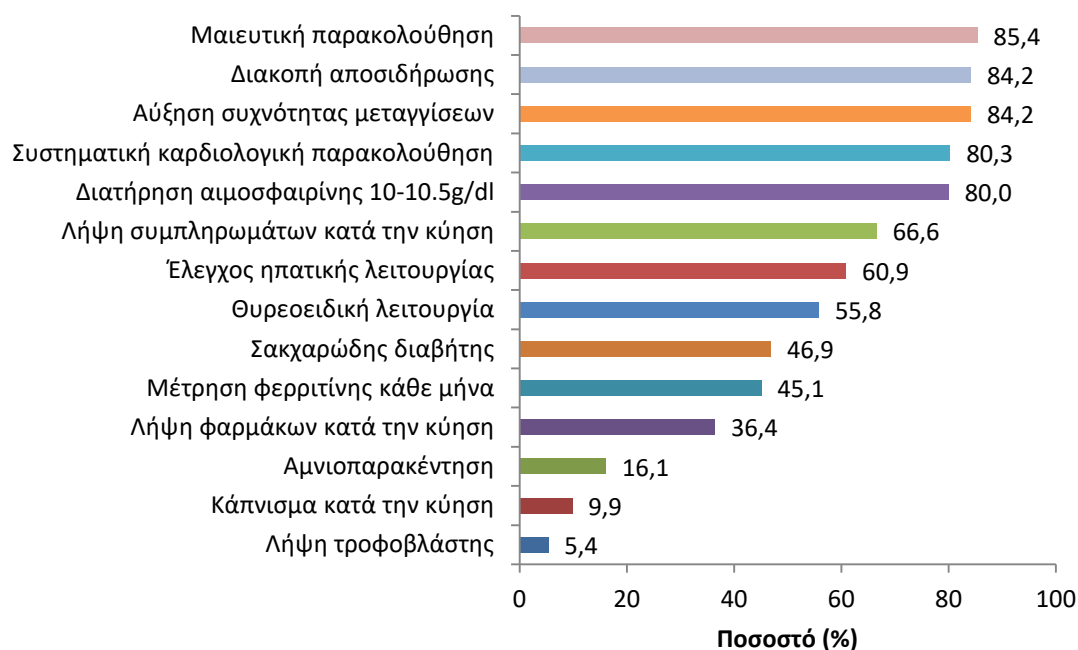
Μαιευτική παρακολούθηση

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στον έλεγχο που έκαναν οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.

	N	%
Αμνιοπαρακέντηση	54	16,1
Συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση	269	80,3
Διατήρηση αιμοσφαιρίνης 10-10.5g/dl	268	80,0
Αύξηση συχνότητας μεταγγίσεων	282	84,2
Διακοπή αποσιδήρωσης	282	84,2
Μέτρηση φερριτίνης κάθε μήνα	151	45,1
Σακχαρώδης διαβήτης	157	46,9
Θυρεοειδική λειτουργία	187	55,8
Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας	204	60,9
Μαιευτική παρακολούθηση	286	85,4
Λήψη τροφοβλάστης	18	5,4
Λήψη συμπληρωμάτων κατά την κύηση	223	66,6
Λήψη φαρμάκων κατά την κύηση	122	36,4
Κάπνισμα κατά την κύηση	33	9,9

Από τις συμμετέχουσες, 85,4% είχε μαιευτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της κύησης και 84,2% παρουσίασε αύξηση συχνότητας μεταγγίσεων και διακοπή αποσιδήρωσης. Συμπληρώματα κατά την κύηση έλαβε 66,6%, φάρμακα 36,4% ενώ 9,9% ήταν καπνίστριες.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα στοιχεία που αφορούν στον έλεγχο κατά την κύηση, με φθίνουσα σειρά.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται αναλυτικά τα φάρμακα και τα συμπληρώματα που πήραν οι συμμετέχουσες κατά την κύηση.

Φάρμακα και συμπληρώματα	N	%
Ca, Vit D	2	0,6
Ca, Vit D, Mg	4	1,2
Ca, Vit D, Mg, T4	2	0,6
Ca, Filicine, Salospir	2	0,6
Ca, Filicine, Utrogestan, LMWH	2	0,6
Filicine, Ca, LMWH, Utrogestan	1	0,3
Filicine, Ca, Mg	2	0,6
Filicine, Vit D, T4	1	0,3
Filicine, Utrogestan, Mg	1	0,3
Filicine, Ca	2	0,6
LMWH, Ca	1	0,3
Mg, Ca, Utrogestan, LMWH, Filicine	2	0,6
Mg, Filicine, Utrogestan	1	0,3

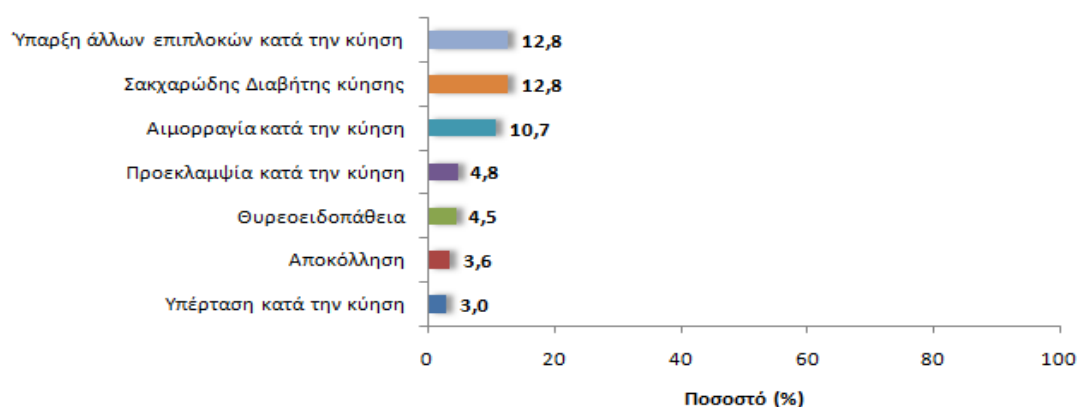
Mg, Filicine, Utrogestan	1	0,3
T4,Mg	2	0,6
T4,Ca,Filicine	1	0,3
T4,Ca,Utrogestan	2	0,6
T4, Utrogestan	1	0,3
Ursofalk	2	0,6
Utrogestan	1	0,3
Ca	11	3,3
Ca,Filicine,LMWH	2	0,6
Ca, T4, One Alpha, Ινσουλίνη	1	0,3
Ca,Vit C	2	0,6
Ca, Mg	9	2,7
Ca, Mg,Vit D, LMWH	1	0,3
Ca, Filicine	20	6,0
Ca, Filicine,Σίδηρο	2	0,6
Συμπληρώματα	1	0,3
Vit D, Filicine	2	0,6
T4, LMWH	1	0,3
Ινσουλίνη	2	0,6
Ινσουλίνη, Filicine, Ca	2	0,6
Σίδηρος, Ca	2	0,6
Σίδηρος, Filicine, Vit D	1	0,3
Συμπληρώματα / LMWH	2	0,6
Filicine	15	4,5
Filicine, Ca, Vit D, Dilatrend	1	0,3
Filicine,Mg	2	0,6
Filicine,Mg,Utrogestan	2	0,6
Filicine,Mg	2	0,6
Filicine,Αντικαταθλιπτικά	1	0,3
Filicine, Ca,LMWH, Mg	1	0,3
Filicine,Ca, σίδηρος	1	0,3
Filicine, LMWH	1	0,3
Filicine, Mg, LMWH	1	0,3
Filicine,T4	4	1,2

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι επιπλοκές που παρουσίασαν οι συμμετέχουσες κατά την κύηση.

	N	%
Αιμορραγία κατά την κύηση	36	10,7
Αποκόλληση	12	3,6
Υπέρταση κατά την κύηση	10	3,0
Προεκλαμψία κατά την κύηση	16	4,8
Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης	43	12,8
Θυρεοειδοπάθεια	15	4,5
Υπαρξη άλλων επιπλοκών κατά την κύηση	43	12,8

Στη μελέτη μας, 14,3 % των συμμετεχουσών παρουσίασε αιμορραγία της κύησης (αιμορραγία/αποκόλληση), η οποία επιπλέκει το 4-5 % των κυήσεων στο γενικό πληθυσμό. Ποσοστό 7.8 % των συμμετεχουσών παρουσίασε υπερτασική νόσο της κύησης, η οποία επιπλέκει το 4-5 % των κυήσεων είτε ως υπέρταση κύησης είτε ως προεκλαμψία. Ποσοστό 12,8% των συμμετεχουσών παρουσίασε σακχαρώδη διαβήτη κύησης, η επίπτωση του οποίου στην κύηση είναι 4-6 % (90% αφορά ΣΔ κύησης και το υπόλοιπο 10% ΣΔ τύπου I και II). Στη μελέτη μας 4,5 % των συμμετεχουσών παρουσίασε θυρεοειδοπάθεια ενώ η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού στην κύηση υπολογίζεται σε 0,3-0,5 % και του υποκλινικού υποθυρεοειδισμού σε 2-3% και του υπερθυρεοειδισμού σε 0,2 %. Επίσης, 12,8% των συμμετεχουσών είχε άλλες επιπλοκές κατά την κύηση.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται οι επιπλοκές που παρουσίασαν οι συμμετέχουσες κατά την κύηση, με φθίνουσα σειρά.



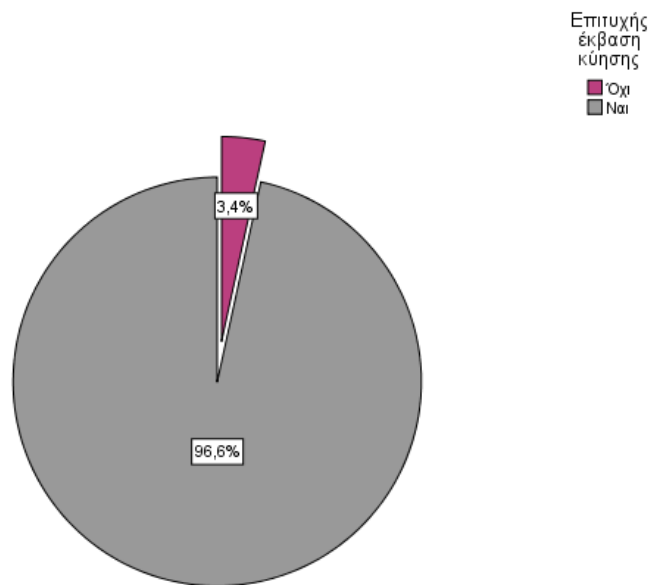
Έκβαση τοκετού – Περιγεννητικό αποτέλεσμα

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στην έκβαση της κύησης.

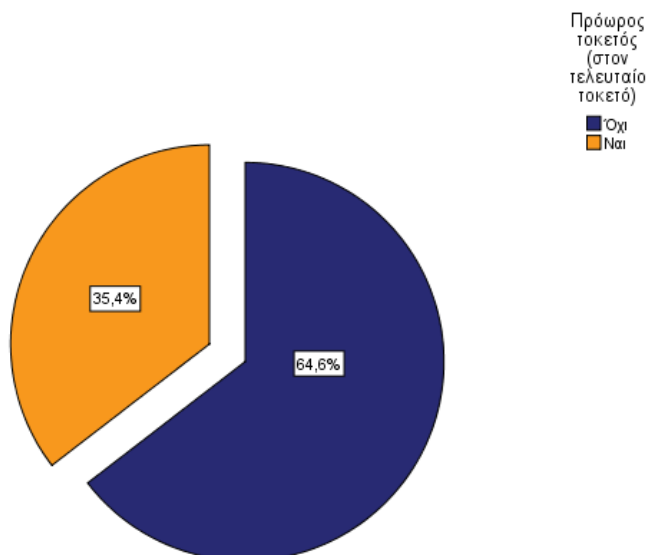
		N	%
Επιτυχής έκβαση κύησης (τελευταίου τοκετού)	Όχι	11	3,4
	Ναι	310	96,6
Εβδομάδα γέννησης (Τοκετός 1)	28-32 εβδομάδες	25	7,5
	33-36 εβδομάδες	91	27,3
	37-40 εβδομάδες	217	65,2
Εβδομάδα γέννησης (Τοκετός 2)	28-32 εβδομάδες	2	1,9
	33-36 εβδομάδες	37	34,3
	37-40 εβδομάδες	69	63,9
Εβδομάδα γέννησης (Τοκετός 3)	28-32 εβδομάδες	0	0,0
	33-36 εβδομάδες	3	21,4
	37-40 εβδομάδες	11	78,6
Εβδομάδα γέννησης (στο σύνολο των τοκετών)	28-32 εβδομάδες	27	5,9
	33-36 εβδομάδες	131	28,8
	37-40 εβδομάδες	297	65,3
Πρώωρος τοκετός (στον τελευταίο τοκετό)	Όχι	215	64,6
	Ναι	118	35,4
Βάρος νεογνού (σε γραμμάρια) (τελευταίου τοκετού), μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		2677,6 (556,8)	2790 (2450 - 3050)
Ύψος νεογνού (εκ.) (τελευταίου τοκετού)		49,4 (4,9)	50 (48 - 52)
Φύλο νεογνού (τελευταίου τοκετού)	Άρρεν	165	50,5
	Θήλυ	162	49,5

Ποσοστό 96,6% των συμμετεχουσών είχε επιτυχημένη κύηση κατά τον τελευταίο τοκετό. Από το σύνολο των τοκετών που καταγράφηκαν, 65,3% είχε διάρκεια 37-40 εβδομάδες και 28,8% 33-36 εβδομάδες. 35,4% των συμμετεχουσών γέννησαν πρόωρα κατά τον τελευταίο τοκετό. Το μέσο βάρος γέννησης του νεογνού ήταν 2677,6 gr (SD=556,8 gr) και το μέσο ύψος 49,4 cm (SD=4,9 cm). Σε ότι αφορά το φύλο, 50,5% των νεογνών ήταν αγόρια.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται το ποσοστό επιτυχούς κύησης στον τελευταίο τοκετό.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται το ποσοστό πρόωρου τοκετού στον τελευταίο τοκετό.

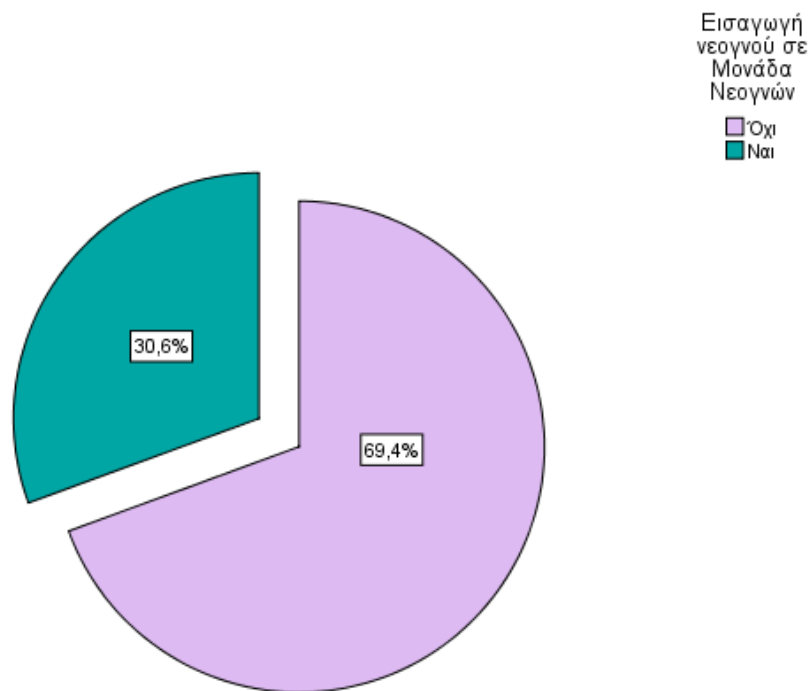


Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται στοιχεία που αφορούν στην εισαγωγή των νεογνών στη μονάδα.

		N	%
Εισαγωγή νεογνού σε Μονάδα Νεογνών (Τοκετός 1)	Όχι	227	69,4
	Ναι	100	30,6
Αιτία εισαγωγής	Για λίγες ώρες σε θερμοκιτίδα λόγω μειωμένου ΒΓ	2	0,6
	Εμβryo-εμβρυική μετάγγιση	1	0,3
	Λόγω	1	0,3
	Λόγω βάρους	2	0,6
	Λόγω ήπιας αναπνευστικής δυσχέρειας-Πρωορότητας-Χαμηλού βάρους γέννησης	2	0,6
	Λόγω προωρότητας	6	1,8
	Λόγω πρόωρου τοκετού	2	0,6
	Λόγω πρωορότητας	2	0,6
	Μειωμένο βάρος	1	0,3
	Προληπτικά	2	0,6
	Πρωορότητα	8	2,4
	Ταχύπνοια	1	0,3
	Τυπικά	2	0,6
	Χαμηλό βάρος	4	1,2
	Ως φιλοξενία λόγω της μητέρας	2	0,6
Διάρκεια νοσηλείας, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		17,8 (17,2)	14,5 (8 - 20)
Εισαγωγή νεογνού σε Μονάδα Νεογνών (Τοκετός 2)	Όχι	40	62,5
	Ναι	24	37,5
Αιτία εισαγωγής	Για φιλοξενία	2	0,6
	Λόγω προωρότητας	2	0,6
	Χαμηλό βάρος	2	0,6
Διάρκεια νοσηλείας, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		17,3 (12,7)	20 (2 - 30)
Εισαγωγή νεογνού σε Μονάδα Νεογνών (Τοκετός 3)	Όχι	2	50,0
	Ναι	2	50,0

Ποσοστό 30,6% των πρώτων τοκετών το νεογνό εισήχθη στη μονάδα, με μέση διάρκεια νοσηλείας τις 17,8 ημέρες (SD=17,2 ημέρες).

