

**ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ: «ΜΟΝΑΔΕΣ
ΕΝΤΑΤΙΚΗΣ ΘΕΡΑΠΕΙΑΣ-ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ»**

**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ ΣΕ ΣΥΝΕΡΓΑΣΙΑ ΜΕ ΤΟ ΤΜΗΜΑ
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΤΟΥ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΔΥΤΙΚΗΣ ΑΤΤΙΚΗΣ**

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**ΘΕΜΑ: ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ
ΝΟΣΗΜΑΤΑ**

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑ: ΜΠΟΥΣΠΟΥΡΗ ΒΕΝΕΤΙΑ

**ΑΘΗΝΑ
ΟΚΤΩΒΡΙΟΣ 2022**

ΠΡΑΚΤΙΚΟ ΚΡΙΣΕΩΣ

ΤΗΣ ΣΥΝΕΔΡΙΑΣΗΣ ΤΗΣ ΤΡΙΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΤΗΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ

Της Μεταπτυχιακής Φοιτήτριας Μπουσπούρη Βενετίας

Εξεταστική Επιτροπή

- Αγγέλη Κωνσταντίνα, Επιβλέπουσα
- Κυρίτση Ελένη,
- Τούσουλης Δημήτριος

Η Τριμελής Εξεταστική Επιτροπή η οποία ορίσθηκε από την ΓΣΕΣ της Ιατρικής Σχολής του Παν. Αθηνών Συνεδρίαση της για την αξιολόγηση και εξέταση της υποψηφίου κ. Μπουσπούρη Βενετίας, συνεδρίασε σήμερα...../...../.....

Η Επιτροπή **διαπίστωσε** ότι η Διπλωματική Εργασία της κ. . Μπουσπούρη Βενετίας, με τίτλο «**ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ**», είναι πρωτότυπη, επιστημονικά και τεχνικά άρτια και η βιβλιογραφική πληροφορία ολοκληρωμένη και εμπειρισταωμένη.

Η εξεταστική επιτροπή αφού έλαβε υπ' όψιν το περιεχόμενο της εργασίας και τη συμβολή της στην επιστήμη, με ψήφους..... προτείνει την απονομή στον παραπάνω Μεταπτυχιακό Φοιτητή την απονομή του Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης (Master's).

Στην ψηφοφορία για την βαθμολογία ο υποψήφιος έλαβε για τον βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» ψήφους....., για τον βαθμό «ΛΙΑΝ ΚΑΛΩΣ» ψήφους....., και για τον βαθμό «ΚΑΛΩΣ» ψήφους..... Κατά συνέπεια, απονέμεται ο βαθμός «.....».

Τα Μέλη της Εξεταστικής Επιτροπής

Αγγέλη Κωνσταντίνα, Επιβλέπουσα (Υπογραφή) _____

Κυρίτση Ελένη (Υπογραφή) _____

Τούσουλης Δημήτριος (Υπογραφή) _____

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Η διπλωματική αυτή εργασία εκπονήθηκε στην Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική στο Γενικό Νοσοκομείο Ιπποκράτειο Αθηνών. Ευχαριστώ θερμά τον Διευθυντή και καθηγητή καρδιολογίας της Ιατρικής Σχολής Πανεπιστημίου Αθηνών κ. Δημήτρη Τούσουλη και την κα Κυρίτση Ελένη Καθηγήτρια Νοσηλευτικής για την ευκαιρία που μου έδωσαν, να παρακολουθήσω το παρόν μεταπτυχιακό πρόγραμμα.

Η ολοκλήρωση της διπλωματικής αυτής εργασίας θα ήταν αδύνατη χωρίς την πολύτιμη υποστήριξη της καθηγήτριας Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής κας Αγγέλη της οποίας εκφράζω ένα βαθύ ευχαριστώ για όλη τη βοήθεια που μου προσέφερε και για την ευκαιρία να συμμετέχω στο εργαστήριο της Α΄ Πανεπιστημιακής Καρδιολογικής Κλινικής στο Ιπποκράτειο Αθηνών. Ευχαριστώ τον κο Πατσουράκο και την κα Ξυδάκη για τη συνεισφορά στην καταγραφή των κλινικών δεδομένων των ασθενών.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες επίσης εκφράζω στον κο Πρίφτη, Διευθυντή καρδιολόγο στο Ιατρικό Ψυχικού, για τη σημαντική βοήθειά του στην ερμηνεία και αξιολόγηση των ηπερηχοκαρδιογραφημάτων. Τέλος ευχαριστώ τον σύζυγό μου Θοδωρή για την κατανόηση αλλά και την υποστήριξή του όλα αυτά τα χρόνια που είμαστε μαζί.

Αφιερώνεται στην οικογένειά μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	7
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	10
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΙΕΣ11 Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης.
Αιμοσφαιρίνη	11
Δομή της αιμοσφαιρίνης	11
Οι Τύποι των φυσιολογικών αιμοσφαιρινών	12
Σύνθεση και γονίδια αιμοσφαιρίνης	Σφάλμα! Δεν έχει οριστεί σελιδοδείκτης. Το
σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης β και το σύμπλεγμα των γονιδίων της	
σφαιρίνης α.....	13
Β ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ	17
Στην β-θαλασσαιμία αναγνωρίζονται τρεις αιματολογικές και κλινικές καταστάσεις	
αυξανόμενης σοβαρότητας	17
Παθοφυσιολογία της β-θαλασσαιμίας	21
Μηχανισμός φυσιολογικής ερυθροποίησης ερυθροκυττάρων	21
Μη αποτελεσματική ερυθροποίηση (θαλασσαιμική ερυθροποίηση)	22
Αιτιολογία	23
Μεταλλάξεις στην β ++θαλασσαιμία	23
Μεταλλάξεις στην β ⁺ θαλασσαιμία.....	23
Μεταλλάξεις στην β ⁰ θαλασσαιμία.....	23
Θεραπευτική αντιμετώπιση της μείζων θαλασσαιμίας	24
Μεταγγίσεις :	24
Ο σίδηρος	25
Αιμοσιδήρωση	26
Σπληνεκτομή	27
Αλλογενής Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών (Allo-HCT).....	27
Γονιδιακή θεραπεία.....	28
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ	29
Παθολογική φυσιολογία	30
Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα.....	31
Κλινική εικόνα	31
Θεραπείες δρεπανοκυτταρικής νόσου	34
Συστηματικές θεραπείες της δρεπανοκυτταρικής νόσου.....	34
Γενικότερες θεραπείες για την αντιμετώπιση της δρεπανοκυτταρικής νόσου.	34

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ	36
Υπερφόρτωση σιδήρου	36
Παθοφυσιολογία της υπερφόρτωσης σιδήρου.....	37
Οι θρομβοεμβολικές επιπλοκές	37
Οι αγγειακές επιπλοκές.....	37
Σπληνεκτομή	38
Διατροφικές ελλείψεις	39
Καρδιαγγειακές διαταραχές	39
Ασθενείς με μεταγγίσεις που δεν έχουν καρδιαγγειακή νόσο και όχι υπερφόρτωση σιδήρου.....	41
Ασθενείς με καρδιοπάθεια ή με υπερφόρτωση σιδήρου	41
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	42
ΣΚΟΠΟΣ.....	43
ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ.....	43
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ.....	44
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ.....	45
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	46
ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΑ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	46
ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ	49
ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	60
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	64
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ	64
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	65
ABSTRACT.....	67
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	69

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες, κυρίως η β-θαλασσαιμία και η δρεπανοκυτταρική νόσος, αντιπροσωπεύουν τις πιο κοινές κληρονομικές διαταραχές στον άνθρωπο.¹

Οι αναιμίες ταξινομούνται με βάση: α. την αιτιολογία ή φυσιολογία τους, που εκδηλώνεται με ελάττωση των ερυθροκυττάρων ή της Hb και β. τη μορφολογία, τις χαρακτηριστικές αλλαγές στο μέγεθος, σχήμα ή χρώμα των RBC's. Αν και η μορφολογική ταξινόμηση είναι πιο χρήσιμη όσον αφορά στην εργαστηριακή εκτίμηση της αναιμίας, η αιτιολογική προσέγγιση παρέχει τις κατευθύνσεις για τον προγραμματισμό της νοσηλευτικής φροντίδας.