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνεται το ποσοστό των πρώτων τοκετών κατά τους οποίους το νεογνό εισήχθη στη μονάδα.



ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ

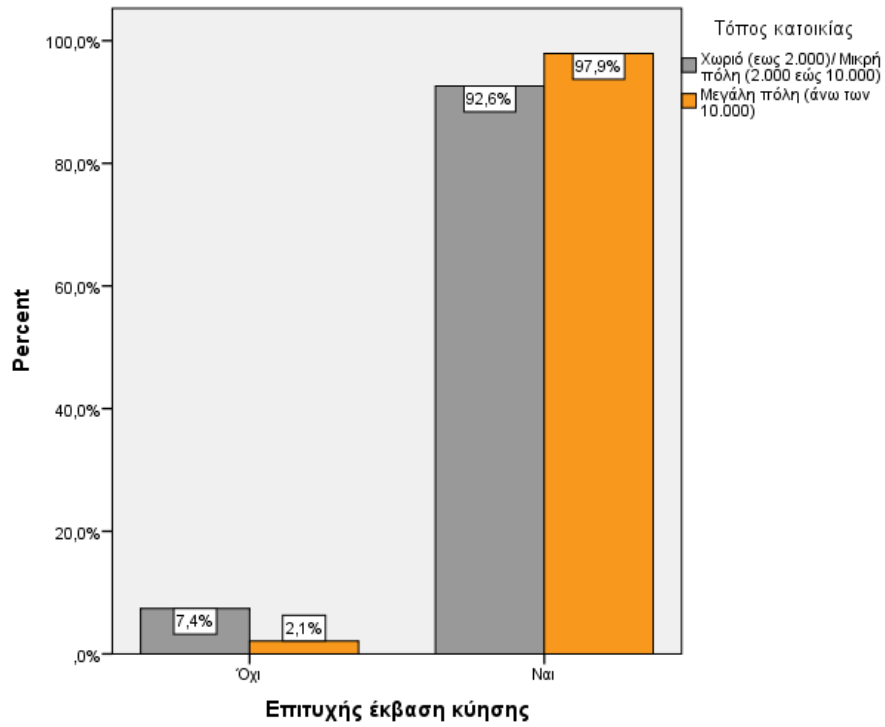
Συσχέτιση της επιτυχούς έκβασης κύησης με τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχουσών και τα στοιχεία που αφορούν στο ιστορικό τους, τον έλεγχο κατά τον προγραμματισμό και τη διάρκεια της κύησης και τις επιπλοκές που παρουσίασαν.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης της κύησης ανάλογα με τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχουσών.

		Επιτυχής έκβαση κύησης (τελευταίου τοκετού)				P Fisher's exact test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Εθνικότητα	Ελληνική	11	3,5	303	96,5	1,000
	Άλλη	0	0,0	7	100,0	
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Δημοτικό/ Λύκειο	6	6,0	94	94,0	0,206
	ΤΕΙ-ΑΕΙ/ Μεταπτυχιακό-Διδακτορικό	5	2,7	177	97,3	
Τόπος κατοικίας	Χωριό (εως 2.000)/ Μικρή πόλη (2.000 έως 10.000)	6	7,4	75	92,6	0,034
	Μεγάλη πόλη (άνω των 10.000)	5	2,1	233	97,9	
Έγγαμη	Όχι	0	0,0	30	100,0	0,613
	Ναι	11	4,3	242	95,7	
Τύπος αναμίας	Ομόζυγος	9	3,5	246	96,5	0,688
	Ενδιάμεσος	2	4,2	46	95,8	

Οι συμμετέχουσες που έμεναν σε χωριό ή μικρή πόλη είχαν σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επιτυχή έκβαση κύησης σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που έμεναν σε μεγάλη πόλη.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιτυχούς κήσης ανάλογα με τον τόπο διαμονής των συμμετεχουσών.



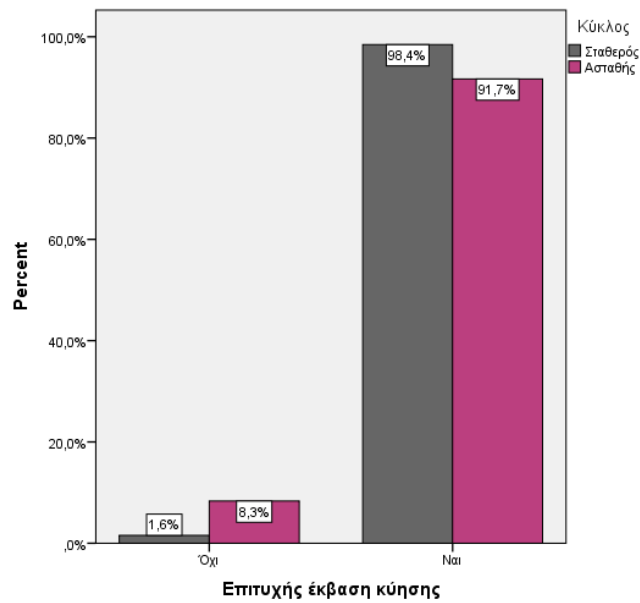
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης της κύησης ανάλογα με τα στοιχεία από το γυναικολογικό ιστορικό των συμμετεχουσών.

		Επιτυχής έκβαση κύησης (τελευταίου τοκετού)				P Fisher's exact test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Ηλικία εμμηναρχής (σε έτη), μέση τιμή (SD)		14,6 (1,1)		14,1 (1,8)		0,451 ⁺
Κύκλος	Σταθερός	3	1,6	190	98,4	0,010
	Ασταθής	7	8,3	77	91,7	
Τρόπος σύλληψης (Τοκετός 1)	Αυτόματη	3	1,7	175	98,3	0,068
	Υποβοηθούμενη	8	5,6	135	94,4	
Αριθμός αυτόματων αποβολών, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		0,8 (0,4)	1 (1 - 1)	0,3 (0,7)	0 (0 - 0)	<0,001⁺⁺
Αριθμός τεχνητών εκτρώσεων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		4,8 (8,8)	0 (0 - 9,5)	0,2 (0,5)	0 (0 - 0)	0,226 ⁺⁺
Δίδυμη κύηση	Όχι	7	2,5	277	97,5	0,027
	Ναι	4	10,8	33	89,2	
Είδος τοκετού (Τοκετός 1)	ΦΤ	3	9,7	28	90,3	0,078
	ΚΤ	8	2,8	282	97,2	
Προηγούμενο παθολογικό τεστ Παπανικολάου (ΠΑΠ τεστ)	Όχι	9	3,7	232	96,3	0,628
	Ναι	2	6,1	31	93,9	
Υπαρξη παθήσεων μήτρας	Όχι	8	3,1	250	96,9	0,087
	Ναι	2	14,3	12	85,7	
Υπαρξη παθήσεων τραχήλου	Όχι	10	3,8	255	96,2	1,000
	Ναι	0	0,0	4	100,0	
Υπαρξη HPV	Όχι	9	3,7	235	96,3	0,344
	Ναι	2	6,7	28	93,3	
Άλλη γυναικολογική πάθηση	Όχι	10	4,1	236	95,9	1,000
	Ναι	0	0,0	11	100,0	

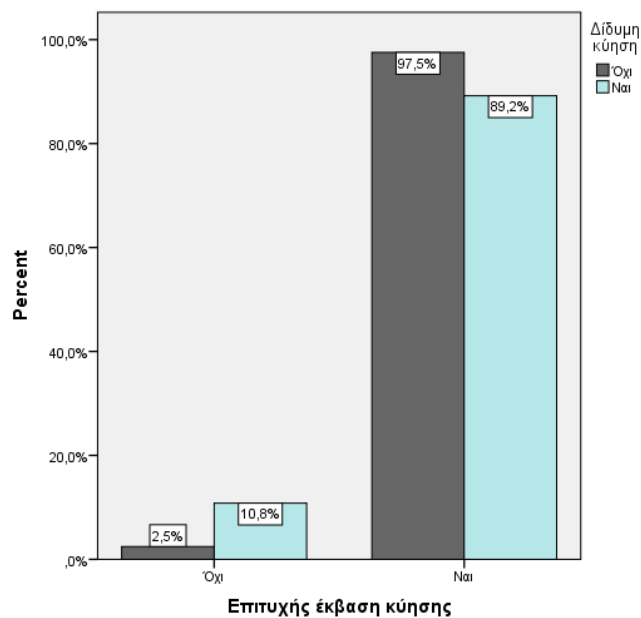
⁺Student's t-test ⁺⁺Mann-Whitney test

Οι συμμετέχουσες με ασταθή κύκλο είχαν σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό επιτυχή έκβαση κύησης σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες με σταθερό κύκλο. Επίσης, το ποσοστό επιτυχούς έκβασης κύησης ήταν σημαντικά χαμηλότερο στις δίδυμες κυήσεις. Ακόμα, ο αριθμός αυτόματων αποβολών ήταν σημαντικά χαμηλότερος στις κυήσεις με επιτυχή έκβαση.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιτυχούς κήσης ανάλογα με τον κύκλο των συμμετεχουσών.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιτυχούς κήσης ανάλογα με το αν ήταν δίδυμη η κήση των συμμετεχουσών.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης της κύησης ανάλογα με στοιχεία που αφορούσαν στον έλεγχο των συμμετεχουσών κατά τον προγραμματισμό της κύησης.

		Επιτυχής έκβαση κύησης (τελευταίου τοκετού)				P Fisher's exact test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας	Όχι	2	4,0	48	96,0	0,698
	Ναι	9	3,3	262	96,7	
Έλεγχος λοιμωδών νοσημάτων (HIV, HBV, HCV)	Όχι	1	1,6	60	98,4	0,697
	Ναι	10	3,8	250	96,2	
Εκτίμηση αιμοσιδήρωσης	Όχι	0	0,0	50	100,0	0,225
	Ναι	11	4,1	260	95,9	
Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας	Όχι	5	6,0	79	94,0	0,164
	Ναι	6	2,5	231	97,5	
Έλεγχος κατάσταση σπληνός	Όχι	9	8,4	98	91,6	0,001
	Ναι	2	0,9	212	99,1	
Ανασκόπηση φαρμάκων	Όχι	3	3,9	73	96,1	0,726
	Ναι	8	3,3	237	96,7	

Το ποσοστό επιτυχούς έκβασης της κύησης ήταν σημαντικά υψηλότερο στις περιπτώσεις που είχε γίνει έλεγχος για την κατάσταση σπληνός.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης της κύησης ανάλογα με στοιχεία που αφορούσαν στον έλεγχο των συμμετεχουσών κατά τη διάρκεια της κύησης.

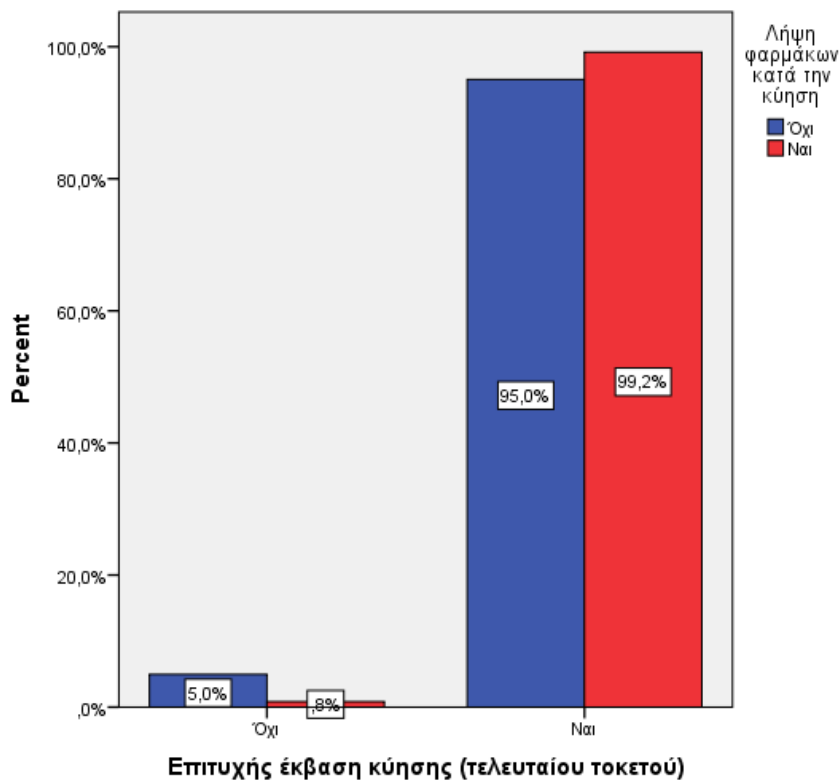
		Επιτυχής έκβαση κύησης (τελευταίου τοκετού)				P Fisher's exact test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Αμνιοπαρακέντηση	Όχι	9	3,4	259	96,6	1,000
	Ναι	2	3,8	51	96,2	
Συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση	Όχι	2	3,3	58	96,7	1,000
	Ναι	9	3,4	252	96,6	
Διατήρηση αιμοσφαιρίνης 10-10.5g/dl	Όχι	2	3,2	61	96,8	1,000
	Ναι	9	3,5	249	96,5	
Αύξηση συχνότητας μεταγγίσεων	Όχι	0	0,0	49	100,0	0,227
	Ναι	11	4,0	261	96,0	
Διακοπή αποσιδήρωσης	Όχι	0	0,0	47	100,0	0,378
	Ναι	11	4,0	263	96,0	
Μέτρηση φερριτίνης κάθε μήνα	Όχι	4	2,3	169	97,7	0,235*
	Ναι	7	4,7	141	95,3	
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι	2	1,2	167	98,8	0,020*
	Ναι	9	5,9	143	94,1	
Θυρεοειδική λειτουργία	Όχι	6	4,3	133	95,7	0,541
	Ναι	5	2,7	177	97,3	
Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας	Όχι	5	4,1	117	95,9	0,754
	Ναι	6	3,0	193	97,0	
Μαιευτική παρακολούθηση	Όχι	1	2,3	42	97,7	1,000
	Ναι	10	3,6	268	96,4	
Λήψη τροφοβλάστης	Όχι	10	3,3	293	96,7	0,475
	Ναι	1	5,6	17	94,4	
Λήψη συμπληρωμάτων κατά την κύηση	Όχι	5	4,9	97	95,1	0,335
	Ναι	6	2,7	213	97,3	
Λήψη φαρμάκων κατά την κύηση	Όχι	10	5,0	192	95,0	0,050
	Ναι	1	0,8	118	99,2	
Κάπνισμα κατά την κύηση	Όχι	11	3,8	277	96,2	0,612
	Ναι	0	0,0	33	100,0	

*Pearson's χ^2 test

Το ποσοστό επιτυχούς έκβασης της κύησης ήταν σημαντικά χαμηλότερο στις περιπτώσεις που γινόταν έλεγχος για σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση και σημαντικά χαμηλότερο στις περιπτώσεις που γινόταν έλεγχος για τη λήψη φάρμακων.

Επίσης, η διάμεση τιμή φεριτίνης ήταν 1002 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος: 730-5106) στις περιπτώσεις που είχαν επιτυχή έκβασης της κύησης και ίση με 1608 (ενδοτεταρτημοριακό εύρος: 1030-5458) στις περιπτώσεις που δεν είχαν επιτυχή έκβασης της κύησης ($p < 0,001$). Δηλαδή σημαντικά υψηλότερες τιμές βρέθηκαν στις περιπτώσεις που δεν είχαν επιτυχή έκβασης της κύησης.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιτυχούς κύησης ανάλογα με το αν γινόταν έλεγχος για λήψη φαρμάκων.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης της κύησης ανάλογα με τις επιπλοκές που παρουσίασαν οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.

		Επιτυχής έκβαση κύησης (τελευταίου τοκετού)				P Fisher's exact test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Αιμορραγία κατά την κύηση	Όχι	11	3,9	274	96,1	0,619
	Ναι	0	0,0	36	100,0	
Αποκόλληση	Όχι	11	3,6	298	96,4	1,000
	Ναι	0	0,0	12	100,0	
Υπέρταση κατά την κύηση	Όχι	11	3,5	300	96,5	1,000
	Ναι	0	0,0	10	100,0	
Προεκλαμψία κατά την κύηση	Όχι	11	3,6	298	96,4	1,000
	Ναι	0	0,0	12	100,0	
Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης	Όχι	9	3,2	270	96,8	0,642
	Ναι	2	4,8	40	95,2	
Θυρεοειδοπάθεια	Όχι	11	3,6	295	96,4	1,000
	Ναι	0	0,0	15	100,0	
Ύπαρξη άλλων επιπλοκών κατά την κύηση	Όχι	8	2,9	270	97,1	0,171
	Ναι	3	7,0	40	93,0	

Δεν διέφεραν σημαντικά τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης της κύησης ανάλογα με τις επιπλοκές που παρουσίασαν οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.

Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την επιτυχή έκβαση κύησης και σαν ανεξάρτητες τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων, τα στοιχεία από το γυναικολογικό τους ιστορικό, από τον έλεγχο που έκαναν κατά την προετοιμασία και τη διάρκεια της κύησης και τις επιπλοκές που παρουσίασαν. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise method) βρέθηκαν τα ακόλουθα αποτελέσματα:

		OR (95% ΔΕ)*	P
Αριθμός αυτόματων αποβολών		0,53(0,28-0,98)	0,043
Έλεγχος για λήψη φαρμάκων κατά την κύηση	Όχι	1,00**	
	Ναι	0,18 (0,04 - 0,89)	0,004
Δίδυμη κύηση	Όχι	1,00	
	Ναι	0,12 (0,03 - 0,51)	0,004

*σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **κατηγορία αναφοράς

Ο αριθμός αυτόματων αποβολών, ο έλεγχος για διαβήτη, η λήψη φαρμάκων κατά την κύηση και η ύπαρξη δίδυμης κύησης βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την επιτυχή έκβαση της κύησης. Συγκεκριμένα:

- Για αύξηση του αριθμού αυτόματων αποβολών κατά 1 η πιθανότητα για επιτυχή έκβαση μειώνεται κατά 47%.
- Οι συμμετέχουσες που λάμβαναν φάρμακα είχαν κατά 82% μικρότερη πιθανότητα επιτυχούς έκβασης της κύησης, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν ελάμβαναν.
- Οι συμμετέχουσες με δίδυμη κύηση είχαν κατά 88% μικρότερη πιθανότητα επιτυχούς έκβασης της κύησης, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν δίδυμη κύηση.

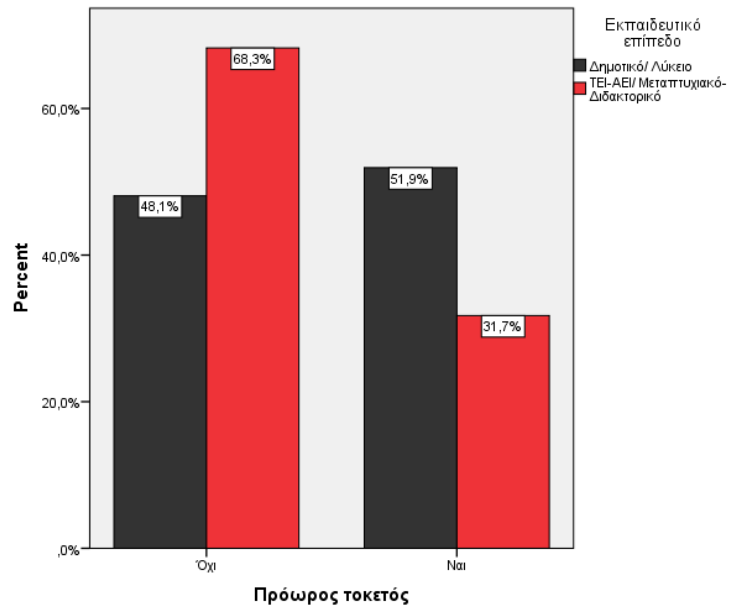
Συσχέτιση της προωρότητας με τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχουσών και τα στοιχεία που αφορούν στο ιστορικό τους, τον έλεγχο κατά τον προγραμματισμό και τη διάρκεια της κύησης και τις επιπλοκές που παρουσίασαν.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχουσών.

		Πρόωρος τοκετός (στον τελευταίο τοκετό)				P Pearson's x2 test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Εθνικότητα	Ελληνική	208	63,8	118	36,2	0,054*
	Άλλη	7	100,0	0	0,0	
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Δημοτικό/ Λύκειο	50	48,1	54	51,9	0,001
	ΤΕΙ-ΑΕΙ/ Μεταπτυχιακό-Διδακτορικό	129	68,3	60	31,7	
Τόπος κατοικίας	Χωριό (εως 2.000)/ Μικρή πόλη (2.000 έως 10.000)	55	67,1	27	32,9	0,553
	Μεγάλη πόλη (άνω των 10.000)	158	63,5	91	36,5	
Έγγαμη	Όχι	19	57,6	14	42,4	0,679
	Ναι	160	61,3	101	38,7	
Τύπος αναιμίας	Ομόζυγος	167	63,3	97	36,7	0,844
	Ενδιάμεσος	33	64,7	18	35,3	

Οι συμμετέχουσες που ήταν το πολύ απόφοιτοι λυκείου είχαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό πρόωρο τοκετό σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που ήταν πτυχιούχοι ΤΕΙ/ΑΕΙ ή είχαν μεταπτυχιακό/διδακτορικό.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με το εκπαιδευτικό επίπεδο των συμμετεχουσών.



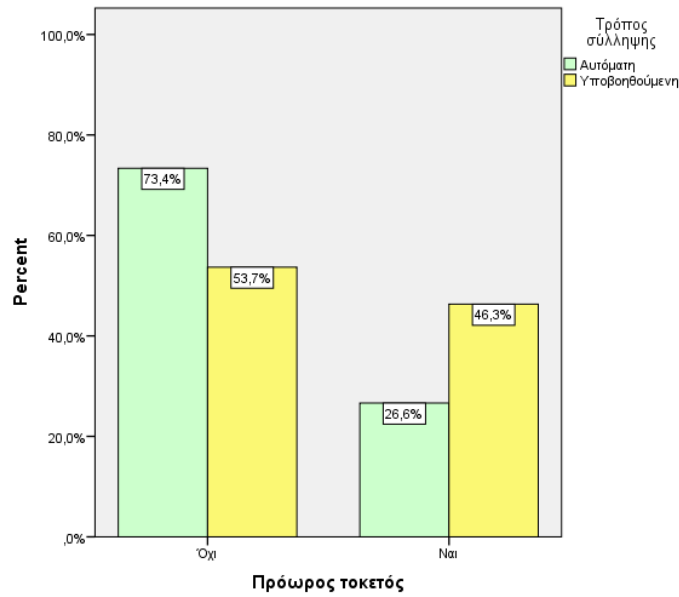
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης της κύησης ανάλογα με τα στοιχεία από το γυναικολογικό ιστορικό των συμμετεχουσών.

		Πρόωρος τοκετός (στον τελευταίο τοκετό)				P Pearson's χ^2 test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Ηλικία εμμηναρχής (σε έτη), μέση τιμή (SD)		14,2 (1,9)		14,2 (1,9)		0,341 ⁺
Κύκλος	Σταθερός	126	62,7	75	37,3	0,325
	Ασταθής	48	56,5	37	43,5	
Τρόπος σύλληψης (Τοκετός 1)	Αυτόματη	135	73,4	49	26,6	<0,001
	Υποβοηθούμενη	80	53,7	69	46,3	
Αριθμός αυτόματων αποβολών, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		0,2 (0,5)	0 (0 - 0)	0,5 (0,8)	0 (0 - 1)	0,050⁺⁺
Αριθμός τεχνητών εκτρώσεων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		0,5 (2,4)	0 (0 - 0)	0,1 (0,5)	0 (0 - 0)	0,249 ⁺⁺
Δίδυμη κύηση	Όχι	204	69,4	90	30,6	<0,001
	Ναι	11	28,2	28	71,8	
Είδος τοκετού (Τοκετός 1)	ΦΤ	22	66,7	11	33,3	0,768
	ΚΤ	189	64,1	106	35,9	
Προηγούμενο παθολογικό τεστ Παπανικολάου (ΠΑΠ τεστ)	Όχι	153	61,2	97	38,8	0,689
	Ναι	19	57,6	14	42,4	
Υπαρξη παθήσεων μήτρας	Όχι	164	61,4	103	38,6	0,383
	Ναι	7	50,0	7	50,0	
Υπαρξη παθήσεων τραχήλου	Όχι	165	60,2	109	39,8	0,394 [*]
	Ναι	2	40,0	3	60,0	
Υπαρξη HPV	Όχι	155	62,2	94	37,8	0,094
	Ναι	15	46,9	17	53,1	
Άλλη γυναικολογική πάθηση	Όχι	155	60,8	100	39,2	0,055 [*]
	Ναι	3	27,3	8	72,7	

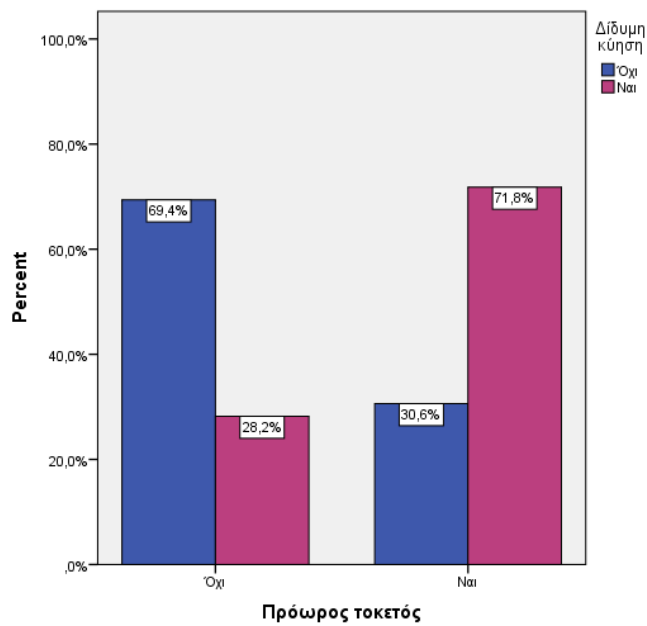
⁺Student's t-test ⁺⁺Mann-Whitney test ^{*}Fisher's exact test

Οι συμμετέχουσες με αυτόματη σύλληψη είχαν σε σημαντικά χαμηλότερο ποσοστό πρόωρο τοκετό σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες με υποβοηθούμενη σύλληψη. Επίσης, το ποσοστό πρόωρου τοκετού ήταν σημαντικά υψηλότερο στις δίδυμες κύσεις. Ακόμα, ο αριθμός αυτόματων αποβολών ήταν σημαντικά υψηλότερος στις περιπτώσεις που υπήρξε πρόωρος τοκετός.

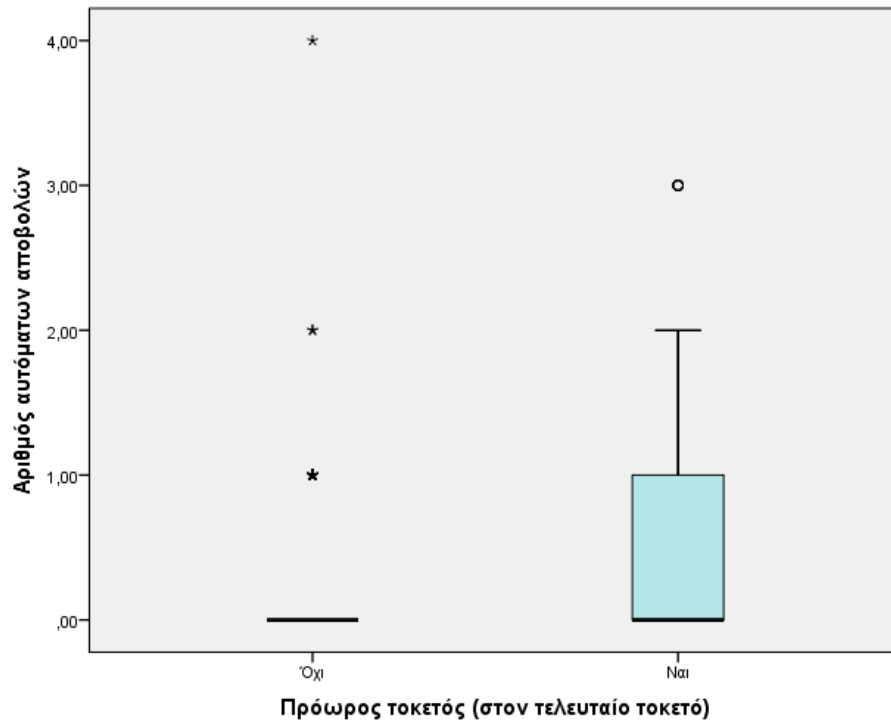
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με τον τρόπο σύλληψης των συμμετεχουσών.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με το αν ήταν δίδυμη η κύηση των συμμετεχουσών.



Στα θηκογράμματα που ακολουθούν περιγράφεται ο αριθμός αυτόματων αποβολών ανάλογα με το αν είχαν πρόωρο τοκετό.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με στοιχεία που αφορούσαν στον έλεγχο των συμμετεχουσών κατά τον προγραμματισμό της κύησης.

		Πρόωρος τοκετός (στον τελευταίο τοκετό)				P Pearson's x ² test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας	Όχι	30	55,6	24	44,4	0,131
	Ναι	185	66,3	94	33,7	
Έλεγχος λοιμωδών νοσημάτων (HIV, HBV, HCV)	Όχι	43	66,2	22	33,8	0,765
	Ναι	172	64,2	96	35,8	
Εκτίμηση αιμοσιδήρωσης	Όχι	29	53,7	25	46,3	0,068
	Ναι	186	66,7	93	33,3	
Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας	Όχι	55	62,5	33	37,5	0,637
	Ναι	160	65,3	85	34,7	
Έλεγχος κατάσταση σπληνός	Όχι	66	57,4	49	42,6	0,047
	Ναι	149	68,3	69	31,7	
Ανασκόπηση φαρμάκων	Όχι	56	68,3	26	31,7	0,416
	Ναι	159	63,3	92	36,7	

Το ποσοστό πρόωρου τοκετού ήταν σημαντικά χαμηλότερο στις περιπτώσεις που είχε γίνει έλεγχος για την κατάσταση σπληνός.

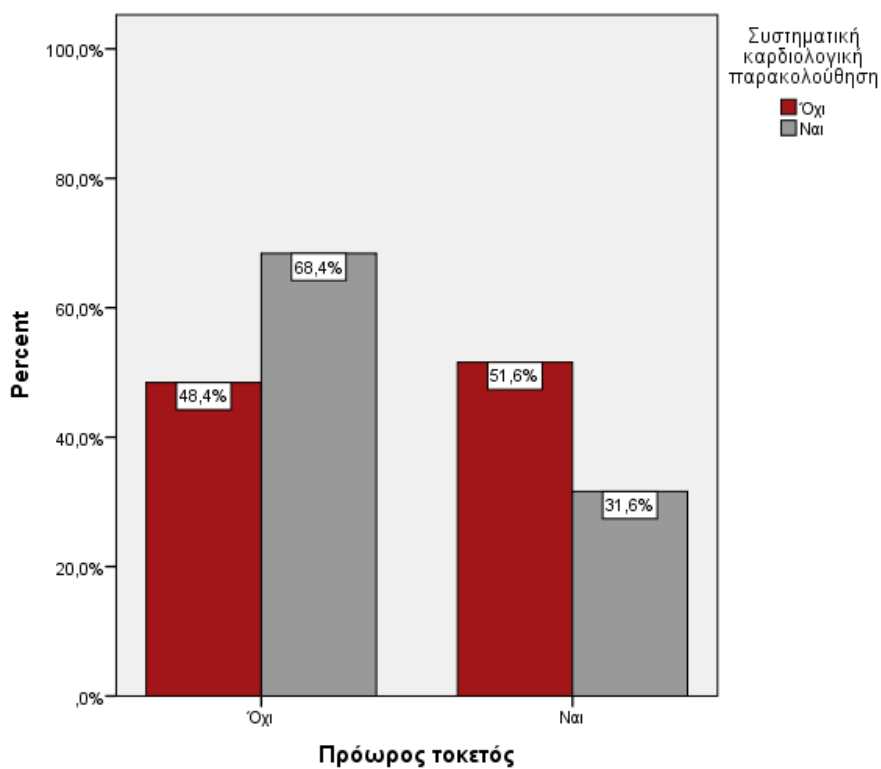
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με στοιχεία που αφορούσαν στον έλεγχο των συμμετεχουσών κατά τη διάρκεια της κύησης.

		Πρόωρος τοκετός (στον τελευταίο τοκετό)				P Pearson's x ² test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Αμνιοπαρακέντηση	Όχι	184	65,9	95	34,1	0,230
	Ναι	31	57,4	23	42,6	
Συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση	Όχι	31	48,4	33	51,6	0,003
	Ναι	184	68,4	85	31,6	
Διατήρηση αιμοσφαιρίνης 10-10.5g/dl	Όχι	39	60,0	26	40,0	0,391
	Ναι	176	65,7	92	34,3	
Αύξηση συχνότητας μεταγγίσεων	Όχι	28	54,9	23	45,1	0,117
	Ναι	187	66,3	95	33,7	
Διακοπή αποσιδήρωσης	Όχι	29	56,9	22	43,1	0,211
	Ναι	186	66,0	96	34,0	
Μέτρηση φερριτίνης κάθε μήνα	Όχι	109	59,9	73	40,1	0,050
	Ναι	106	70,2	45	29,8	
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι	118	67,0	58	33,0	0,316
	Ναι	97	61,8	60	38,2	
Θυρεοειδική λειτουργία	Όχι	87	59,6	59	40,4	0,093
	Ναι	128	68,4	59	31,6	
Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας	Όχι	81	62,8	48	37,2	0,590
	Ναι	134	65,7	70	34,3	
Μαιευτική παρακολούθηση	Όχι	29	61,7	18	38,3	0,658
	Ναι	186	65,0	100	35,0	
Λήψη τροφοβλάστης	Όχι	204	64,8	111	35,2	0,753
	Ναι	11	61,1	7	38,9	
Λήψη συμπληρωμάτων κατά την κύηση	Όχι	73	66,4	37	33,6	0,630
	Ναι	142	63,7	81	36,3	
Λήψη φαρμάκων κατά την κύηση	Όχι	151	71,6	60	28,4	<0,001
	Ναι	64	52,5	58	47,5	
Κάπνισμα κατά την κύηση	Όχι	194	64,7	106	35,3	0,907
	Ναι	21	63,6	12	36,4	

*Pearson's x² test

Το ποσοστό πρόωρου τοκετού ήταν σημαντικά χαμηλότερο στις περιπτώσεις που γινόταν συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση και μέτρηση φερριτίνης κάθε μήνα. Αντιθέτως, το ποσοστό πρόωρου τοκετού ήταν σημαντικά υψηλότερο όταν οι συμμετέχουσες λάμβαναν φάρμακα κατά την κύηση.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με το αν γινόταν συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της κύησης.