Η βασική φυσιολογική βλάβη που οφείλεται στην αναιμία είναι η ελάττωση της δυνατότητας μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς και κατά συνέπεια, η ελάττωση του διαθέσιμου οξυγόνου για τα κύτταρα. Όταν η αναιμία αναπτύσσεται σταδιακά, ο οργανισμός προσαρμόζεται στα ελαττωμένα επίπεδα Hb.

Οι συνέπειες της αναιμίας στο κυκλοφορικό σύστημα μπορεί να είναι σοβαρές. Λόγω του ότι το ιξώδες του αίματος εξαρτάται σχεδόν απόλυτα από τη συγκέντρωση των RBC's, η αραίωση που ακολουθεί τη σοβαρή αναιμία μειώνει τις περιφερικές αντιστάσεις, προκαλώντας την επιστροφή μεγαλύτερης ποσότητας αίματος στην καρδιά. Η αυξημένη κυκλοφορία και ο στροβιλισμός μέσα στην καρδιά μπορεί να προκαλέσουν φύσημα. Λόγω του ότι το καρδιακό φορτίο αυξάνεται σοβαρά, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια άσκησης, λοίμωξης ή συναισθηματικής φόρτισης, μπορεί να προκληθεί καρδιακή ανεπάρκεια.²

Οι καρδιακές επιπλοκές εξακολουθούν να αποτελούν την κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια, παρόλο που οι καρδιακές παθήσεις λόγω είτε σοβαρής αναιμίας είτε υπερφόρτωσης σιδήρου έχουν μειωθεί δραματικά σε πληθυσμούς ασθενών που λαμβάνουν σύγχρονη τακτική θεραπεία και παρακολούθηση.³

Το φάσμα των καρδιαγγειακών εκδηλώσεων στις αιμοσφαιρινοπάθειες είναι ευρύ και περιλαμβάνει δυσλειτουργία των καρδιακών κοιλοτήτων, πνευμονική υπέρταση, περικαρδίτιδα-μυοκαρδίτιδα, εγκεφαλικό επεισόδιο αρρυθμία και θρομβοεμβολικά επεισόδια.

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας είναι αποτέλεσμα πολλών παθοφυσιολογικών μηχανισμών, από τους οποίους η διαστολική δυσλειτουργία και η υπερφόρτωση σιδήρου είναι οι σημαντικότερες. Άλλα συστατικά της σύνθετης παθοφυσιολογίας της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας οφείλονται στην παρουσία μυοκαρδίτιδας ή ακόμη και στην αγγειακή νόσο (δομική και λειτουργική).⁴

Η μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση σιδήρου παρατηρείται κυρίως σε

ασθενείς εξαρτώμενους από τη μετάγγιση, δηλαδή σε ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία ή άλλες αιμοσφαιρινοπάθειες που απαιτούν τακτικές μεταγγίσεις αίματος. Οι επαναλαμβανόμενες μεταγγίσεις αίματος, η αναποτελεσματική ερυθροποίηση, η αυξημένη περιφερική αιμόλυση, η αυξημένη εντερική απορρόφηση και η έλλειψη κατάλληλης θεραπείας αποσιδήρωσης είναι οι κύριοι παθογενετικοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την ανάπτυξη μυοκαρδιοπάθειας από υπερφόρτωση σιδήρου.⁵ Η υπερφόρτωση σιδήρου προκαλεί περαιτέρω βλάβες στο ήπαρ και τους ενδοκρινείς αδένες, ενώ πιστεύεται ότι επηρεάζει το ανοσοποιητικό σύστημα και προκαλεί ευαισθησία στις λοιμώξεις καθώς και στην αγγειακή λειτουργία, επιδράσεις που συμβάλλουν επίσης στην παθοφυσιολογία της μυοκαρδιοπάθειας από υπερφόρτωση σιδήρου.⁶

Η οξεία μυοκαρδίτιδα έχει επίσης αναφερθεί ως αιτία δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της καρδιακής ανεπάρκειας στη μείζονα θαλασσαιμία. Επιπλέον, οι ασθενείς με β-θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική νόσο φαίνεται ότι πάσχουν από σύνθετη αγγειοπάθεια.⁷

Η πνευμονική υπέρταση είναι η κύρια αιτία καρδιαγγειακής νοσηρότητας στις αιμοσφαιρινοπάθειες. Στη θαλασσαιμία έχει αναφερθεί πνευμονική υπέρταση σε ποσοστό έως 60% των ασθενών που δεν υποβάλλονται σε μεταγγίσεις αίματος, ενώ σε δρεπανοκυτταρική νόσο αναφέρεται σε ποσοστό έως και 40%. Η αιμόλυση, η αναιμία και η υπερπηκτική κατάσταση που σχετίζεται με την κύρια ασθένεια αντιπροσωπεύουν δύο σημαντικούς παράγοντες στην παθογένεση της πνευμονικής υπέρτασης, οδηγώντας σε αυξημένη πνευμονική αντίσταση και υψηλή καρδιακή απόδοση, ενώ η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και η πνευμονική νόσος συμβάλλουν περαιτέρω στην παθοφυσιολογία της πνευμονικής υπέρτασης.⁸

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και η πνευμονική υπέρταση είναι σημαντικές αιτίες της δευτεροπαθούς δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, ενώ η πρωτοπαθής καρδιακή μυοπάθεια έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία.⁹

Η τακτική παρακολούθηση του καρδιαγγειακού συστήματος στο πλαίσιο της διεπιστημονικής φροντίδας συμβάλλει στη μείωση της νοσηρότητας από καρδιακή επιπλοκή σε αυτούς τους ασθενείς.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η εκτίμηση των υπερηχογραφικών καρδιολογικών μεταβολών σε ασθενείς πασχόντων από αιμοσφαιρινοπάθειες

Η εργασία αποτελείται από το γενικό και το ειδικό μέρος. Στο γενικό μέρος γίνεται αναφορά στις αιμοσφαιρινοπάθειες

Στο ειδικό μέρος αναφέρονται ο σκοπός της παρούσας εργασίας, το δείγμα της μελέτης, η μεθοδολογία, τα αποτελέσματα, η συζήτηση των αποτελεσμάτων και τα

συμπεράσματα. Τέλος, παρατίθεται η περίληψη στην ελληνική και αγγλική γλώσσα, η βιβλιογραφία και το παράρτημα.