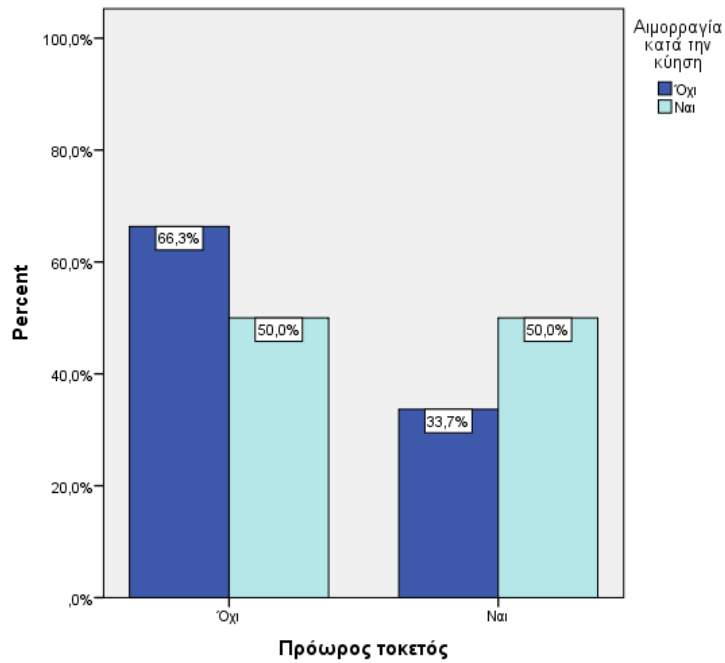
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με τις επιπλοκές που παρουσίασαν οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.

		Πρόωρος τοκετός (στον τελευταίο τοκετό)				P Pearson's x ² test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Αιμορραγία κατά την κύηση	Όχι	197	66,3	100	33,7	0,050
	Ναι	18	50,0	18	50,0	
Αποκόλληση	Όχι	209	65,1	112	34,9	0,358*
	Ναι	6	50,0	6	50,0	
Υπέρταση κατά την κύηση	Όχι	214	66,3	109	33,7	0,001*
	Ναι	1	10,0	9	90,0	
Προεκλαμψία κατά την κύηση	Όχι	212	66,5	107	33,5	0,001*
	Ναι	3	21,4	11	78,6	
Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης	Όχι	198	68,3	92	31,7	<0,001
	Ναι	17	39,5	26	60,5	
Θυρεοειδοπάθεια	Όχι	206	64,8	112	35,2	0,705
	Ναι	9	60,0	6	40,0	
Ύπαρξη άλλων επιπλοκών κατά την κύηση	Όχι	201	69,3	89	30,7	<0,001
	Ναι	14	32,6	29	67,4	

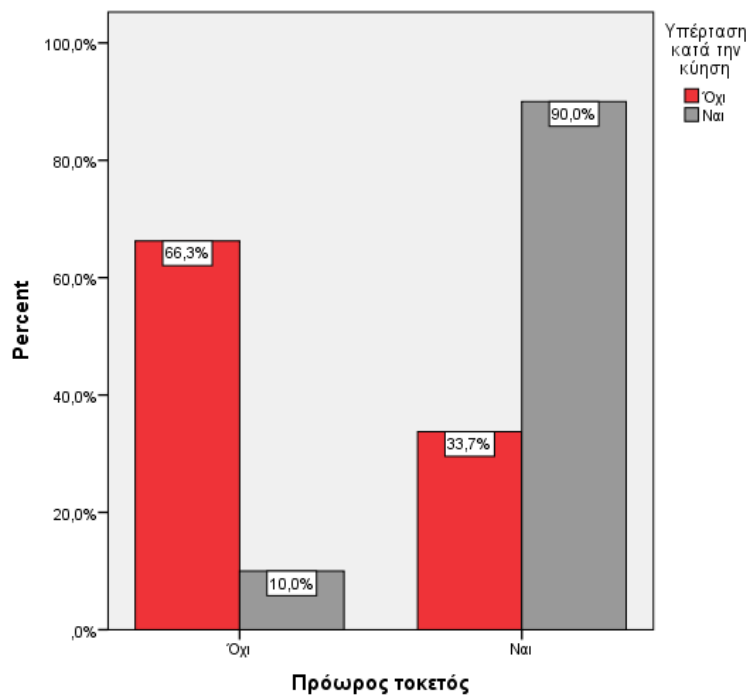
*Fisher's exact test

Το ποσοστό πρόωρου τοκετού ήταν σημαντικά υψηλότερο στις περιπτώσεις που υπήρξε αιμορραγία κατά την κύηση, υπέρταση κατά την κύηση, προεκλαμψία κατά την κύηση, σακχαρώδης διαβήτης κύησης ή κάποια άλλη επιπλοκή.

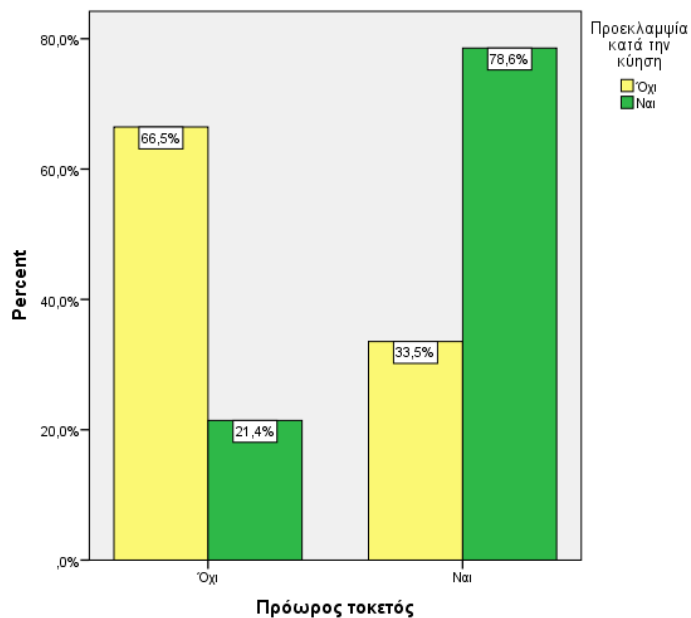
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με το αν παρουσίασαν αιμορραγία οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.



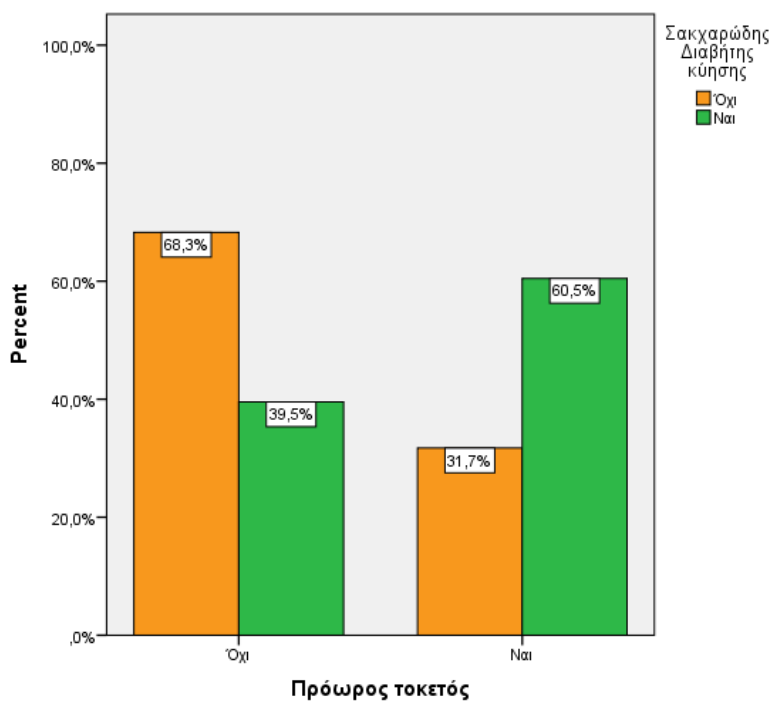
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με το αν παρουσίασαν υπέρταση οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.



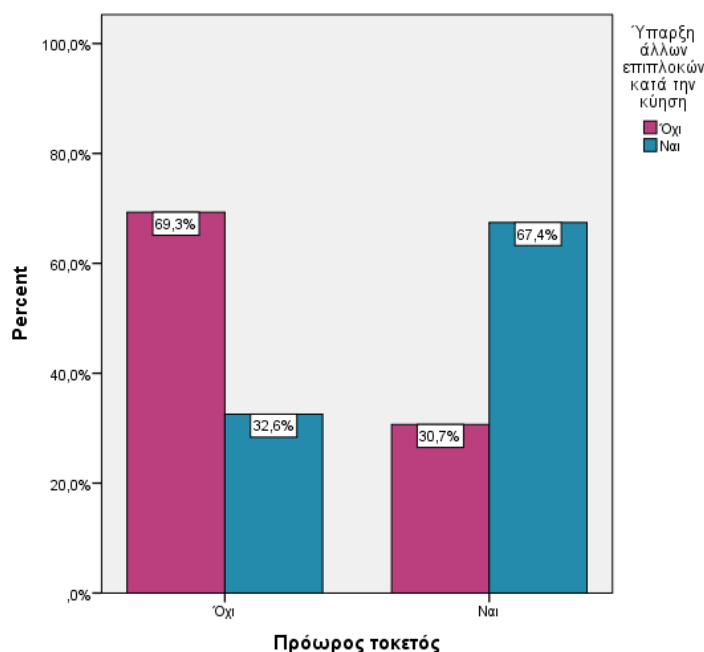
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με το αν παρουσίασαν προεκλαμψία οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με το αν παρουσίασαν σακχαρώδη διαβήτη οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά πρόωρου τοκετού ανάλογα με το αν παρουσίασαν άλλες επιπλοκές οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.



Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την επιτυχή έκβαση κύησης και σαν ανεξάρτητες τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων, τα στοιχεία από το γυναικολογικό τους ιστορικό, από τον έλεγχο που έκαναν κατά την προετοιμασία και τη διάρκεια της κύησης και τις επιπλοκές που παρουσίασαν. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise method) βρέθηκαν τα ακόλουθα αποτελέσματα:

		OR (95% ΔΕ)*	P
Τρόπος σύλληψης (Τοκετός 1)	Αυτόματη	1,00**	
	Υποβοηθούμενη	2,55 (1,45 - 4,48)	0,001
Δίδυμη κύηση	Όχι	1,00	
	Ναι	5,48 (2,38 - 12,6)	<0,001
Συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση	Όχι	1,00	
	Ναι	0,24 (0,13 - 0,48)	<0,001
Υπέρταση κατά την κύηση	Όχι	1,00	
	Ναι	21,29 (2,24 - 202,63)	0,008
Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης	Όχι	1,00	
	Ναι	2,7 (1,24 - 5,9)	0,013
Υπαρξη άλλων επιπλοκών κατά την κύηση	Όχι	1,00	
	Ναι	6,29 (2,95 - 13,39)	<0,001

*σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **κατηγορία αναφοράς

Ο τρόπος σύλληψης, η ύπαρξη δίδυμης κύησης, η συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση, η εμφάνιση υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη ή άλλων επιπλοκών κατά την κύηση βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη πρόωρου τοκετού.

Συγκεκριμένα:

- Οι συμμετέχουσες με υποβοηθούμενη σύλληψη είχαν 2,55 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες με αυτόματη σύλληψη.
- Οι συμμετέχουσες με δίδυμη κύηση είχαν 5,48 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν δίδυμη κύηση.
- Στις περιπτώσεις που γινόταν συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση υπήρξε κατά 76% μειωμένη πιθανότητα πρόωρου τοκετού.
- Οι συμμετέχουσες με υπέρταση κατά την κύηση είχαν 21,29 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες χωρίς υπέρταση.
- Οι συμμετέχουσες σακχαρώδη διαβήτη κύησης είχαν 2,70 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες χωρίς σακχαρώδη διαβήτη κύησης.
- Οι συμμετέχουσες με άλλες επιπλοκές κατά την κύηση είχαν 6,29 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες χωρίς άλλες επιπλοκές κατά την κύηση.

Συσχέτιση της εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα με τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχουσών και τα στοιχεία που αφορούν στο ιστορικό τους, τον έλεγχο κατά τον προγραμματισμό και τη διάρκεια της κύησης καθώς και τις επιπλοκές που παρουσίασαν.

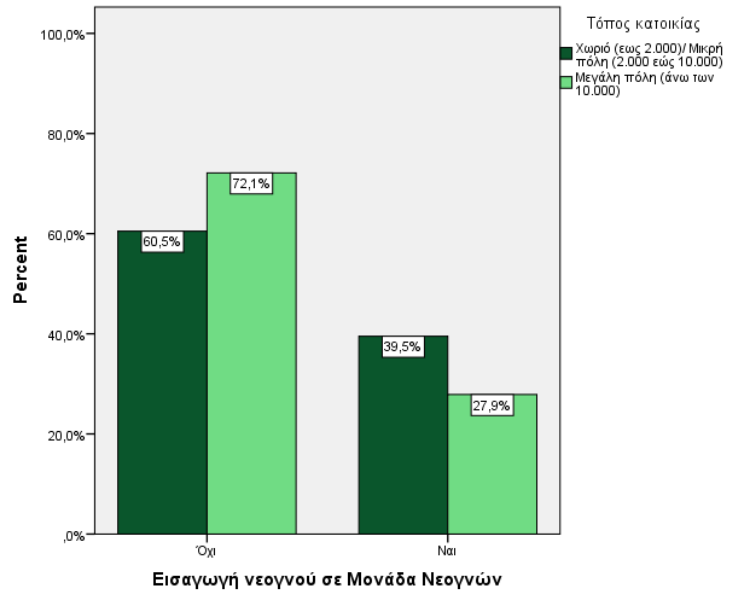
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ανάλογα με τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχουσών.

		Εισαγωγή νεογνού σε Μονάδα Νεογνών (Τοκετός 1)				P Pearson's x ² test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Εθνικότητα	Ελληνική	220	68,8	100	31,3	0,105*
	Άλλη	7	100,0	0	0,0	
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Δημοτικό/ Λύκειο	63	62,4	38	37,6	0,328
	ΤΕΙ-ΑΕΙ/ Μεταπτυχιακό-Διδακτορικό	128	68,1	60	31,9	
Τόπος κατοικίας	Χωριό (εως 2.000)/ Μικρή πόλη (2.000 έως 10.000)	49	60,5	32	39,5	0,049
	Μεγάλη πόλη (άνω των 10.000)	176	72,1	68	27,9	
Έγγαμη	Όχι	24	72,7	9	27,3	0,355
	Ναι	166	64,6	91	35,4	
Τύπος αναμίας	Ομόζυγος	174	66,9	86	33,1	0,482
	Ενδιάμεσος	36	72,0	14	28,0	

*Fisher's exact test

Το ποσοστό εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ήταν σημαντικά υψηλότερο στις συμμετέχουσες που έμεναν σε χωριό ή μικρή πόλη.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ανάλογα με τον τόπο διαμονής των συμμετεχουσών.



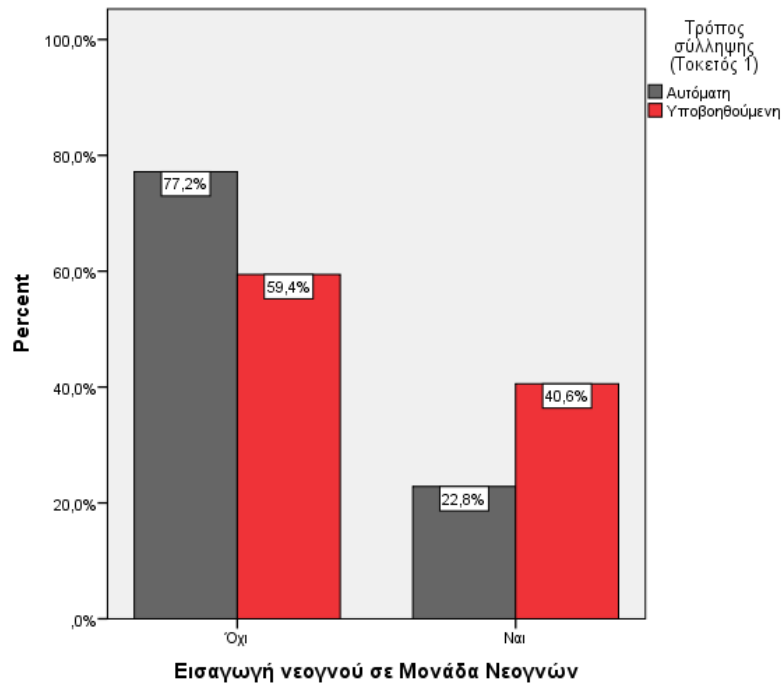
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά επιτυχούς έκβασης της κύησης ανάλογα με τα στοιχεία από το γυναικολογικό ιστορικό των συμμετεχουσών.

		Εισαγωγή νεογνού σε Μονάδα Νεογνών (Τοκετός 1)				P Pearson's x ² test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Ηλικία εμμηναρχής (σε έτη), μέση τιμή (SD)		14,1 (1,8)		14,4 (2,2)		0,317 ⁺
Κύκλος	Σταθερός	133	66,5	67	33,5	0,771
	Ασταθής	56	68,3	26	31,7	
Τρόπος σύλληψης (Τοκετός 1)	Αυτόματη	142	77,2	42	22,8	0,001
	Υποβοηθούμενη	85	59,4	58	40,6	
Αριθμός αυτόματων αποβολών, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		0,2 (0,5)	0 (0 - 0)	0,5 (0,9)	0 (0 - 1)	0,022⁺⁺
Αριθμός τεχνητών εκτρώσεων, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		0,2 (0,4)	0 (0 - 0)	0,7 (3,2)	0 (0 - 0)	0,412 ⁺⁺
Δίδυμη κύηση	Όχι	215	74,7	73	25,3	<0,001
	Ναι	12	30,8	27	69,2	
Είδος τοκετού (Τοκετός 1)	ΦΤ	25	75,8	8	24,2	0,378
	ΚΤ	198	68,3	92	31,7	
Προηγούμενο παθολογικό τεστ Παπανικολάου (ΠΑΠ τεστ)	Όχι	168	68,0	79	32,0	0,026
	Ναι	16	48,5	17	51,5	
Ύπαρξη παθήσεων μήτρας	Όχι	179	67,5	86	32,5	0,038
	Ναι	5	38,5	8	61,5	
Ύπαρξη παθήσεων τραχήλου	Όχι	180	66,4	91	33,6	0,117 [*]
	Ναι	1	25,0	3	75,0	
Ύπαρξη HPV	Όχι	165	66,8	82	33,2	0,094
	Ναι	16	51,6	15	48,4	
Άλλη γυναικολογική πάθηση	Όχι	166	65,9	86	34,1	0,200 [*]
	Ναι	5	45,5	6	54,5	

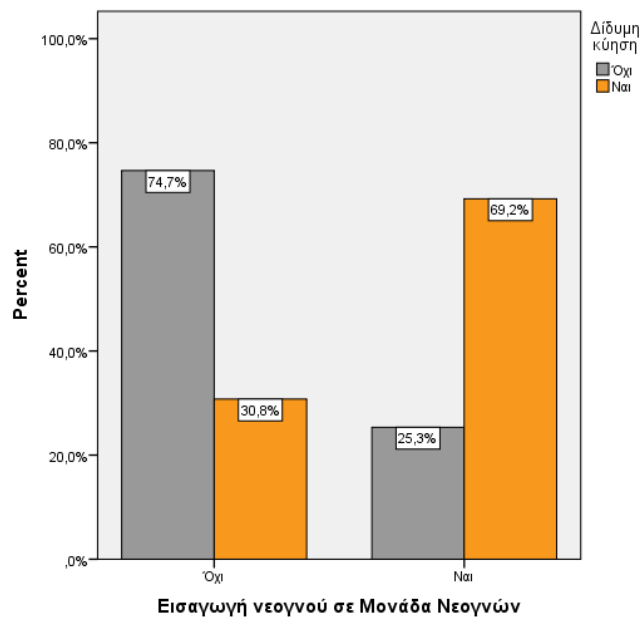
⁺Student's t-test ⁺⁺Mann-Whitney test ^{*}Fisher's exact test

Το ποσοστό εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ήταν σημαντικά υψηλότερο στις κυήσεις που η σύλληψη έγινε υποβοηθούμενη καθώς και στις δίδυμες κυήσεις. Ακόμα, ο αριθμός αυτόματων αποβολών ήταν σημαντικά υψηλότερος στις περιπτώσεις που έγινε εισαγωγή του νεογνού στη μονάδα. Επίσης, το ποσοστό εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ήταν σημαντικά υψηλότερο στις περιπτώσεις που υπήρξε προηγούμενο παθολογικό τεστ Παπανικολάου ή κάποια πάθηση της μήτρας.

Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ανάλογα με τον τρόπο σύλληψης των συμμετεχουσών.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ανάλογα με το αν ήταν δίδυμη η κύηση των συμμετεχουσών.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ανάλογα με στοιχεία που αφορούσαν στον έλεγχο των συμμετεχουσών κατά τον προγραμματισμό της κύησης.

		Εισαγωγή νεογνού σε Μονάδα Νεογνών (Τοκετός 1)				P Pearson's x ² test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας	Όχι	42	79,2	11	20,8	0,090
	Ναι	185	67,5	89	32,5	
Έλεγχος λοιμωδών νοσημάτων (HIV, HBV, HCV)	Όχι	49	76,6	15	23,4	0,167
	Ναι	178	67,7	85	32,3	
Εκτίμηση αιμοσιδήρωσης	Όχι	44	83,0	9	17,0	0,019
	Ναι	183	66,8	91	33,2	
Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας	Όχι	57	65,5	30	34,5	0,357
	Ναι	170	70,8	70	29,2	
Έλεγχος κατάσταση σπληνός	Όχι	69	61,6	43	38,4	0,027
	Ναι	158	73,5	57	26,5	
Ανασκόπηση φαρμάκων	Όχι	63	77,8	18	22,2	0,060
	Ναι	164	66,7	82	33,3	

Το ποσοστό εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ήταν σημαντικά υψηλότερο στις περιπτώσεις που είχε γίνει εκτίμηση αιμοσιδήρωσης ενώ ήταν σημαντικά χαμηλότερο στις περιπτώσεις που είχε γίνει έλεγχος για την κατάσταση σπληνός.

Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ανάλογα με στοιχεία που αφορούσαν στον έλεγχο των συμμετεχουσών κατά τη διάρκεια της κύησης.

		Εισαγωγή νεογνού σε Μονάδα Νεογνών (Τοκετός 1)				P Pearson's x ² test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Αμνιοπαρακέντηση	Όχι	188	68,9	85	31,1	0,625
	Ναι	39	72,2	15	27,8	
Συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση	Όχι	42	67,7	20	32,3	0,750
	Ναι	185	69,8	80	30,2	
Διατήρηση αιμοσφαιρίνης 10-10.5g/dl	Όχι	37	57,8	27	42,2	0,025
	Ναι	190	72,2	73	27,8	
Αύξηση συχνότητας μεταγγίσεων	Όχι	31	62,0	19	38,0	0,216
	Ναι	196	70,8	81	29,2	
Διακοπή αποσιδήρωσης	Όχι	38	76,0	12	24,0	0,272
	Ναι	189	68,2	88	31,8	
Μέτρηση φερριτίνης κάθε μήνα	Όχι	114	63,3	66	36,7	0,008
	Ναι	113	76,9	34	23,1	
Σακχαρώδης διαβήτης	Όχι	126	72,4	48	27,6	0,210
	Ναι	101	66,0	52	34,0	
Θυρεοειδική λειτουργία	Όχι	98	68,1	46	31,9	0,635
	Ναι	129	70,5	54	29,5	
Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας	Όχι	79	62,2	48	37,8	0,024
	Ναι	148	74,0	52	26,0	
Μαιευτική παρακολούθηση	Όχι	30	65,2	16	34,8	0,505
	Ναι	197	70,1	84	29,9	
Λήψη τροφοβλάστης	Όχι	216	69,9	93	30,1	0,431
	Ναι	11	61,1	7	38,9	
Λήψη συμπληρωμάτων κατά την κύηση	Όχι	62	57,9	45	42,1	0,002
	Ναι	165	75,0	55	25,0	
Λήψη φαρμάκων κατά την κύηση	Όχι	162	77,9	46	22,1	<0,001
	Ναι	65	54,6	54	45,4	
Κάπνισμα κατά την κύηση	Όχι	198	67,3	96	32,7	0,015
	Ναι	29	87,9	4	12,1	

Το ποσοστό εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ήταν σημαντικά χαμηλότερο στις περιπτώσεις που είχε γίνει διατήρηση αιμοσφαιρίνης 10-10.5g/dl, μέτρηση φερριτίνης κάθε μήνα, έλεγχος ηπατικής λειτουργίας κατά την κύηση, που οι συμμετέχουσες έπαιρναν συμπληρώματα και που οι συμμετέχουσες ελέγχονταν για κάπνισμα κατά την

κύηση. Αντίθετα, το ποσοστό εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ήταν σημαντικά υψηλότερο στις περιπτώσεις που οι συμμετέχουσες ελέγχονταν για φάρμακα κατά την κύηση.

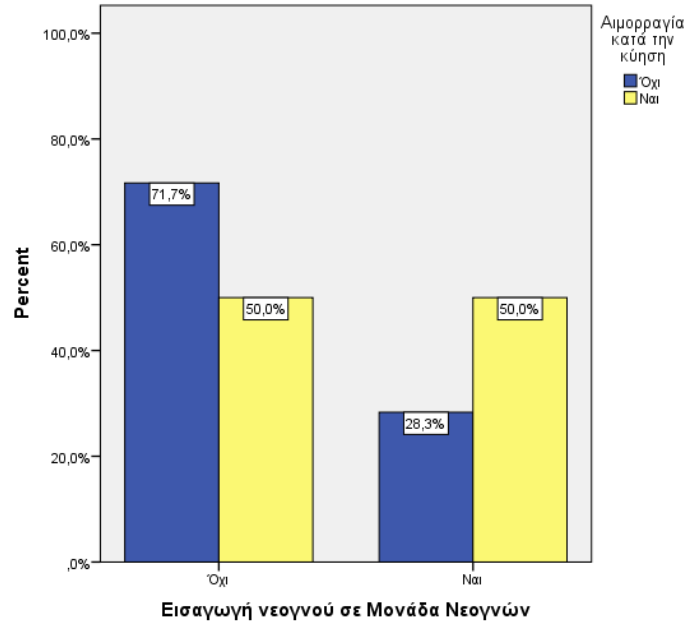
Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ανάλογα με τις επιπλοκές που παρουσίασαν οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.

		Εισαγωγή νεογνού σε Μονάδα Νεογνών (Τοκετός 1)				P Pearson's x ² test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Αιμορραγία κατά την κύηση	Όχι	210	71,7	83	28,3	0,009
	Ναι	17	50,0	17	50,0	
Αποκόλληση	Όχι	221	70,2	94	29,8	0,198*
	Ναι	6	50,0	6	50,0	
Υπέρταση κατά την κύηση	Όχι	223	70,3	94	29,7	0,073*
	Ναι	4	40,0	6	60,0	
Προεκλαμψία κατά την κύηση	Όχι	223	71,2	90	28,8	0,002*
	Ναι	4	28,6	10	71,4	
Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης	Όχι	212	74,6	72	25,4	<0,001
	Ναι	15	34,9	28	65,1	
Θυρεοειδοπάθεια	Όχι	224	71,3	90	28,7	0,001*
	Ναι	3	23,1	10	76,9	
Υπαρξη άλλων επιπλοκών κατά την κύηση	Όχι	202	71,1	82	28,9	0,085
	Ναι	25	58,1	18	41,9	

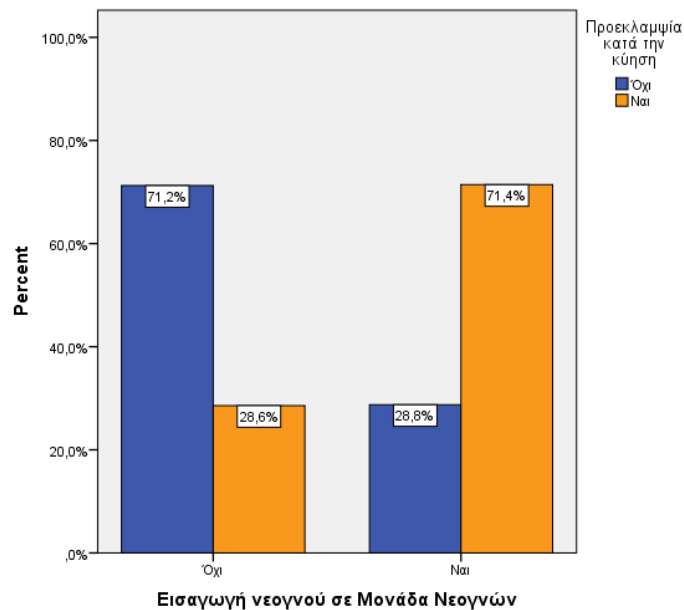
*Fisher's exact test

Το ποσοστό εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ήταν σημαντικά υψηλότερο στις συμμετέχουσες που παρουσίασαν αιμορραγία, προεκλαμψία, σακχαρώδη διαβήτη και θυρεοειδοπάθεια κατά τη διάρκεια της κύησης.

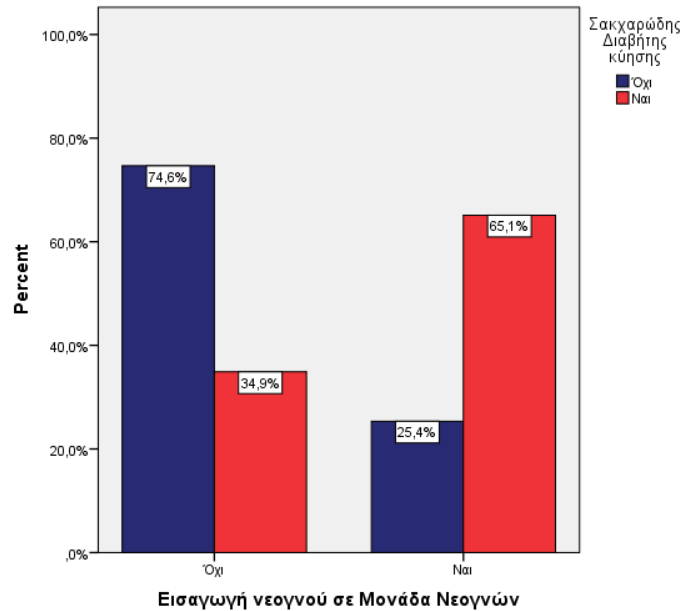
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ανάλογα με το αν παρουσίασαν αιμορραγία οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.



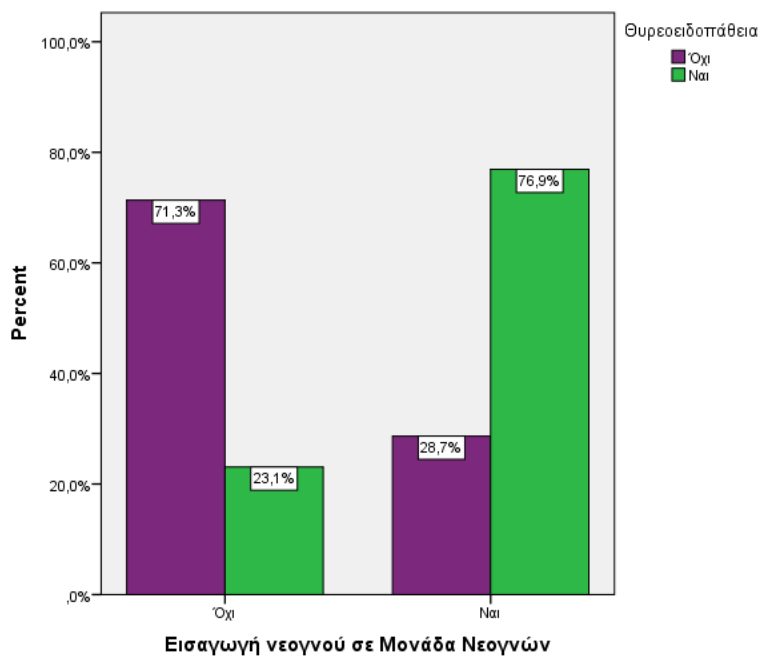
Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ανάλογα με το αν παρουσίασαν προεκλαμψία οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ανάλογα με το αν παρουσίασαν σακχαρώδη διαβήτη οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.



Στο γράφημα που ακολουθεί δίνονται τα ποσοστά εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα ανάλογα με το αν παρουσίασαν θυρεοειδοπάθεια οι συμμετέχουσες κατά τη διάρκεια της κύησης.