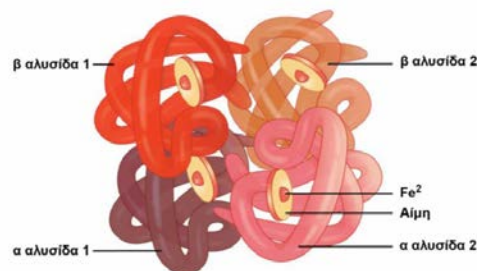
ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΙΕΣ

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες αποτελούν το πιο συχνό κληρονομικό νόσημα της αιμοσφαιρίνης παγκοσμίως. Εμφανίζουν διαταραχές στη σύνθεση, δομή και λειτουργία της αιμοσφαιρίνης. Οι πιο συχνές αιμοσφαιρινοπάθειες στην χώρα μας, στις οποίες και θα γίνει εκτενέστερη αναφορά σε αυτήν την έρευνα είναι η β-θαλασσαιμία ή Β-Μεσογειακή αναιμία και η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Και στις δυο μεγάλες αυτές ομάδες διακρίνουμε βλάβες των γονιδίων των σφαιρινών. Ποσοτικές διαταραχές της σύνθεσης των αλυσίδων σφαιρίνης στην β-θαλασσαιμία ενώ ποιοτικές διαταραχές βάση των οποίων αλλάζει η δομή των αλυσίδων συμβαίνουν στην δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Αιμοσφαιρίνη

Η είναι μια ειδική αναπνευστική χρωστική στην οποία οφείλεται το κόκκινο χρώμα του αίματος. Αποτελεί το κύριο συστατικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων, αποτελεί το 1/3 του βάρους του ερυθροκυττάρου. Η αιμοσφαιρίνη ανήκει σε μια μεγάλη κατηγορία χρωστικών, στις μεταλλο-πορφυρικές, στις οποίες κύριες λειτουργίες τους είναι η μεταφορά του οξυγόνου της ατμόσφαιρας, αποθήκευση οξυγόνου και να συμμετέχουν στις κυτταρικές οξειδώσεις, στις μεταλλο-πορφυρικές. Η αιμοσφαιρίνη λοιπόν, είναι μια σύνθετη πρωτεΐνη η οποία αποτελείται από την αίμη και την σφαιρίνη. (εικόνα 1)



Εικόνα 1: Σχηματική παράσταση του μορίου της αιμοσφαιρίνης.

Ένα ερυθροκύτταρο περιέχει 600x10⁶ αλυσίδων α και 600x10⁶ αλυσίδων β. Με τον σχηματισμό τετραμερών κάθε ερυθροκύτταρο περιέχει 300x10⁶ μόρια αιμοσφαιρίνης που ισοδυναμούν με 30 p g ¹⁰

Δομή της αιμοσφαιρίνης

Η αίμη συντίθεται στους ερυθροβλάστες στο μυελό των οστών και αποτελείται από την πρωτοπορφυρίνη και ένα άτομο δισθενούς σιδήρου(Fe⁺⁺) . Κάθε μόριο αιμοσφαιρίνης έχει τέσσερα μόρια αίμης.

Η Σφαιρίνη είναι πρωτεΐνη η οποία αποτελείται από δύο ζεύγη όμοιων αλυσίδων, πολυπεπτίδια περίπου 140 αμινοξέων, και σε κάθε μια από αυτές

προσκολλάται ένα μόριο αίμης. Οι αλυσίδες χαρακτηρίζονται με μικρά γράμματα του ελληνικού αλφάβητου α, ζ και θ ομάδα α- αλυσίδων και β, γ, δ και ε ομάδα β-αλυσίδων. Κάθε μια από τις οποίες αντιστοιχεί σε μια υπομονάδα. Οι άλυσσοι αυτές είναι ανά δύο όμοιες για την αιμοσφαιρίνη A (HbA), η οποία λαμβάνεται σαν τύπος αναφοράς, ονομάζονται α και β, κατά συνέπεια η σφαιρίνη έχει τον τύπο α₂β₂.¹¹ Στην αιμοσφαιρίνη δύο όμοια μόρια αλυσίδων της ομάδας α με την αίμη τους και δύο μόρια αλυσίδων της ομάδας β με την αίμη τους περιπλέκονται μεταξύ τους με τέτοιο τρόπο σχηματίζοντας ένα σφαιρικό μόριο(τεταρτοταγής δομή).¹²

Οι Τύποι των φυσιολογικών αιμοσφαιρινών

Η αιμοσφαιρίνη δεν είναι ίδια σε όλες τις ηλικίες. Υπάρχουν τρεις τύποι αιμοσφαιρινών και είναι οι εξής :

- α. πρωτοεμβρυονικές
- β. εμβρυική
- γ. αιμοσφαιρίνες ενήλικα

α. Πρωτοεμβρυονικές

Στα πρώτα στάδια της ανάπτυξης του εμβρύου κυριαρχούν οι αιμοσφαιρίνες Gower 1 (ζ₂ε₂), Gower 2 (α₂ε₂) και Portland (ζ₂γ₂)

- Gower 1 (ζ₂ε₂) 40% των Hbs 6η εβδομάδα
- Gower 2 (α₂ε₂) 20- 25% των Hbs 6η εβδομάδα
- Portland (ζ₂γ₂) 20% των Hbs 10η εβδομάδα

β. Εμβρυική αιμοσφαιρίνη HbF (α₂γ₂)

Η αιμοσφαιρίνη F ανιχνεύεται από τις πρώτες εβδομάδες της εμβρυικής ζωής και αποτελεί το σύνολο των Hbs τον 3ο μήνα κύησης. Μετά τη γέννηση αποτελεί το 80-85% του συνόλου των Hbs και μετά το πέρας του 1ου έτους τα επίπεδα HbF είναι συνήθως <2%.

γ. Αιμοσφαιρίνες ενήλικα

- HbA (α₂β₂)

Η αλλαγή από HbF σε HbA γίνεται μετά τη γέννηση, οπότε καταστέλλονται περαιτέρω τα γονίδια για την παραγωγή αλυσίδων γ και υπάρχει ταχεία αύξηση της σύνθεσης των αλυσίδων β. Ο ακριβής μηχανισμός της αλλαγής παραμένει άγνωστος. Υπάρχει μικρή παραγωγή HbF (φυσιολογικά κάτω του 1%) επί 6 μήνες μετά την γέννηση.

- HbA₂ (α₂δ₂)

Η αλυσίδα δ συντίθεται αμέσως πριν τον τοκετό και η HbA2 (α2δ2) παραμένει σε επίπεδο 2% περίπου δια βίου. Υπάρχουν ίχνη της στο 3ο μήνα κύησης ενώ το μέγιστο ποσοστό της βρίσκεται στον 6ο μήνα ζωής.¹³

Πιο αναλυτικά η αιμοσφαιρίνη του ενήλικα είναι ένα τετραμερές με γονίδια δυο α-αλυσίδων και γονίδια δυο β-αλυσίδων. Τα γονίδια των αλυσίδων β βρίσκονται επάνω στο χρωμόσωμα 11 και τα διπλασιασμένα γονίδια της α αλυσίδας βρίσκονται πάνω στο χρωμόσωμα 16. Μια μικρή αιμοσφαιρίνη A2 έχει 2δ αλυσίδες επάνω στο χρωμόσωμα 11 και 2α αλυσίδες από το χρωμόσωμα 16. Η εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη είναι φτιαγμένη από 2γ αλυσίδες στο χρωμόσωμα 11 και 2α στο χρωμόσωμα 16. Το όνομα αιμοσφαιρίνη ενήλικα και εμβρυϊκή υποδηλώνει ότι υπάρχει μία αναπτυξιακή πτυχή σε αυτές τις πρωτεΐνες. Εάν ακολουθηθεί η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης από νωρίς στην κύηση έως την παιδική ηλικία και μετά, διαπιστώνεται ότι η α αλυσίδες παράγονται με συνέπεια σε υψηλά επίπεδα. Η γ αλυσίδα παράγεται από πολύ νωρίς στην εμβρυϊκή ζωή και ξεκινά την μείωση πριν τη γέννηση. Η μειωμένη παραγωγή της γ αλυσίδας εξισορροπείται με το αντικατόπτρισμα της αύξησης της παραγωγής της β αλυσίδας. Η δ αλυσίδα παραμένει σε χαμηλά επίπεδα έως τον τοκετό ανεξαρτήτως από τις συγκροτημένες αιμοσφαιρίνες. Σε αυτά τα διαφορετικά στάδια συμβαίνει ακριβώς αυτό που θα αναμένονταν. Από τις αρχές της εγκυμοσύνης έως και την γέννηση υπάρχει περισσότερη εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη απ' ότι ενήλικη. Στους ενήλικες η κυρίαρχη αιμοσφαιρίνη είναι με πολύ μικρές ποσότητες F και a2. Παρόλα αυτά υπάρχουν κάποιες περιπτώσεις στην ενήλικη ζωή όπου συμβαίνει αύξηση της παραγωγής της F αιμοσφαιρίνης.