Στη συνέχεια έγινε πολυπαραγοντική λογαριθμιστική παλινδρόμηση έχοντας σαν εξαρτημένη μεταβλητή την εισαγωγή του νεογνού στη μονάδα και σαν ανεξάρτητες τα δημογραφικά στοιχεία των συμμετεχόντων, τα στοιχεία από το γυναικολογικό τους ιστορικό, από τον έλεγχο που έκαναν κατά την προετοιμασία και τη διάρκεια της κύησης και τις επιπλοκές που παρουσίασαν. Με τη μέθοδο διαδοχικής ένταξης-αφαίρεσης (stepwise method) βρέθηκαν τα ακόλουθα αποτελέσματα:

		OR (95% ΔΕ)	P
Αριθμός αυτόματων αποβολών		3,3 (1,82 - 5,98)	<0,001
Δίδυμη κύηση	Όχι	1,00**	
	Ναι	12,61 (4,67 - 34,06)	<0,001
Προηγούμενο παθολογικό τεστ Παπανικολάου (ΠΑΠ τεστ)	Όχι	1,00	
	Ναι	5,06 (1,8 - 14,23)	0,002
Ύπαρξη παθήσεων μήτρας	Όχι	1,00	
	Ναι	5,69 (1,37 - 23,68)	0,017
Διατήρηση αιμοσφαιρίνης 10-10.5g/dl	Όχι	1,00	
	Ναι	0,4 (0,17 - 0,92)	0,032
Λήψη συμπληρωμάτων κατά την κύηση	Όχι	1,00	
	Ναι	0,39 (0,19 - 0,81)	0,012
Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης	Όχι	1,00	
	Ναι	3,75 (1,36 - 10,4)	0,011
Θυρεοειδοπάθεια	Όχι	1,00	
	Ναι	23,03 (2,47 - 214,79)	0,006

*σχετικός λόγος (95% Διάστημα Εμπιστοσύνης) **κατηγορία αναφοράς

Ο αριθμός αυτόματων αποβολών, η ύπαρξη δίδυμης κύησης, παθολογικού τεστ ΠΑΠ, παθήσεων μήτρας, η διατήρηση αιμοσφαιρίνης, η λήψη συμπληρωμάτων κατά την κύηση καθώς και η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και θυρεοειδοπάθειας κατά την κύηση βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την εισαγωγή του νεογνού στη μονάδα. Συγκεκριμένα:

- Όσο αυξάνεται ο αριθμός αυτόματων αποβολών τόσο αυξάνεται η πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα.
- Οι συμμετέχουσες με δίδυμη κύηση είχαν 12,61 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν δίδυμη κύηση.
- Οι συμμετέχουσες με παθολογικό τεστ ΠΑΠ είχαν 5,06 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν παθολογικό τεστ ΠΑΠ.

- Οι συμμετέχουσες με πάθηση στη μήτρα είχαν 5,69 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν πάθηση στη μήτρα.
- Στις περιπτώσεις που διατηρήθηκε η αιμοσφαιρίνη 10-10.5g/dl, η πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα μειώθηκε κατά 60%.
- Στις συμμετέχουσες που πήραν συμπληρώματα, η πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα μειώθηκε κατά 61%.
- Οι συμμετέχουσες που παρουσίασαν σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση είχαν 3,75 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν παρουσίασαν σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση.
- Οι συμμετέχουσες που παρουσίασαν θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση είχαν 23,03 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν παρουσίασαν θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση.

10. ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η περιορισμένη διάρκεια ζωής και ο υπογοναδισμός ευθύνονται για το μικρό αριθμό κήσεων που έχουν αναφερθεί μέχρι το 2000 σε ασθενείς με ομόζυγη β-ΜΑ. Η σύγχρονη όμως θεραπευτική αντιμετώπιση των ασθενών (συχνές μεταγγίσεις και η συστηματική αποσιδήρωση), η καλύτερη ιατρική φροντίδα και κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου βελτίωσε σημαντικά την πρόγνωση και την επιβίωση τους και έχει οδηγήσει στη βελτίωση του επιπέδου ζωής και στην επιτυχή έκβαση της αναπαραγωγικής ικανότητας και της δημιουργίας οικογένειας. Αξίζει να αναφερθεί ότι μεταξύ των ετών 1949 και 1957 μόλις 9% των ασθενών με β-ΜΑ έφτανε στην ηλικία των 6 ετών, ενώ ακόμα και στα τέλη της δεκαετίας του 1970 το 50% του θαλασσαιμικού πληθυσμού στη γειτονική Ιταλία πέθαινε πριν τα 12 έτη. Η συστηματική θεραπεία των ασθενών τροποποίησε την κλινική πορεία της νόσου και έτσι μία θανατηφόρος νόσος της παιδικής ηλικίας έγινε νόσος ενηλίκων. Ο ενήλικας θαλασσιμικός διεκδικεί πλέον κοινωνικό ρόλο, επαγγελματική αποκατάσταση, ποιότητα ζωής και δημιουργία δικής του οικογένειας. Έτσι, η εγκυμοσύνη στις πάσχουσες από β-ΜΑ δεν είναι κάτι σπάνιο ιδιαίτερα τα τελευταία χρόνια και καθώς αυξάνονται οι ασθενείς που ενηλικιώνονται, περισσότερες γυναίκες με ομόζυγη β-ΜΑ θα ξεκινήσουν μια κύηση και θα δέχονται την περιγεννητική φροντίδα των ειδικών μαιευτικών κέντρων. Επομένως, είναι απαραίτητη η γνώση των παραγόντων κινδύνων κατά την κύηση γυναικών με ομόζυγη β-ΜΑ, ώστε να εξασφαλίζεται η κατάλληλη αντιμετώπιση και παρακολούθηση τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου.

Αρκετές πάσχουσες που έχουν υποβληθεί σε καλή αποσιδήρωση και μεταγγίσεις και με φυσιολογική έναρξη της εφηβείας μπορούν να τεκνοποιήσουν αυτόματα. Η πλειονότητα, όμως, των θαλασσαιμικών γυναικών πάσχει από στειρότητα λόγω του υπογοναδοτροφικού υπογοναδισμού από την συνακόλουθη των μεταγγίσεων αιμοσιδήρωση και χρειάζεται να καταφύγουν σε Τεχνικές Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής.

Η συστηματική αποσιδήρωση και τα χαμηλά επίπεδα φερριτίνης πριν την κύηση αποτελούν αναγκαία προϋπόθεση για την ομαλή πρόοδο και έκβαση του τοκετού. Οι θαλασσαιμικές ασθενείς που ενδιαφέρονται να τεκνοποιήσουν πρέπει να έχουν την ενημέρωση και την καθοδήγηση τόσο από τον αιματολόγο τους όσο και από μία ιατρική ομάδα που ασχολείται με τα προβλήματα που προκύπτουν από τη νόσο ή σχετίζονται με αυτή. Η ενημέρωση αυτή πρέπει να ξεκινά πριν τη σύλληψη και οι μελλοντικοί γονείς

πρέπει να γνωρίζουν όλα τα θέματα που αφορούν τόσο την υγεία της μητέρας όσο και του νεογνού.

Κατά τα τελευταία χρόνια η παρακολούθηση των ασθενών με θαλασσαιμία χαρακτηρίσε τις κύσεις αυτές ως κύσεις υψηλού κινδύνου λόγω της αυξημένης πιθανότητας εμφάνισης επιπλοκών στη μητέρα και στο έμβρυο σε σχέση με το γενικό πληθυσμό. Η καρδιά, το ήπαρ και το ενδοκρινικό σύστημα είναι ιδιαίτερα ευπαθή σε μια θαλασσαιμική έγκυο. Η εκτίμηση αυτών των συστημάτων τόσο πριν όσο και κατά την διάρκεια της κύησης είναι πολύ σημαντική. Επιπρόσθετα, οι θαλασσαιμικές έγκυες παρουσιάζουν αυξημένο κίνδυνο θρομβοφιλίας, λοιμώξεων και διαταραχών του αναπνευστικού. Είναι αναγκαία η συχνή παρακολούθηση από τον αιματολόγο για τη ρύθμιση των μεταγγίσεων και τη χορήγηση αποσιδήρωσης αν αυτή χρειαστεί. Την κύρια ευθύνη βέβαια φέρει ο εξειδικευμένος γυναικολόγος που θα παρακολουθεί τη μητέρα και το έμβρυο.

Υπάρχουν κάποιες βασικές προϋποθέσεις καλής έκβασης και ασφάλειας της κύησης. Κατά τον προγραμματισμό της κύησης πρέπει να γίνεται εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας (ECG, υπερηχοκαρδιογράφημα, MRI), έλεγχος ηπατικής λειτουργίας (ηπατικά ένζυμα, υπερηχογράφημα, MRI, βιοψία), έλεγχος για ιογενείς λοιμώξεις: HBV, HCV, HIV, CMV, ενδοκρινολογικός έλεγχος: σακχαρώδης διαβήτης, θυρεοειδής, εκτίμηση αιμοσιδήρωσης, εκτίμηση κατάστασης της σπληνός, έλεγχος για θρομβοφιλία, ανασκόπηση των φαρμάκων, έλεγχος της οστικής υγείας: βιταμίνη D, ασβέστιο, DEXA, ακτινογραφία, διερεύνηση πιθανής αιμοσφαιρινοπάθειας του συντρόφου και βελτιστοποίηση του τρόπου ζωής (διατροφή, κάπνισμα, χρήση οινόπνεύματος).

Κατά την κύηση είναι απαραίτητη η συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση, η διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα 10-10.5g/dl, η αύξηση της συχνότητας μεταγγίσεων, η διακοπή αποσιδήρωσης, η μέτρηση φερριτίνης κάθε μήνα, η ενδοκρινολογική παρακολούθηση με έλεγχο του σακχαρώδους διαβήτη και της θυρεοειδικής λειτουργίας, η παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας και η στενή μαιευτική παρακολούθηση μητέρας-εμβρύου, με υπερηχογράφημα για παρακολούθηση της ενδομήτριας ανάπτυξης.

Στην μελέτη μας, για την εύρεση ανεξάρτητων παραγόντων που σχετίζονται με την επιτυχή έκβαση της κύησης, τον πρόωρο τοκετό και την εισαγωγή του νεογνού στη μονάδα έγιναν αναλύσεις λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (logistic regression analysis)

με τη διαδικασία διαδοχικής ένταξης/αφαίρεσης (stepwise) και προέκυψαν σχετικοί λόγοι (Odds ratio) με τα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης τους (95% ΔΕ).

Δεδομένου ότι οι βιβλιογραφικές αναφορές σχετικά με την κύηση στη Μεσογειακή Αναιμία είναι περιορισμένες, σκοπός αυτής της μελέτης είναι η καταγραφή και η δημιουργία μίας βάσης δεδομένων ασθενών. Μελετήσαμε 335 γυναίκες από 24 Μονάδες Μεσογειακής Αναιμίας, 603 κυήσεις, 450 τοκετούς, εκ των οποίων 39 δίδυμες κυήσεις, και 489 νεογνά.

Τα πιο σημαντικά σημεία της μελέτης είναι ότι ποσοστό 59,6% των τοκετών που καταγράφηκαν η σύλληψη είχε γίνει αυτόματα και 40,4% είχε γίνει υποβοηθούμενα, ενώ ο μέσος αριθμός κυήσεων ήταν 1,8. 11,7% των συμμετεχουσών είχε παθολογικό τεστ ΠΑΠ. Επίσης, ποσοστό 5,0% των συμμετεχουσών είχε κάποια πάθηση της μήτρας, 1,8% κάποια πάθηση στον τράχηλο, 11,4% είχε HPV και 4,1% είχε κάποια άλλη παθολογική πάθηση. 83,3% των συμμετεχουσών είχε κάνει εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας και εκτίμηση αιμοσιδήρωσης κατά τον προγραμματισμό της κύησης. Επίσης, ποσοστό 80,0% των συμμετεχουσών είχε κάνει έλεγχο λοιμωδών νοσημάτων (HIV, HBV, HCV). 85,4% των συμμετεχουσών είχε μαιευτική παρακολούθηση κατά τη διάρκεια της κύησης και 84,2% έγινε αύξηση συχνότητας μεταγγίσεων και διακοπή αποσιδήρωσης. Συμπληρώματα κατά την κύηση έλαβε 66,6%, φάρμακα ποσοστό 36,4% ενώ 9,9% κάπνιζε. Στη μελέτη μας, 14,3 % των συμμετεχουσών παρουσίασε αιμορραγία της κύησης (αιμορραγία/αποκόλληση), η οποία επιπλέκει το 4-5 % των κυήσεων στο γενικό πληθυσμό. Ποσοστό 7.8 % των συμμετεχουσών παρουσίασε υπερτασική νόσο της κύησης, η οποία επιπλέκει το 4-5 % των κυήσεων είτε ως υπέρταση κύησης είτε ως προεκλαμψία. Ποσοστό 12,8% των συμμετεχουσών παρουσίασε σακχαρώδη διαβήτη κύησης, η επίπτωση του οποίου στην κύηση είναι 4 – 6 % (90% αφορά ΣΔ κύησης και το υπόλοιπο 10% ΣΔ τύπου I και II). Στη μελέτη μας 4,5 % των συμμετεχουσών παρουσίασε θυρεοειδοπάθεια ενώ η επίπτωση του υποθυρεοειδισμού στην κύηση υπολογίζεται σε 0,3-0,5 % και του κλινικού υποθυρεοειδισμού σε 2-3% και του υπερθυρεοειδισμού σε 0,2 %. 12,8% . 96,6% των συμμετεχουσών είχε επιτυχημένη κύηση κατά τον τελευταίο τοκετό. 65,3% των τοκετών που καταγράφηκαν είχε διάρκεια 37-40 εβδομάδες και 28,8% 33-36 εβδομάδες. 35,4% των συμμετεχουσών γέννησαν πρόωρα κατά τον τελευταίο τοκετό. Τέλος, 30,6% των πρώτων τοκετών εισήχθη το νεογνό στη μονάδα, με μέση διάρκεια νοσηλείας τις 17,8 ημέρες.

Επίσης οφείλουμε να αναφέρουμε ότι ο αριθμός αυτόματων αποβολών, ο έλεγχος για διαβήτη, η λήψη φαρμάκων κατά την κύηση και η ύπαρξη δίδυμης κύησης βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την επιτυχή έκβαση της κύησης. Συγκεκριμένα, για αύξηση του αριθμού αυτόματων αποβολών κατά 1, η πιθανότητα για επιτυχή έκβαση μειώνεται κατά 47%. Οι συμμετέχουσες που λάμβαναν φάρμακα είχαν κατά 82% μικρότερη πιθανότητα επιτυχούς έκβασης της κύησης, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν ελάμβαναν. Τέλος, οι συμμετέχουσες με δίδυμη κύηση είχαν κατά 88% μικρότερη πιθανότητα επιτυχούς έκβασης της κύησης, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν δίδυμη κύηση.

Αξιοσημείωτο ήταν επίσης το γεγονός ότι ο τρόπος σύλληψης, η ύπαρξη δίδυμης κύησης, η συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση, η εμφάνιση υπέρτασης, σακχαρώδη διαβήτη ή άλλων επιπλοκών κατά την κύηση βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την ύπαρξη πρόωρου τοκετού. Συγκεκριμένα, οι συμμετέχουσες με υποβοηθούμενη σύλληψη είχαν 2,55 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες με αυτόματη σύλληψη. Οι συμμετέχουσες με δίδυμη κύηση είχαν 5,48 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν δίδυμη κύηση. Στις περιπτώσεις που γινόταν συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση υπήρξε κατά 76% μειωμένη πιθανότητα πρόωρου τοκετού. Οι συμμετέχουσες με υπέρταση κατά την κύηση είχαν 21,29 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες χωρίς υπέρταση. Οι συμμετέχουσες με σακχαρώδη διαβήτη κύησης είχαν 2,70 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες χωρίς σακχαρώδη διαβήτη κύησης. Τέλος, οι συμμετέχουσες με άλλες επιπλοκές κατά την κύηση είχαν 6,29 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα πρόωρου τοκετού, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες χωρίς άλλες επιπλοκές κατά την κύηση.

Όσον αφορά το νεογνό, ο αριθμός αυτόματων αποβολών, η ύπαρξη δίδυμης κύησης, παθολογικού τεστ ΠΑΠ, παθήσεων μήτρας, η διατήρηση αιμοσφαιρίνης, η λήψη συμπληρωμάτων κατά την κύηση καθώς και η εμφάνιση σακχαρώδους διαβήτη και θυρεοειδοπάθειας κατά την κύηση βρέθηκαν να σχετίζονται ανεξάρτητα με την εισαγωγή του νεογνού στη μονάδα. Συγκεκριμένα, όσο αυξάνεται ο αριθμός αυτόματων αποβολών τόσο αυξάνεται η πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα. Οι συμμετέχουσες με δίδυμη κύηση είχαν 12,61 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν δίδυμη κύηση. Οι συμμετέχουσες με παθολογικό τεστ ΠΑΠ είχαν 5,06 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που

δεν είχαν παθολογικό τεστ ΠΑΠ. Οι συμμετέχουσες με πάθηση στη μήτρα είχαν 5,69 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν πάθηση στη μήτρα. Στις περιπτώσεις που διατηρήθηκε η αιμοσφαιρίνη 10-10.5g/dl, η πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα μειώθηκε κατά 60%. Στις συμμετέχουσες που πήραν συμπληρώματα, η πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα μειώθηκε κατά 61%. Οι συμμετέχουσες που παρουσίασαν σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση είχαν 3,75 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν παρουσίασαν σακχαρώδη διαβήτη κατά την κύηση. Οι συμμετέχουσες που παρουσίασαν θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση είχαν 23,03 φορές μεγαλύτερη πιθανότητα εισαγωγής του νεογνού στη μονάδα, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν παρουσίασαν θυρεοειδοπάθεια κατά την κύηση.

Περιορισμοί

- Ελλιπή στοιχεία

Σε κάποιες περιπτώσεις παρατηρήθηκαν ελλιπή στοιχεία στους φακέλους των ασθενών στα κέντρα μεσογειακής αναιμίας. Για παράδειγμα, δεν υπήρχαν οι τιμές φερριτίνης προ και μετά της κύησης. Οι ιατρικοί φάκελοι στα περισσότερα νοσοκομεία ακόμα και σήμερα είναι χειρόγραφοι, ογκώδεις, δυσεύρετοι και δυσανάγνωστοι, ενώ πολλές φορές χάνονται, φθείρονται και αλλοιώνονται. Γι'αυτό και τίθεται το θέμα για εκσυγχρονισμό του συστήματος υγείας με τη χρήση του Ηλεκτρονικός Φάκέλος Υγείας (ΗΦΥ), όπου θα αποθηκεύονται και θα φυλάσσονται όλες οι πληροφορίες που αφορούν στο ιατρικό ιστορικό του ασθενούς ώστε να είναι δυνατή η προσπέλασή του από οποιοδήποτε νοσοκομείο ή ιατρό και ταυτόχρονα να αποτελεί το κέντρο για τη διάγνωση και θεραπευτική αντιμετώπιση του ασθενούς καθώς και τη βάση επιδημιολογικών ερευνών.

- Αδυναμία ταυτοποίησης με τους φακέλους των μαιευτικών κλινικών

Σε πολλές περιπτώσεις οι θαλασσαιμικές έγκυες είτε λόγω έλλειψης μαιευτικών κλινικών, π.χ. Νοσοκομείο Παιδων "Αγία Σοφία", Γενικό Νοσοκομείο «Ιπποκράτειο», Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Γ.Γεννηματάς», είτε λόγω προσωπικής επιλογής παρακολουθούνται σε άλλα δημόσια ή ιδιωτικά μαιευτήρια με αποτέλεσμα να υπάρχει αδυναμία ταυτοποίησης με τους φακέλους των μαιευτικών κλινικών. Αναδεικνύεται λοιπόν το θέμα της στενής συνεργασίας των αιματολόγων των μονάδων μεσογειακής αναιμίας και των μαιευτήρων – γυναικολόγων.

Συμπεράσματα

Η μελέτη αυτή αποτελεί τη μεγαλύτερη μελέτη στον ελλαδικό χώρο και ουσιαστικά είναι η πρώτη συστηματική προσπάθεια καταγραφής των κήσεων στη β-Μεσογειακή Αναιμία στην Ελλάδα.

Συμπερασματικά, η κήση στη β-ΜΑ αποτελεί μια κατάσταση υψηλού κινδύνου με αυξημένα ποσοστά επιπλοκών τόσο για τη μητέρα όσο και το έμβρυο. Με την προϋπόθεση μιας δι-εξειδικευμένης παρακολούθησης και της στενής συνεργασίας μιας ομάδας ιατρών (αιματολόγος, καρδιολόγος, ενδοκρινολόγος, ηπατολόγος, μαιευτήρας – γυναικολόγος) η κήση είναι εφικτή και μπορεί να εξελιχθεί ομαλά και με ασφάλεια τόσο για τη θαλασσαιμική μητέρα όσο και για το νεογνό της.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Weatherall DJ, Clegg JB. Inherited haemoglobin disorders: an increasing global health problem. *Bull World Health Organ.* 2001;79(8):704–12.
2. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. *Hematol Am Soc Hematol Educ Program.* 2004;14–34.
3. Aessopos A, Karabatsos F, Farmakis D, Katsantoni A, Hatziliami A, Youssef J, et al. Pregnancy in patients with well-treated beta-thalassemia: outcome for mothers and newborn infants. *Am J Obstet Gynecol.* 1999 Feb;180(2 Pt 1):360–5.
4. Kyrri AR, Kalogerou E, Loizidou D, Ioannou C, Makariou C, Kythreotis L, et al. The changing epidemiology of β -thalassemia in the Greek-Cypriot population. *Hemoglobin.* 2013;37(5):435–43.
5. Kalleas C, Anagnostopoulos K, Sinopoulou K, Delaki E, Margaritis D, Bourikas G, et al. Phenotype and genotype frequency of β -thalassemia and sickle cell disease carriers in Halkidiki, Northern Greece. *Hemoglobin.* 2012;36(1):64–72.
6. Kattamis C, Sofocleous C, Ladis V, Kattamis A. Athens University thalassemia expertise unit: evolution, structure, perspectives and patients' expectations. *Georgian Med News.* 2013 Sep;(222):94–8.
7. Ladis V, Karagiorga-Lagana M, Tsatra I, Chouliaras G. Thirty-year experience in preventing haemoglobinopathies in Greece: achievements and potentials for optimisation. *Eur J Haematol.* 2013 Apr;90(4):313–22.
8. Voskaridou E, Balassopoulou A, Boutou E, Komninaka V, Christoulas D, Dimopoulou M, et al. Pregnancy in beta-thalassemia intermedia: 20-year experience of a Greek thalassemia center. *Eur J Haematol.* 2014 Dec;93(6):492–9.
9. Voskaridou E, Ladis V, Kattamis A, Hassapopoulou E, Economou M, Kourakli A, et al. A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deducted demographics, trends in mortality and affected births. *Ann Hematol.* 2012 Sep;91(9):1451–8.
10. Bauer DE, Orkin SH. Update on fetal hemoglobin gene regulation in hemoglobinopathies. *Curr Opin Pediatr.* 2011 Feb;23(1):1–8.
11. Old JM. Screening and genetic diagnosis of haemoglobin disorders. *Blood Rev.* 2003 Mar;17(1):43–53.
12. Craig JE, Rochette J, Fisher CA, Weatherall DJ, Marc S, Lathrop GM, et al. Dissecting the loci controlling fetal haemoglobin production on chromosomes 11p and 6q by the regressive approach. *Nat Genet.* 1996 Jan;12(1):58–64.
13. Hartevelde CL, Higgs DR. α -thalassaemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 May 28;5(1):13.

14. Vichinsky E. Complexity of alpha thalassemia: growing health problem with new approaches to screening, diagnosis, and therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 1202(1):180–7.
15. Higgs DR, Weatherall DJ. The Alpha Thalassaemias. *Cell Mol Life Sci.* 2009 Apr 1;66(7):1154–62.
16. Chui DHK, Fucharoen S, Chan V. Hemoglobin H disease: not necessarily a benign disorder. *Blood.* 2003 Feb 1;101(3):791–800.
17. Bowman E, Watts J, Burrows R, Chui DH. Hemoglobin barts hydrops fetalis syndrome. *Haematologia (Budap).* 1987;20(3):125–30.
18. Rousseau J, Mathew CGP, Rees JS, Toit E du, Botha MC, Harley EH. Incidence of Hb Barts and α -Thalassaemia Genotypes in a South African Population. *Acta Haematol.* 1985;73(3):159–62.
19. Al-Allawi NAS, Shamdeen MY, Rasheed NS. Homozygosity for the Mediterranean α -thalassemic deletion (hemoglobin Barts hydrops fetalis). *Ann Saudi Med.* 2010;30(2):153–5.
20. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* 2010 Feb;12(2):61–76.
21. Danjou F, Anni F, Galanello R. Beta-thalassemia: from genotype to phenotype. *Haematologica.* 2011 Nov;96(11):1573–5.
22. Rund D, Rachmilewitz E. β -Thalassemia. *N Engl J Med.* 2005 Sep 15;353(11):1135–46.
23. Thein SL. The Molecular Basis of β -Thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2013 May;3(5). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3633182/>
24. Joly P, Pondarre C, Badens C. Beta-thalassemy: molecular, epidemiological, diagnostic and clinical aspects. *Ann Biol Clin (Paris).* 2014 Nov 1;72(6):639–68.
25. Sumera A, Radhakrishnan A, Baba AA, George E. Review: Beta-thalassemia and molecular chaperones. *Blood Cells Mol Dis.* 2015 Apr 1;54(4):348–52.
26. Camaschella C, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia. *Haematologica.* 1995 Jan 1;80(1):58–68.
27. Schacherer J. Beyond the simplicity of Mendelian inheritance. *C R Biol.* 2016 Jul 1;339(7):284–8.
28. Chong JX, Buckingham KJ, Jhangiani SN, Boehm C, Sobreira N, Smith JD, et al. The Genetic Basis of Mendelian Phenotypes: Discoveries, Challenges, and Opportunities. *Am J Hum Genet.* 2015 Aug 6;97(2):199–215.
29. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet J Rare Dis.* 2010 May 21;5:11.

30. Herbert L, Muncie J, Campbell JS. Alpha and Beta Thalassemia. *Am Fam Physician*. 2009 Aug 15;80(4):339-44.
31. Esposito BP, Breuer W, Sirankapracha P, Pootrakul P, Hershko C, Cabantchik ZI. Labile plasma iron in iron overload: redox activity and susceptibility to chelation. *Blood*. 2003 Oct 1;102(7):2670-7.
32. Casanueva E, Viteri FE. Iron and oxidative stress in pregnancy. *J Nutr*. 2003 May;133(5 Suppl 2):1700S - 1708S.
33. Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions [Internet]. *International Journal of Women's Health*. 2016 [cited 2017 Mar 11]. Available from: <https://www.dovepress.com/pregnancy-in-women-with-thalassemia-challenges-and-solutions-peer-reviewed-fulltext-article-IJWH>
34. Aessopos A, Berdoukas V, Tsironi M. The heart in transfusion dependent homozygous thalassaemia today - prediction, prevention and management. *Eur J Haematol*. 2008 Feb;80(2):93-106.
35. Avila WS, Rossi EG, Ramires JAF, Grinberg M, Bortolotto MRL, Zugaib M, et al. Pregnancy in patients with heart disease: experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol*. 2003 Mar;26(3):135-42.
36. Aessopos A, Fragodimitri C, Karabatsos F, Hatziliami A, Yousef J, Giakoumis A, et al. Cardiac magnetic resonance imaging R2* assessments and analysis of historical parameters in patients with transfusion-dependent thalassemia. *Haematologica*. 2007 Jan 1;92(1):131-2.
37. Curry R, Swan L, Steer PJ. Cardiac disease in pregnancy: *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2009 Dec;21(6):508-13.
38. Kirk P, Roughton M, Porter J, Walker J, Tanner M, Patel J, et al. Cardiac T2* Magnetic Resonance for Prediction of Cardiac Complications in Thalassemia Major. *Circulation*. 2009 Nov 17;120(20):1961-8.
39. Lekawanvijit S, Chattipakorn N. Iron overload thalassemic cardiomyopathy: iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *Can J Cardiol*. 2009 Apr;25(4):213-8.
40. Tsironi M, Karagiorga M, Aessopos A. Iron Overload, Cardiac and Other Factors Affecting Pregnancy in Thalassemia Major. *Hemoglobin*. 2010 Jun 1;34(3):240-50.
41. Tsironi M, Ladis V, Margellis Z, Deftereos S, Kattamis C, Aessopos A. Impairment of cardiac function in a successful full-term pregnancy in a homozygous beta-thalassemia major: does chelation have a positive role? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2005 May 1;120(1):117-8.
42. Leecharoenkiat K, Lithanatudom P, Sornjai W, Smith DR. Iron dysregulation in beta-thalassemia. *Asian Pac J Trop Med*. 2016 Nov 1;9(11):1035-43.

43. Tziomalos K, Perifanis V. Liver iron content determination by magnetic resonance imaging. *World J Gastroenterol WJG*. 2010 Apr 7;16(13):1587–97.
44. Porter JB, Garbowski M. The Pathophysiology of Transfusional Iron Overload. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Aug 1;28(4):683–701.
45. Angelucci E, Pilo F. Management of iron overload before, during, and after hematopoietic stem cell transplantation for thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 1368(1):115–21.
46. Eleftheriou A, Kalakoutis G, Pavlides N. Transfusional transmitted viruses in pregnancy. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 1998;11 Suppl 3:901–14.
47. Walker EM, Walker SM. Effects of iron overload on the immune system. *Ann Clin Lab Sci*. 2000 Oct;30(4):354–65.
48. Sousa M de, Sousa M de. T lymphocytes and iron overload: novel correlations of possible significance to the biology of the immunological system. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 1992;87:23–9.
49. Kamal SM. Hepatitis C genotype 4 therapy: increasing options and improving outcomes. *Liver Int*. 29(s1):39–48.
50. Mohammadian S, Bazrafshan HR, Sadeghi-Nejad A. Endocrine gland abnormalities in thalassemia major: a brief review. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 2003 Sep;16(7):957–64.
51. Low LC. Growth, puberty and endocrine function in beta-thalassaemia major. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM*. 1997 Apr;10(2):175–84.
52. Al-Elq AH, Al-Saeed HH. Endocrinopathies in patients with thalassemsias. *Saudi Med J*. 2004 Oct;25(10):1347–51.
53. Toumba M, Sergis A, Kanaris C, Skordis N. Endocrine complications in patients with Thalassaemia Major. *Pediatr Endocrinol Rev PER*. 2007 Dec;5(2):642–8.
54. Pantelakis S. Thyroid disorders and diabetes mellitus as complications of thalassaemia major. *Acta Paediatr Oslo Nor* 1992 Suppl. 1994 Dec;406:111–3.
55. Tiosano D, Hochberg Z. Endocrine complications of thalassemia. *J Endocrinol Invest*. 2001 Oct;24(9):716–23.
56. Sanctis VD, Yassin AS and M. Iron Overload and Glucose Metabolism in Subjects with β -thalassaemia Major : An Overview [Internet]. *Current Diabetes Reviews*. 2013 [cited 2018 Jul 23]. Available from: <http://www.eurekaselect.com/111795/article>
57. Sanctis VD, Soliman AT, Elsedfy H, Pepe A, Kattamis C, Kholy ME, et al. Diabetes and Glucose Metabolism in Thalassemia Major: An Update. *Expert Rev Hematol*. 2016 Apr 2;9(4):401–8.
58. Borgna-Pignatti C, Gamberini MR. Complications of thalassemia major and their treatment. *Expert Rev Hematol*. 2011 Jun 1;4(3):353–66.

59. Castaldi MA, Cobellis L. Thalassemia and infertility. *Hum Fertil.* 2016 Apr 2;19(2):90-6.
60. Surbek DV, Holzgreve W. Infertility in β -thalassemia major. *Am J Obstet Gynecol.* 1996 Oct 1;175(4):1080-1.
61. Tuck SM. Fertility and pregnancy in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:300-7.
62. Savona-Ventura C, Bonello F. Beta-thalassemia syndromes and pregnancy. *Obstet Gynecol Surv.* 1994 Feb;49(2):129-37.
63. Roussou P, Tsagarakis NJ, Kountouras D, Livadas S, Diamanti-Kandarakis E. Beta-Thalassemia Major and Female Fertility: The Role of Iron and Iron-Induced Oxidative Stress. *Anemia* [Internet]. 2013;2013. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3876768/>
64. Shahramian I, Akhlaghi E, Ramezani A, Rezaee A, Noori N, Sharafi E. A Study of Leptin Serum Concentrations in Patients with Major Beta-Thalassemia. *Iran J Pediatr Hematol Oncol.* 2013;3(2):59-63.
65. Karagiorga-Lagana M. Fertility in thalassemia: the Greek experience. *J Pediatr Endocrinol Metab JPEM.* 1998;11 Suppl 3:945-51.
66. Singer ST, Sweeters N, Vega O, Higa A, Vichinsky E, Cedars M. Fertility potential in thalassemia major women: current findings and future diagnostic tools. *Ann N Y Acad Sci.* 2010 Aug;1202:226-30.
67. Zafari M, Kosaryan M. Marriage and child bearing in patients with transfusion-dependent thalassemia major. *J Obstet Gynaecol Res.* 40(8):1978-82.
68. Mordel N, Birkenfeld A, Goldfarb AN, Rachmilewitz EA. Successful full-term pregnancy in homozygous beta-thalassemia major: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol.* 1989 May;73(5 Pt 2):837-40.
69. Seracchioli R, Porcu E, Colombi C, Ciotti P, Fabbri R, De Sanctis V, et al. Transfusion-dependent homozygous beta-thalassaemia major: successful twin pregnancy following in-vitro fertilization and tubal embryo transfer. *Hum Reprod Oxf Engl.* 1994 Oct;9(10):1964-5.
70. Jiao Z-X, Zhuang G-L, Zhou C-Q, Shu Y-M, Li J, Liang X-Y. Birth of healthy children after preimplantation diagnosis of beta-thalassemia. *Chin Med J (Engl).* 2004 Apr;117(4):483-7.
71. Giusti A, Pinto V, Forni GL, Pilotto A. Management of beta-thalassemia-associated osteoporosis. *Ann N Y Acad Sci.* 1368(1):73-81.
72. De Sanctis V, Soliman AT, Elsedfy H, Yassin M, Canatan D, Kilinc Y, et al. Osteoporosis in thalassemia major: an update and the I-CET 2013 recommendations for surveillance and treatment. *Pediatr Endocrinol Rev PER.* 2013 Dec;11(2):167-80.