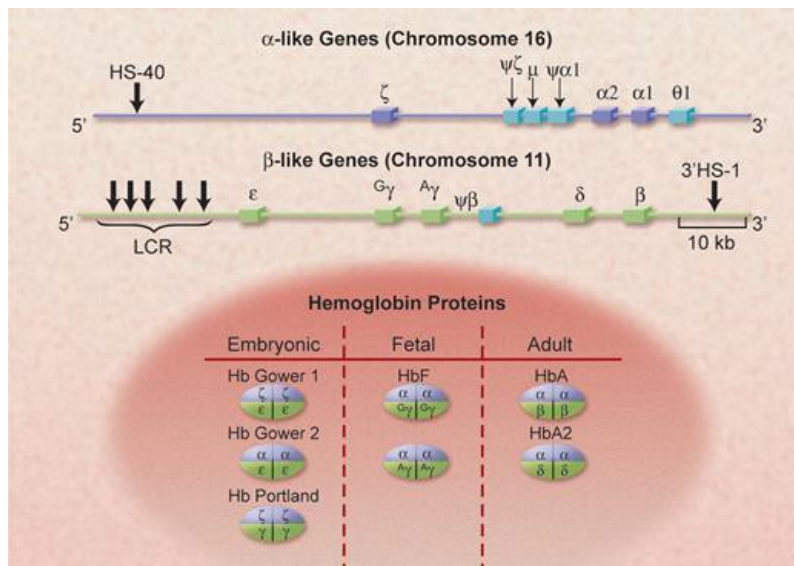
Σύνθεση και γονίδια αιμοσφαιρίνης

Στο σύμπλεγμα των γονιδίων α σφαιρίνης που βρίσκονται σε μια περιοχή 50.000 βάσεων πάνω στο χρωμόσωμα 16, υπάρχει το γονίδιο της α σφαιρίνης σε 2 αντίγραφα α1 και α2, των οποίων η μετάφραση καταλήγει σε πρωτεϊνικό προϊόν. Στον ίδιο γονιδιακό τόπο εδράζεται και το γονίδιο της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης ζ1 και ζ2. Στο χρωμόσωμα 16 επίσης βρίσκονται και τα αντίστοιχα ψευδογονίδια των γονιδίων, τα οποία δεν εκφράζονται. Στο τέλος υπάρχει και το γονίδιο θ του οποίου η λειτουργία δεν έχει διευκρινιστεί ακόμα.

Στο σύμπλεγμα των γονιδίων β σφαιρίνης που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 11, εδράζονται το γονίδιο της ε εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (Hb Gower1 και Hb Gower2), η μη λειτουργική αλληλουχία DNA (ψευδογονίδιο) της β σφαιρίνης, ένα αντίγραφο του γονιδίου της δ-σφαιρίνης και τέλος το γονίδιο της β σφαιρίνης.(εικόνα 2)

Δύο γονιδιακοί τόποι ευθύνονται για την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης στον άνθρωπο. Είναι οι υπεύθυνοι για την κωδικοποίηση των 146 γονιδίων και αποτελείται

από 1600 νουκλεοτίδια περίπου.



Εικόνα 2: Η δομή των γονιδίων των α και β αλυσίδων στα χρωμοσώματα 16 και 11, σε ανθρώπους¹³

Τα λειτουργικά α γονίδια εμφανίζονται με μπλε χρώμα και οι μη λειτουργικές αλληλουχίες DNA (τα ψευδογονίδια) είναι με γαλάζιο. Τα β λειτουργικά γονίδια εμφανίζονται με πράσινο χρώμα. Οι ειδικές νεοκλουτιδικές αλληλουχίες LRC και HS-40, εμφανίζονται επίσης κατά προσέγγιση στη θέση τους. Τα διάφορα είδη αιμοσφαιρίνης που αιμοσφαιρίνης που σχηματίζονται από αυτά τα γονίδια, με τα κύρια αναπτυξιακά τους στάδια, εμφανίζονται στο κάτω μέρος του σχήματος.

Το σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης β και το σύμπλεγμα των γονιδίων της σφαιρίνης α.

Όλα τα γονίδια των α και β συμπλεγμάτων σφαιρίνης έχουν την ίδια δομή είναι ασυνεχή και περιλαμβάνουν αλληλουχίες βάσεων, 3 εξόνια (1,2,3) που καταλήγουν στην δημιουργία του τελικού προϊόντος, την πρωτεΐνη και διαχωρίζονται από 2εξόνια ή ενδιάμεσες ακολουθίες (IVS). Το εξόνιο 2 κωδικοποιεί τις περιοχές των αλυσίδων των σφαιρινών ώστε να προστεθεί το μόριο της αίμης και βοηθά στην σύνδεση των αλυσίδων α και β μεταξύ τους. Τα εξόνια 2 και 3 υπάρχουν στα αμινοξέα που συμμετέχουν στο φαινόμενο Bohr και την σύνδεσή τους με το διφωσφογλυκερικό οξύ.¹³

Σε όλα τα ευκαρυωτικά συστήματα καθορίζονται αυστηρώς τα νουκλεοτίδια που είναι στο τέλος των εξονίων και στην αρχή των ιντρονίων ή αντίστροφα και είναι :

AG ,donor= δότης και CT= δέκτης. Στη διαδικασία μεταγραφής των σφαιρικών γονιδίων γίνεται αρχικά η ρύθμιση της έκφρασής τους. Οι ειδικές νουκλεοτιδικές αλληλουχίες: LRC (Locus Control Regions) για την ομάδα β, η οποία περιλαμβάνει 5 θέσεις στην DNAση 1 και εντοπίζεται στο 6-20kb προς το 5' της ε αλυσίδας. HS-40 για την ομάδα α, όπου βρίσκεται το ένζυμο DNAση 1 εντοπίζεται στο 40kb προς το 5' άκρο του εμβρυονικού γονιδίου της ζ αλυσίδας. Μια ακόμη ρυθμιστική περιοχή HS βρίσκεται 20kb προς το 3' άκρο του γονιδίου της β αλυσίδας. Οι HS καθορίζουν ποιο θα είναι το όριο στο γονιδιακό σύμπλεγμα. Η LCR περιοχή ή HS-40 περιοχή σε συνεργασία με τον υποκινητή (promoter) ρυθμίζει την ειδική και ιστική έκφραση του εκάστοτε προς μεταγραφή γονιδίου. Ο υποκινητής (promoter) μαζί με τρεις οικογένειες μεταγραφικών παραγόντων στο 200-300bp είναι οι: TATA box (30bp), CCAAT (70-90 bp), CACCC ή CCGCCC (μακρύτερα). Η CACCC αλληλουχία βρίσκεται κυρίως σε ερυθροειδικούς υποκινητές και συμβάλλουν στη δέσμευση του ερυθροειδικού παράγοντα που είναι σημαντικός για τη λειτουργία της β σφαιρίνης στους ενήλικες. Σημαντικό τμήμα στην αλυσίδα αποτελούν οι: 5' UTR(μη μεταφραζόμενες αλληλουχίες) οι οποίες βρίσκονται στα νουκλεοτίδια μεταξύ της θέσης κάλυψης και του κωδικόνιου έναρξης (ATG) και 3' UTR εντοπίζονται μεταξύ του κωδικόνιου τερματισμού (TAA) και της πολύ A ουράς (poly A tail). Είναι εκτεταμένες μη κωδικοποιημένες αλληλουχίες με την μορφή εσωνίων. Εκεί ένα ένζυμο που λέγεται RNA πολυμεράση προσδένεται στους υποκινητές (promoters) σε ειδική θέση στο DNA, αρκετές βάσεις πριν 5' από το γονίδιο και μαζί με τους μεταγραφικούς παράγοντες αρχίζουν να συρράπτουν την αλυσίδα του αγγελιοφόρου RNA. Τρία εξόνια κωδικοποιούν τη μοναδική αμινοξική αλληλουχία κάθε γονιδίου αιμοσφαιρίνης. Μεταξύ των εξονίων 1-2 και 2-3 υπάρχουν αντίστοιχα τα ιντρόνια. Τα ιντρόνια μεταγράφονται μαζί με τα εξόνια, έτσι ώστε τα αρχικά αντίγραφα των γονιδίων αντανakλούν τόσο κωδικοποιούσες όσο και μη κωδικοποιούσες αλληλουχίες του αντίστοιχου γονιδίου. Τα ιντρόνια απομακρύνονται κατά την διάρκεια επεξεργασίας του προδρόμου m RNA έτσι ώστε το τέλος του εξονίου 1 να ενώνεται με το εξόνιο 2 και το τέλος του εξονίου 2 με το εξόνιο 3, σχηματίζοντας το λειτουργικό m RNA, η διεργασία αυτή ονομάζεται μάτισμα. Το πρωτογενές m RNA προσδένεται επίσης, σε ειδική θέση πριν από λίγες βάσεις από την αρχή του γονιδίου όπου εκεί δημιουργείται μια μεθυλική καλύπτρα (καπάκι) η οποία προστατεύει το m RNA και τέλος αποκτά μια σειρά-ουρά νουκλεοτιδίων αδενίνης στο 3' άκρο του, που το κάνουν πιο σταθερό αποτρέπουν την αποικοδόμηση του. Έπειτα το έτοιμο αγγελιοφόρο RNA είναι έτοιμο να εγκαταλείψει τον πυρήνα και να εισέλθει στο πρωτόπλασμα και να μεταφραστεί. Στο κυτόπλασμα το αγγελιοφόρο RNA συνδέεται με τα ριβοσώματα. Το ριβόσωμα διαβάζει τον κώδικα του αγγελιοφόρου RNA για να παράγει μια αλυσίδα που αποτελείται από 20 διαφορετικά αμινοξέα. Τα μόρια του

μεταφορικού RNA κουβαλάνε τα αμινοξέα στο ριβόσωμα. Από το αγγελιοφόρο RNA διαβάζονται 3 βάσεις κάθε φορά. Ενώ κάθε μια τριπλέτα διαβάζεται ένα μεταφορικό RNA παραδίδει το αντίστοιχο αμινοξύ. Αυτό προστίθεται στην αναπτυσσόμενη αλυσίδα των αμινοξέων. Μόλις το τελευταίο αμινοξύ προστεθεί η πεπτική αλυσίδα αναδιπλώνεται σε ένα για να σχηματιστεί την πρωτεΐνη, εκεί σπουδαίο ρόλο παίζει και η αίμη, η οποία βρίσκεται ελεύθερη στο κυτταρόπλασμα. Η αίμη συνδέεται με την αλυσίδα και διαπλεκόμενη εκεί σχηματίζει ένα τετραμερές μόριο αιμοσφαιρίνης. (εικόνα 3). Η πρωτεΐνη που θα σταθεροποιήσει την α αλυσίδα στο μόριο της αιμοσφαιρίνης είναι η AHSP. Είναι απαραίτητη για την κανονική ερυθροποίηση και η μειωμένη ρύθμιση του AHSP μπορεί να οδηγήσει σε πρόωρο θάνατο των ερυθροειδών κυττάρων. Ένα φυσιολογικό κύτταρο αποτελείται από 300.000.000 μόρια αιμοσφαιρίνης.^{13,14}

Περισσότερες από 1000 μεταλλάξεις έχουν περιγράψει στα α και β γονίδια οι οποίες επηρεάζουν τόσο τη δομή όσο και την λειτουργία των αιμοσφαιρινικών αλυσίδων. Η πλειοψηφία των μεταλλάξεων εντοπίζεται στα ίδια τα γονίδια ή ακόμη και στις γειτονικές τους περιοχές. Υπάρχουν όμως και μεταλλάξεις που επηρεάζουν τις ρυθμιστικές αλληλουχίες της έκφρασης των γονιδίων μέσα στο σύμπλεγμα.

Δύο από τις πιο συχνές αιμοσφαιρινοπάθειες στον Ελλαδικό χώρο που επρόκειτο να αναλυθούν παρακάτω στην εργασία είναι η β Μεσογειακή αναιμία και η Δρεπανοκυτταρική αναιμία. Θα αναφερθούν οι καρδιαγγειακές επιπλοκές που παρουσιάζονται σε αυτές τις αιμοσφαιρινοπάθειες και η συχνότητά τους.

Β ΘΑΛΑΣΣΑΙΜΙΑ

Η β-θαλασσαιμία είναι μια κληρονομική διαταραχή του αίματος που έχει σαν χαρακτηριστικό της, τη μειωμένη σύνθεση της β αλυσίδας λόγω διαταραχής στο ένα ή και στα δύο αλληλικά β γονίδια.¹⁵ Η διαταραχή αυτή οφείλεται στην απώλεια του γονιδίου β από το χρωμόσωμα 11 ή παρουσιάζεται λόγω των γονιδιακών μεταλλάξεων όπως αντικαταστάσεις, ελλείψεις και προσθήκες βάσεων. Η β-θαλασσαιμία περιλαμβάνει τρεις κύριες κατηγορίες:

1. μείζων θαλασσαιμία (αναιμία Cooley),
2. ενδιάμεση θαλασσαιμία
3. ελάσσων ή φορέας θαλασσαιμίας¹⁵.

Στο γονίδιο της πολυπεπτιδικής αλυσίδας β έχουν βρεθεί περισσότερες από 200 διαφορετικές μεταλλάξεις. Οι μεταλλάξεις αυτές έχουν σαν αντίκτυπο την αναστολή έναρξης της μεταγραφής ή την διακοπή της μεταγραφής, διαταραχή στην αποκοπή των ιντρονίων, την ελαττωματική προσθήκη των νουκλεοτιδίων αδενίνης RNA. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια μένουν μόνο με την αλυσίδα α, η οποία σχηματίζει τετραμερή με σφαιρίνες δ ή γ σχηματίζοντας αντίστοιχα την A2 και F. Αυτή η συνθήκη που προκύπτει εμποδίζει την παραγωγή της φυσιολογικής αιμοσφαιρίνης να λειτουργήσει φυσιολογικά με αποτέλεσμα να μη γίνεται σωστή ερυθροποίηση και να παρουσιάζεται αιμόλυση.¹⁶

Εκτός από τις κυρίαρχες μορφές, τα άτομα με β-θαλασσαιμία διαχωρίζονται με τον ακόλουθο τρόπο: όταν υπάρχει πλήρη αναστολή της σύνθεσης των αλυσίδων τότε το γονίδιο αναφέρεται ως β^0 . Όταν η αναστολή των αλυσίδων είναι μικρότερη και παράγονται λίγες αλυσίδες β τότε το γονίδιο είναι το β^{++} ή β^+ .¹⁷ Όταν κάποιος κληρονομήσει και από τους δύο γονείς του και τα δυο ελαττωματικά αλληλικά β γονίδια τότε λέμε ότι εμφανίζει την ομόζυγο β-θαλασσαιμία (αναιμία Cooley) η οποία είναι και η πιο βαριά β-θαλασσαιμία. Ενώ όταν κληρονομήσει κάποιος ένα φυσιολογικό β γονίδιο από τον έναν γονέα και ένα ελαττωματικό γονίδιο από τον άλλον γονέα τότε εμφανίζει την ετερόζυγο β-θαλασσαιμία. Θεωρείται ότι δεν εμφανίζει κάποια ιδιαίτερη συμπτωματολογία ούτε εικόνα καρδιακής ανεπάρκειας. Μπορεί τα παιδιά τους να κληρονομήσουν το παθολογικό γονίδιο.¹⁸

Στην β-θαλασσαιμία αναγνωρίζονται τρεις αιματολογικές και κλινικές καταστάσεις αυξανόμενης σοβαρότητας

α. Ελάσσων β-θαλασσαιμία

β^+/β^{++}

β^0/β^{++} Σιωπηλός φορέας

β. Ενδιάμεση β-θαλασσαιμία

β^+/β^+

β^0/β^+ Ήπια θαλασσαιμία

γ. Μείζων β-μεσογειακή αναιμία

β^0/β^0 Κλινικές εκδηλώσεις¹⁹

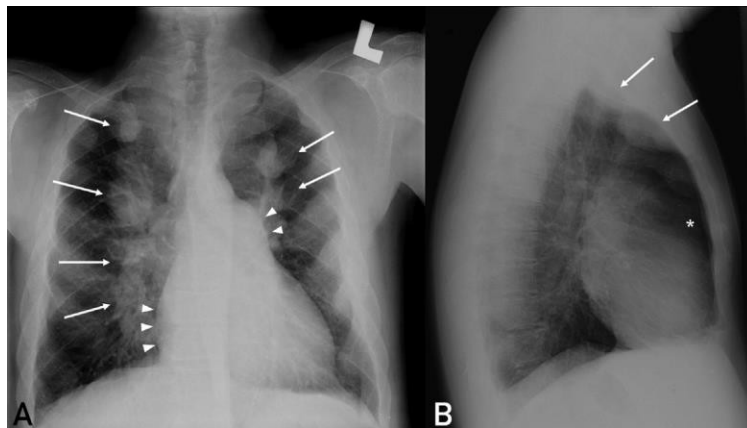
α. Η ελάσσων β-θαλασσαιμία (στίγμα)

Η ελάσσων β-θαλασσαιμία αποτελεί μια σιωπηλή κατάσταση κατά την οποία οι πάσχοντες παρουσιάζουν αναιμία και πολλές φορές δε χρήζει θεραπείας. Παρουσιάζεται αυξημένο ποσοστό της αιμοσφαιρίνης α₂. Το απόθεμα των ελεύθερων αυτών αλυσίδων, αποδομείται με τον μηχανισμό της πρωτεόλυσης. Αποτέλεσμα της διαταραχής αυτής είναι το τελικό ερυθροκύτταρο να είναι μικρό, άδειο και να παρουσιάζει υποχρωμία και μικροκυττάρωση. Όταν και οι δυο γονείς φέρουν το ελαττωματικό γονίδιο, τότε υπάρχει πολύ μεγάλη πιθανότητα γέννησης παιδιού με ομόζυγη θαλασσαιμία^{20,21}

β. Η ενδιάμεση β-θαλασσαιμία (ετερόζυγη β-θαλασσαιμία)

Η ενδιάμεση θαλασσαιμία περιγράφηκε για πρώτη φορά το 1955 από τον Philip Sturgeon, συμπεριλαμβάνοντας σε αυτόν τον ορισμό άτομα φορείς με ήπια χαρακτηριστικά τα οποία δεν χρήζουν μεταγγίσεων και άτομα τα οποία είναι αρκετά σοβαρά τα χαρακτηριστικά τους και εμφανίζουν επικίνδυνες για την υγεία τους επιπλοκές²². Η ενδιάμεση θαλασσαιμία εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την ανισορροπία παραγωγής μεταξύ των α και β αλυσίδων στην αιμοσφαιρίνη.²³ Η ταξινόμησή της γίνεται ως εξής: **διπλές ετερόζυγες** : $\beta^0/\delta\beta^0$, β^0/β σιωπηλός, $\beta^0/HPFH$ (γονίδιο κληρονομικής παραμονής αιμοσφαιρίνης F), $\beta^+/\delta\beta$ (υψηλή αιμοσφαιρίνη F), β^+/β σιωπηλός, $\beta^+/HPFH$, α+β μεσογειακή αναιμία. **Βαριές ετερόζυγες** : πολύ ασταθής β αλυσίδα, τριπλασιασμός α γονιδίου. Και ομόζυγη $\delta\beta^0$ υψηλή (αιμοσφαιρίνη F), ομόζυγη β^0 , ομόζυγη β^{++} (ήπια).²⁴ Οι παράγοντες που ευθύνονται για τις κλινικές εκδηλώσεις της ενδιάμεσης β-θαλασσαιμίας είναι η μη αποδοτική ερυθροποίηση λόγω υπερπλασίας του μυελού των οστών, εμφάνισης εξωμυελικών θέσεων αιμοποίησης, η

χρόνια αιμολυτική αναιμία και η υπερφόρτωση με σίδηρο. Η υπερφόρτωση με σίδηρο εμφανίζεται συνήθως σε μεγαλύτερες ηλικίες και χωρίς την κατάλληλη θεραπεία. Αυτοί οι ασθενείς έχουν αυξημένη εντερική απορρόφηση σιδήρου που οδηγεί στην αιμοσιδήρωση. Αποτέλεσμα αυτών των καταστάσεων σε αυτούς τους ασθενείς είναι η ανάπτυξη παρόμοιων επιπλοκών με αυτούς με μείζονα θαλασσαιμία που είναι η ηπατική, ενδοκρινική και καρδιακή δυσλειτουργία.²⁵ Η συχνότητα αυτών των επιπλοκών αυξάνει με τα χρόνια. Κλινικά χαρακτηριστικά των β θαλασσαιμικών ασθενών είναι το ωχρό τους χρώμα, ήπιος έως μέτριος ίκτερος, χολολιθίαση, διόγκωση του ήπατος και του σπλήνα, παραμόρφωση των οστών, έλκη των ποδιών, εξωμυελικές μάζες, εμφάνιση οστεοπενίας και οστεοπόρωση.²⁶ (εικόνα 3)



Εικόνα 3: Ακτινογραφία θώρακος F/P¹⁵

Προβολή καταδεικνύοντας αμφοτερόπλευρες παρασπονδυλικές μάζες εξωμυελικού αιμοποιητικού ιστού (βέλη) και εμφανής πνευμονικός κορμός και δεξιά κόλπο (βέλη). Β, Σε ακτινογραφία στήθους στην πλάγια προβολή, εξωμυελικές μάζες του πρόσθιου στήθους (βέλη) και διευρυμένη δεξιά κοιλία (αστερίσκος) είναι εμφανείς.

Θεραπεία της ενδιάμεσης β-θαλασσαιμίας

Προτείνεται η υδροξουρία για τη βελτίωση της αναιμίας. Θεραπεία με χηλικούς παράγοντες δέσμησης σιδήρου σε ασθενείς με συστηματικές μεταγγίσεις.²⁷ Αντιοξειδωτικά, βιταμίνες για ενίσχυση του οργανισμού. Σπληνεκτομή, μετά από ενδείξεις όπως είναι η υπέρμετρη διόγκωση σπλήνα με λευκοπενία και θρομβοπενία. Αντιθρομβωτική αγωγή για την αποφυγή θρομβοεμβολικών επεισοδίων. Οι ασθενείς αυτοί παρουσιάζουν σημαντική ετερογένεια, γι' αυτό τον λόγο η θεραπεία τους πρέπει να εξατομικεύεται, να ελέγχονται συστηματικά προσαρμόζοντας την θεραπεία τους για την αποτροπή ανεπιθύμητων επιπλοκών.²⁸

γ. Η μείζων β-θαλασσαιμία (ομόζυγη β-θαλασσαιμία)

Η μείζων β-θαλασσαιμία είναι μια σοβαρή μορφή αιμολυτικής αναιμίας, η οποία περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον Cooley και Lee σε μια έρευνα τους «Series of cases of splenomegaly in Children with anaemia and peculiar bone change». Η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης F γίνεται φυσιολογικά, αφού τα πρώτα σημάδια της μείζονας θαλασσαιμίας εμφανίζονται μετά τους πρώτους 6 μήνες ζωής. Οι ασθενείς μετέπειτα δεν μπορούν να παράγουν αλυσίδες β και αιμοσφαιρίνη A οπότε παρουσιάζεται σοβαρή αναιμία.²⁹

Τον σημαντικότερο ρόλο έχουν όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς β-θαλασσαιμίας (ομοζυγώτες ή διπλοί ετεροζυγώτες).

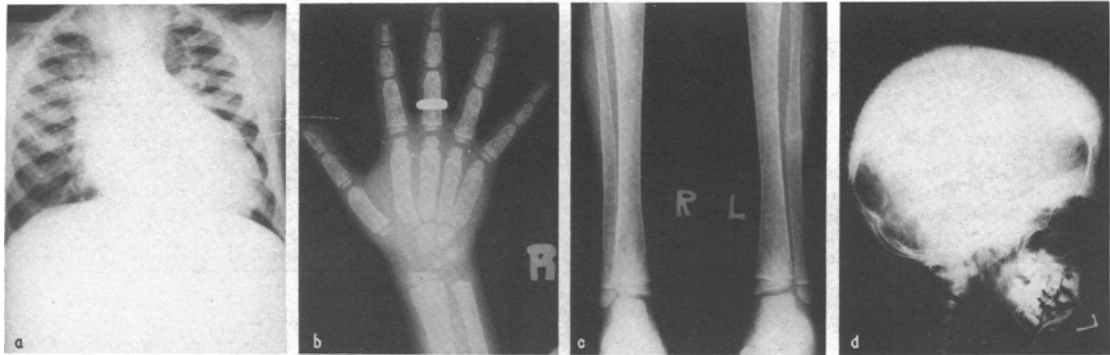
Τα κύρια συμπτώματα που εμφανίζονται στην μείζων β-θαλασσαιμία είναι τα ακόλουθα:

Αιμολυτική Αναιμία: Η απουσία (βήτα 0) των αλυσίδων βήτα σφαιρίνης οδηγεί σε σχετική περίσσεια μη δεσμευμένων αλυσίδων άλφα σφαιρίνης που κατακρημνίζονται σε προδρόμους ερυθροειδούς στο μυελό των οστών, οδηγώντας στον πρόωρο θάνατό τους και ως εκ τούτου σε αναποτελεσματική ερυθροποίηση. Παρουσιάζονται έντονες παραμορφώσεις ερυθροκυττάρων, αυξημένα δικτυοκύτταρα, αδέσμευτη χολερυθρίνη και LDH. Η αναιμία επηρεάζει αρκετά την φυσιολογική ανάπτυξη και το κυκλοφορικό σύστημα του φορέα. Το φάσμα των καρδιολογικών εκδηλώσεων είναι μεγάλο και θα αναφερθεί εκτενέστερα στην εργασία.³⁰

Ηπατομεγαλία : Το ήπαρ στην βήτα θαλασσαιμία είναι διογκωμένο και τα ηπατικά ένζυμα είναι αυξημένα, λόγω της απελευθέρωσης του σιδήρου, αιμοσιδήρωση. Μπορεί να εκδηλωθεί κίρρωση και ίνωση του ήπατος.

Σπληνομεγαλία: Προοδευτική διόγκωση σπληνός που έχει σαν χαρακτηριστικό την αναιμία που οφείλεται στην λίμναση και μεγάλη καταστροφή των ερυθροκυττάρων στους φλεβοκόλπους (σπληνική υδραιμία).

Οστικές παραμορφώσεις: Σχετίζονται με την αναποτελεσματική ερυθροποίηση, που έχει σαν αποτέλεσμα τη διεύρυνση του μυελού των οστών, την αναστολή της ανάπτυξης, παραμόρφωση των οστών του προσώπου (ζυγωματικά, προεξέχουσα γνάθο, βρεγματικά οστά). Δημιουργία επικίνδυνων εξωμυελικών μαζών.(εικόνα 4)



Εικόνα 4: Απεικονιστικά ευρήματα της μείζονος θαλασσαιμίας ¹⁵

Χολολιθίαση: Χολερυθρινικοί λίθοι δημιουργούνται σε χρόνιες αιμολυτικές αναιμίες

Έλκη κνημών: Λόγω αναιμίας και χρόνιας φλεβικής στάσης.¹³

Παθοφυσιολογία της β-θαλασσαιμίας

Μηχανισμός φυσιολογικής ερυθροποίησης ερυθροκυττάρων

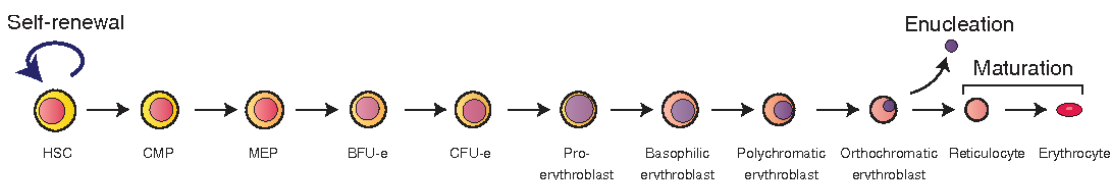
Η ερυθροποίηση είναι η διαδικασία παραγωγής του αίματος. Η έναρξη διαδικασίας γίνεται με τη δημιουργία των πρώτων αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, Human Stell Cel=ΣΑΚ, στον λεκιθικό ασκό, τις πρώτες εβδομάδες κυοφορίας. Κύρια όργανα που συμμετέχουν σε αυτήν την διαδικασία από τις πρώτες εβδομάδες είναι το ήπαρ και ο σπλήνας. Στην ενήλικη ζωή η παραγωγή όλων των κυττάρων, των ερυθρών, των λευκών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων γίνεται στον μυελό των οστών. Από το πρώτο αρχέγονο κύτταρο έως και το τελευταίο ώριμο ερυθρό αιμοσφαίριο αποτελούν την ερυθρά σειρά.³¹

Τα στάδια της ερυθροποίησης είναι :

1. Προγονικά κύτταρα (BFU-E, CFU-E). Η ωρίμανση των προγονικών κυττάρων γίνεται σταδιακά καθώς σταματά η σύνθεση RNA και DNA. Αρχικά εξαφανίζεται το πυρήνιο και μετατρέπεται το κυτταρόπλασμα από βασεόφιλο σε οξύφυλο. 2. Ακολουθεί η σταδιακή εξέλιξη των αρχέγονων κυττάρων: τα πρόδρομα κύτταρα: προερυθροβλάστη (το πρώτο κύτταρο που συνθέτει αιμοσφαιρίνη), βασεόφιλη ερυθροβλάστη (περιέχει τον μεγαλύτερο αριθμό ριβοσωμάτων), πολυχρωματοφύλη ερυθροβλάστη (ποικιλοχρωμία κυτταροπλάσματος), ορθοχρωματική ερυθροβλάστη (αύξηση της αιμοσφαιρίνης). 3. Προτελικό στάδιο κυττάρων αποτελούν τα δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ), τα οποία έχουν μικρό ποσό ριβοσωμάτων και είναι ικανά να συνθέσουν μικρά ποσά αιμοσφαιρίνης. 4. Τα ΔΕΚ παραμένουν περίπου δύο ημέρες στον μυελό των οστών για ωρίμανση. 5. Μετά την είσοδό τους στο περιφερικό αίμα, παραμένουν μία ή δύο ημέρες στον σπλήνα όπου ωριμάζουν πλήρως και μετατρέπονται σε ερυθρά αιμοσφαίρια (εικόνα 5).³² Η εξέλιξη των

αρχέγονων κυττάρων σε ώριμα κύτταρα γίνεται με την συνεργική βοήθεια αυξητικών παραγόντων (c-kit ligand, flt-3 ligand, IL-6, Leukemia inhibiting factor (LIF), IL-11. Τα κύτταρα έχουν ορισμένο χρόνο ζωής και καταλήγουν στον θάνατο, αφού προηγηθεί η διαδικασία της πρωτεόλυσης με την ενεργοποίηση ενζύμων (TGFβ, MIP-1α, IFNγ, TN). Συγκεκριμένα, στα πρώτα στάδια εξέλιξης της φυσιολογικής ερυθροποίησης των ερυθροκυττάρων, μετέχουν ο GATA2 και ο GATA1, ο FOG-1, και ο NF-E2, μεταγραφικοί παράγοντες και η ερυθροποιητίνη (EPO) η οποία είναι μια πολυπεπτιδική αλυσίδα γλυκοπρωτεΐνης που συντίθεται στους νεφρούς. Η EPO συνδέεται με τα αρχέγονα κύτταρα και βοηθά στην σύνθεση των πρωτεϊνών της σειράς και προάγει τον πολλαπλασιασμό τους, επιταχύνοντας την διαδικασία διαφοροποίησης και μειώνοντας τον χρόνο που μεσολαβεί μεταξύ των κυτταρικών διαιρέσεων. Σημαντικό είναι το περιβάλλον του μυελού και η ύπαρξη επαρκούς ποσότητας O₂, Βιταμίνης B12, φυλλικού οξέος και σιδήρου, ο οποίος χρησιμοποιείται από τους ερυθροβλάστες στα μιτοχόνδρια, προκειμένου να παραχθεί αίμη.^{33,34}

Τα μακροφάγα του μυελού (παρέχουν Fe στους ερυθροβλάστες) και οι εξωκυτταρικές ουσίες: προσταγλαδίνες και φιμπρονεκτίνη είναι αναπόσπαστο κομμάτι στη διαδικασία της ερυθροποίησης.³⁵



Εικόνα 5: Στάδια φυσιολογικής Ερυθροποίησης RBCs³⁴

Μη αποτελεσματική ερυθροποίηση (θαλασσαιμική ερυθροποίηση)

Η β-θαλασσαιμία είναι αποτέλεσμα αυτοσωμικών μεταλλάξεων που συμβαίνουν στο γονίδιο β. Το αποτέλεσμα των μεταλλάξεων αυτών είναι η δημιουργία ελάχιστων β αλυσίδων (ετερόζυγη θαλασσαιμία) ή απουσία τους (ομόζυγη θαλασσαιμία).

Στη μείζονα β-θαλασσαιμία (ομόζυγη), η α σφαιρίνη στο εσωτερικό των ερυθροβλαστών σχηματίζουν σε μικρό ποσοστό ομοτετραμερή και καθιζάνουν στο μυελό των οστών (μειωμένη ερυθροποίηση). Οι καθιζήσεις αυτές επηρεάζουν την βατότητα της κυτταρικής μεμβράνης των ερυθροβλαστών και οδηγούν σε παγίδευση των ερυθροκυττάρων από τα μακροφάγα του σπληνός, τα οποία αναγνωρίζουν ως παθολογικά, οπότε προκαλείται αιμολυτική αναιμία. Τα νεφρά θα ανταποκριθούν αυξάνοντας την παραγωγή της ερυθροποιητίνης η οποία θα οδηγήσει στην αύξηση του αριθμού των κυττάρων μέσα στον μυελό των οστών. Η ανάγκη για παραγωγή περισσότερων

ερυθροκυττάρων θα υπερδραστηριοποιήσει την λειτουργία του σπλήνα, του ήπατος και των δικτυοενδοθηλιακών οργάνων, **εξωμυελική ερυθροποίηση**. Η απότομη αύξηση των ερυθροκυττάρων με αυτόν τον τρόπο θα οδηγήσει σε διάφορα ανεπιθύμητα αποτελέσματα όπως ηπατοσπληνομεγαλία, μεγέθυνση των οστών του κρανίου και της γνάθου.³³

Στην ενδιάμεση β-θαλασσαιμία (ετερόζυγη θαλασσαιμία)Υπάρχει ένα μικρό ποσοστό β αιμοσφαιρίνης, οπότε σχηματίζονται λιγότερα ομοτετραμερή από τις α αλυσίδες και συνεπώς λιγότερη αιμόλυση. Οι λοιπές α αλυσίδες συνδέονται με ισάριθμες αλυσίδες μικρών ποσών γ αλυσίδων, που βρίσκονται στον μυελό των οστών και επαναδραστηριοποιούνται όποτε χρειάζεται. Έτσι σχηματίζεται η HbF(α₂γ₂).

Αιτιολογία

Μεταλλάξεις που συμβαίνουν στο β-γονίδιο

Οι μεταλλάξεις που συμβαίνουν στην β-θαλασσαιμία είναι σημειακές μεταλλάξεις επηρεάζουν τη δομή ή το ποσό της παραγόμενης πρωτεΐνης και προσβάλλουν σχεδόν κάθε διαδικασία που απαιτείται για την παραγωγή μιας φυσιολογικής πρωτεΐνης. Στην Ελλάδα τα πιο διαδεδομένα μοριακά ελαττώματα είναι οι παρακάτω μεταλλάξεις: IVS I-110 (G>A), CD 39 (C>T), IVS I-1 (G>A) και IV SI-6 (C>T).³⁶

1. Μεταλλάξεις στην β ++θαλασσαιμία

Αυτή η κατηγορία μεταλλάξεων είναι σιωπηλή. Επιτρέπουν σε μεγάλο βαθμό την σύνθεση των β αλυσίδων.

1. Μη μεταφραζόμενη περιοχή του γονιδίου UTR term CD 6, C >G).
- 2.Διάσπαση RNA, μεταλλάξεις που εντοπίζονται στην πολύ A ουρά των γονιδίων (θέση splicing : AATAAA → AACAAA)^{37,38}

2. Μεταλλάξεις στην β⁺ θαλασσαιμία

Δεν επιτρέπουν την δημιουργία β αλυσίδων.

1.Μεταλλάξεις που επηρεάζουν το στάδιο της μεταγραφής του RNA : α. Στην θέση του υποκινητή (-88 C → T), στις αλληλουχίες TATA, CCAAT ή CACCC β. στην θέση 5' UTR των 50 νουκλεοτιδίων.

2.Μεταλλάξεις στα άκρα των ιντρονίων, οι οποίες κάνουν το στάδιο του ματίσματος αναποτελεσματικό (IVS-1 pos 5, G→C, IVS-1 pos 110, G→A)

3.Μεταλλάξεις που κινητοποιούν διαφορετικές θέσεις ματίσματος στα ιντρόνια .^{37,38}

3.Μεταλλάξεις στην β⁰ θαλασσαιμία