73. Origa R, Fiumana E, Gamberini MR, Armari S, Mottes M, Sangalli A, et al. Osteoporosis in β -Thalassemia: Clinical and Genetic Aspects. *Ann N Y Acad Sci.* 1054(1):451–6.
74. Lasco A, Morabito N, Gaudio A, Crisafulli A, Meo A, Denuzzo G, et al. Osteoporosis and beta-thalassemia major: role of the IGF-I/IGFBP-III axis. *J Endocrinol Invest.* 2002 Apr;25(4):338–44.
75. Brenner B. Haemostatic changes in pregnancy. *Thromb Res.* 2004;114(5-6):409–14.
76. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. *Blood.* 2002 Jan 1;99(1):36–43.
77. James AH, Jamison MG, Brancazio LR, Myers ER. Venous thromboembolism during pregnancy and the postpartum period: incidence, risk factors, and mortality. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 May;194(5):1311–5.
78. Cappellini MD, Poggiali E, Taher AT, Musallam KM. Hypercoagulability in β -thalassemia: a status quo. *Expert Rev Hematol.* 2012 Oct;5(5):505–11; quiz 512.
79. Pignatti CB, Carnelli V, Caruso V, Dore F, Mattia DD, Palma AD, et al. Thromboembolic Events in Beta Thalassemia Major: An Italian Multicenter Study. *Acta Haematol.* 1998;99(2):76–9.
80. Taher A, Isma'eel H, Mehio G, Bignamini D, Kattamis A, Rachmilewitz EA, et al. Prevalence of thromboembolic events among 8,860 patients with thalassaemia major and intermedia in the Mediterranean area and Iran. *Thromb Haemost.* 2006 Oct;96(4):488–91.
81. Karimi M, Cohan N, De Sanctis V, Mallat NS, Taher A. Guidelines for diagnosis and management of Beta-thalassemia intermedia. *Pediatr Hematol Oncol.* 2014 Oct;31(7):583–96.
82. Danjou F, Cabantchik ZI, Origa R, Moi P, Marcias M, Barella S, et al. A decisional algorithm to start iron chelation in patients with beta thalassemia. *Haematologica.* 2014 Mar;99(3):e38–40.
83. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, Cappellini MD. Contemporary approaches to treatment of beta-thalassemia intermedia. *Blood Rev.* 2012 Apr 1;26:S24–7.
84. Al-Riyami AZ, Al-Mahrooqi S, Al-Hinai S, Al-Hosni S, Al-Madhani A, Daar S. Transfusion therapy and alloimmunization in Thalassemia Intermedia: A 10 year experience at a tertiary care university hospital. *Transfus Apher Sci.* 2014 Aug 1;51(1):42–6.
85. Bansal D. Splenectomy for β -Thalassemia Major in Resource Challenged Settings: Often a Hobson's Choice! *Indian J Pediatr.* 2015 Dec 1;82(12):1082–3.

86. Casale M, Cinque P, Ricchi P, Costantini S, Spasiano A, Prossomariti L, et al. Effect of splenectomy on iron balance in patients with β -thalassemia major: a long-term follow-up. *Eur J Haematol*. 91(1):69–73.
87. Anderson LJ, Westwood MA, Holden S, Davis B, Prescott E, Wonke B, et al. Myocardial iron clearance during reversal of siderotic cardiomyopathy with intravenous desferrioxamine: a prospective study using T2* cardiovascular magnetic resonance. *Br J Haematol*. 2004 Nov;127(3):348–55.
88. Dessì C, Leoni G, Moi P, Danjou F, Follesa I, Foschini ML, et al. Thalassemia major between liver and heart: Where we are now. *Blood Cells Mol Dis*. 2015 Jun 1;55(1):82–8.
89. Porter JB, Wood J, Olivieri N, Vichinsky EP, Taher A, Neufeld E, et al. Treatment of heart failure in adults with thalassemia major: response in patients randomised to deferoxamine with or without deferiprone. *J Cardiovasc Magn Reson*. 2013 May 20;15(1):38.
90. Pennell DJ, Porter JB, Piga A, Lai Y, El-Beshlawy A, Belhoul KM, et al. A 1-year randomized controlled trial of deferasirox vs deferoxamine for myocardial iron removal in β -thalassemia major (CORDELIA). *Blood*. 2014 Mar 6;123(10):1447–54.
91. Cassinerio E, Roghi A, Pedrotti P, Brevi F, Zanaboni L, Graziadei G, et al. Cardiac iron removal and functional cardiac improvement by different iron chelation regimens in thalassemia major patients. *Ann Hematol*. 2012 Sep 1;91(9):1443–9.
92. Piga A, Gaglioti C, Fogliacco E, Tricta F. Comparative effects of deferiprone and deferoxamine on survival and cardiac disease in patients with thalassemia major: a retrospective analysis. *Haematologica*. 2003 Jan 1;88(5):489–96.
93. Chandrakasan S, Malik P. Gene Therapy for Hemoglobinopathies. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2014 Apr;28(2):199–216.
94. Arumugam P, Malik P. Genetic Therapy for Beta-Thalassemia: From the Bench to the Bedside. *ASH Educ Program Book*. 2010 Dec 4;2010(1):445–50.
95. Lu Z-M. [Globin gene induction therapy for β -thalassemia]. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*. 2014 Feb;22(1):237–40.
96. Williams DK, Galvin TA, Ma H, Khan AS. Investigation of xenotropic murine leukemia virus-related virus (XMRV) in human and other cell lines. *Biologicals*. 2011 Nov 1;39(6):378–83.
97. Novak U, Harris EA, Forrester W, Groudine M, Gelinas R. High-level beta-globin expression after retroviral transfer of locus activation region-containing human beta-globin gene derivatives into murine erythroleukemia cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990 May;87(9):3386–90.
98. Gelinas RE, Bender MA, Miller AD, Novak U. Long-term expression of the human beta-globin gene after retroviral transfer into pluripotent hematopoietic stem cells of the mouse. *Adv Exp Med Biol*. 1989;271:135–48.

99. Leboulch P, Huang GM, Humphries RK, Oh YH, Eaves CJ, Tuan DY, et al. Mutagenesis of retroviral vectors transducing human beta-globin gene and beta-globin locus control region derivatives results in stable transmission of an active transcriptional structure. *EMBO J*. 1994 Jul 1;13(13):3065–76.
100. Sadelain M, Wang CH, Antoniou M, Grosveld F, Mulligan RC. Generation of a high-titer retroviral vector capable of expressing high levels of the human beta-globin gene. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995 Jul 18;92(15):6728–32.
101. Payen E, Leboulch P. Advances in stem cell transplantation and gene therapy in the β -hemoglobinopathies. *ASH Educ Program Book*. 2012 Dec 8;2012(1):276–83.
102. Pawliuk R, Westerman KA, Fabry ME, Payen E, Tighe R, Bouhassira EE, et al. Correction of Sickle Cell Disease in Transgenic Mouse Models by Gene Therapy. *Science*. 2001 Dec 14;294(5550):2368–71.
103. Imren S, Fabry ME, Westerman KA, Pawliuk R, Tang P, Rosten PM, et al. High-level β -globin expression and preferred intragenic integration after lentiviral transduction of human cord blood stem cells. *J Clin Invest*. 2004 Oct 1;114(7):953–62.
104. Miccio A, Poletti V, Tiboni F, Rossi C, Antonelli A, Mavilio F, et al. The GATA1-HS2 Enhancer Allows Persistent and Position-Independent Expression of a β -globin Transgene. *PLoS ONE* [Internet]. 2011 Dec 2;6(12). Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3229501/>
105. Negre O, Eggimann A-V, Beuzard Y, Ribeil J-A, Bourget P, Borwornpinyo S, et al. Gene Therapy of the β -Hemoglobinopathies by Lentiviral Transfer of the β A(T87Q)-Globin Gene. *Hum Gene Ther*. 2016 Feb 1;27(2):148–65.
106. Puthenveetil G, Scholes J, Carbonell D, Qureshi N, Xia P, Zeng L, et al. Successful correction of the human β -thalassemia major phenotype using a lentiviral vector. *Blood*. 2004 Dec 1;104(12):3445–53.
107. Wilber A, Hargrove PW, Kim Y-S, Riberdy JM, Sankaran VG, Papanikolaou E, et al. Therapeutic levels of fetal hemoglobin in erythroid progeny of β -thalassemic CD34+ cells after lentiviral vector-mediated gene transfer. *Blood*. 2011 Mar 10;117(10):2817–26.
108. Westerman KA, Ao Z, Cohen ÉA, Leboulch P. Design of a trans protease lentiviral packaging system that produces high titer virus. *Retrovirology*. 2007 Dec 28;4:96.
109. Cavazzana-Calvo M, Fischer A. Gene therapy for severe combined immunodeficiency: are we there yet? *J Clin Invest*. 2007 Jun 1;117(6):1456–65.
110. Benz EJ, Forget BG. Defect in messenger RNA for human hemoglobin synthesis in beta thalassemia. *J Clin Invest*. 1971 Dec;50(12):2755–60.
111. Maruotti GM, Sarno L, Simioli S, Castaldo G, Martinelli P. Prenatal screening and counseling for genetic disorders. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013 Oct 1;26(sup2):68–71.

112. Zafari M, Kosaryan M, Gill P, Alipour A, Shiran M, Jalali H, et al. Non-invasive prenatal diagnosis of β -thalassemia by detection of the cell-free fetal DNA in maternal circulation: a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2016 Aug 1;95(8):1341–50.
113. Galbiati S, Brisci A, Damin F, Gentilin B, Curcio C, Restagno G, et al. Fetal DNA in maternal plasma: a noninvasive tool for prenatal diagnosis of beta-thalassemia. *Expert Opin Biol Ther.* 2012 May 1;12(sup1):S181–7.
114. Sanguanserm Sri T, Thanarattanakorn P, Steger HF, Tongsong T, Chanprapaph P, Wanpirak C, et al. Prenatal diagnosis of beta-thalassemia major by high-performance liquid chromatography analysis of hemoglobins in fetal blood samples. *Hemoglobin.* 2001 Feb;25(1):19–27.
115. Shen X, Xu Y, Zhong Y, Zhou C, Zeng Y, Zhuang G, et al. Preimplantation genetic diagnosis for α - and β -double thalassemia. *J Assist Reprod Genet.* 2011 Sep;28(10):957–64.
116. Xu Y, Chen S, Yin X, Shen X, Pan X, Chen F, et al. Embryo Genome Profiling by Single-Cell Sequencing for Preimplantation Genetic Diagnosis in a β -Thalassemia Family. *Clin Chem.* 2015 Apr 1;61(4):617–26.
117. Hung C-C, Chen S-U, Lin S-Y, Fang M-Y, Chang L-J, Tsai Y-Y, et al. Preimplantation genetic diagnosis of β -thalassemia using real-time polymerase chain reaction with fluorescence resonance energy transfer hybridization probes. *Anal Biochem.* 2010 May 1;400(1):69–77.
118. Bahassi EM, Stambrook PJ. Next-generation sequencing technologies: breaking the sound barrier of human genetics. *Mutagenesis.* 2014 Sep 1;29(5):303–10.
119. Barry M, Flynn DM, Letsky EA, Risdon RA. Long-term chelation therapy in thalassaemia major: effect on liver iron concentration, liver histology, and clinical progress. *Br Med J.* 1974 Apr 6;2(5909):16–20.
120. Wonke B. Clinical management of beta-thalassemia major. *Semin Hematol.* 2001 Oct;38(4):350–9.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΚΑΤΑΓΡΑΦΗΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΗΣΗ ΓΥΝΑΙΚΩΝ ΜΕ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

Όνοματεπώνυμο Μητέρας _____

Ημερομηνία γέννησης Μητέρας _____

Εθνικότητα Μητέρας Ελληνική
 Άλλη

Εκπαιδευτικό επίπεδο: Δημοτικό
 Λύκειο
 ΤΕΙ-ΑΕΙ
 Μεταπτυχιακό-Διδακτορικό

Τόπος κατοικίας: Χωριό (έως 2.000)
 Μικρή πόλη (2.000 έως 10.000)
 Μεγάλη πόλη (άνω των 10.000)

Οικογενειακή κατάσταση: Παντρεμένη
 Άγαμη
 Διαζευγμένη
 Χήρα

Τύπος αναιμίας: Ομόζυγος
 Ενδιάμεσος

ΓΥΝΑΙΚΟΛΟΓΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Εμμηναρχή _____

Κύκλος Σταθερός

Ασταθής

Διάρκεια _____

Τρόπος σύλληψης τοκετός 1: Αυτόματη
Υποβοηθούμενη

Τρόπος σύλληψης τοκετός 2: Αυτόματη
Υποβοηθούμενη

Τρόπος σύλληψης τοκετός 3: Αυτόματη
Υποβοηθούμενη

Τρόπος σύλληψης τοκετός 4: Αυτόματη
Υποβοηθούμενη

Τρόπος σύλληψης τοκετός 5: Αυτόματη
Υποβοηθούμενη

Αριθμός κηύσεων:

Αριθμός τοκετών:

Αριθμός παιδιών:

Αριθμός αυτόματων αποβολών:

Αριθμός τεχνητών εκτρώσεων:

Είδος τοκετού - τοκετός 1 ΦΤ
ΚΤ

Είδος τοκετού - τοκετός 2 ΦΤ
ΚΤ

Είδος τοκετού - τοκετός 3 ΦΤ
ΚΤ

Είδος τοκετού - τοκετός 4 ΦΤ
ΚΤ

Είδος τοκετού - τοκετός 5 ΦΤ
ΚΤ

Προηγούμενο παθολογικό τεστ Παπανικολάου (ΠΑΠ τεστ): ΟΧΙ ΝΑΙ

Υπαρξη HPV: ΟΧΙ ΝΑΙ

Υπαρξη παθήσεων μήτρας: ΟΧΙ ΝΑΙ

Αν ναι τι?.....

Υπαρξη παθήσεων τραχήλου: ΟΧΙ ΝΑΙ

Αν ναι τι?.....

Άλλη γυναικολογική πάθηση: ΟΧΙ ΝΑΙ

Αν ναι ποια?.....

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΟΝ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΙΣΜΟ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Εκτίμηση καρδιακής λειτουργίας

Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας

Έλεγχος λοιμωδών νοσημάτων (HIV, HBV, HCV)

Εκτίμηση αιμοσιδήρωσης

Έλεγχος κατάσταση σπληνός

Ανασκόπηση φαρμάκων

ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Αύξηση συχνότητας μεταγγίσεων

Διατήρηση αιμοσφαιρίνης 10-10.5g/dl

Συστηματική καρδιολογική παρακολούθηση

Έλεγχος ηπατικής λειτουργίας

Διακοπή αποσιδήρωσης

Μέτρηση φερριτίνης κάθε μήνα

Σακχαρώδης διαβήτης

Θυρεοειδική λειτουργία

Μαιευτική παρακολούθηση

Λήψη τροφοβλάστης

Αμνιοπαρακέντηση

Λήψη συμπληρωμάτων κατά την κύηση

Λήψη φαρμάκων κατά την κύηση

Κάπνισμά κατά την κύηση

ΕΠΙΠΛΟΚΕΣ ΚΥΗΣΗΣ

Αιμορραγία κατά την κύηση : OXI NAI

Υπέρταση κατά την κύηση: OXI NAI

Προεκλαμψία κατά την κύηση: OXI NAI

Σακχαρώδης Διαβήτης κύησης: OXI NAI

Υπαρξη άλλων επιπλοκών κατά την κύηση: OXI NAI

Αν ναι ποιες?.....

ΕΚΒΑΣΗ ΚΥΗΣΗΣ

Επιτυχής έκβαση κύησης

Τοκετός 1: OXI NAI

Τοκετός 2: OXI NAI

Τοκετός 3: OXI NAI

Τοκετός 4: OXI NAI

Τοκετός 5: OXI NAI

Εβδομάδα γέννησης

Τοκετός 1

28 - 32 εβδομάδες

33 - 36 εβδομάδες

37 - 40 εβδομάδες

Τοκετός 2

28 - 32 εβδομάδες

33 - 36 εβδομάδες

37 - 40 εβδομάδες

Τοκετός 3

28 - 32 εβδομάδες

33 - 36 εβδομάδες

37 - 40 εβδομάδες

Τοκετός 4

28 - 32 εβδομάδες

33 - 36 εβδομάδες

37 - 40 εβδομάδες

Τοκετός 5

28 - 32 εβδομάδες

33 - 36 εβδομάδες

37 - 40 εβδομάδες

Πρώωρος τοκετός (Εβδομάδα γέννησης < 37 εβδομάδες)

Τοκετός 1: ΟΧΙ ΝΑΙ

Τοκετός 2: ΟΧΙ ΝΑΙ

Τοκετός 3: ΟΧΙ ΝΑΙ

Τοκετός 4: ΟΧΙ ΝΑΙ

Τοκετός 5: ΟΧΙ ΝΑΙ

Βάρος Νεογνού (σε γραμμάρια)

Τοκετός 1:

Τοκετός 2:

Τοκετός 3:

Τοκετός 4:

Τοκετός 5:

Ύψος νεογνού (σε εκατοστά)

Τοκετός 1:

Τοκετός 2:

Τοκετός 3:

Τοκετός 4:

Τοκετός 5:

Φύλο νεογνού (Αγόρι, Κορίτσι)

Τοκετός 1:

Τοκετός 2:

Τοκετός 3:

Τοκετός 4:

Τοκετός 5:

Εισαγωγή νεογνού στη Μονάδα Νεογνών (ΟΧΙ, ΝΑΙ)

Τοκετός 1:

Τοκετός 2:

Τοκετός 3:

Τοκετός 4:

Τοκετός 5: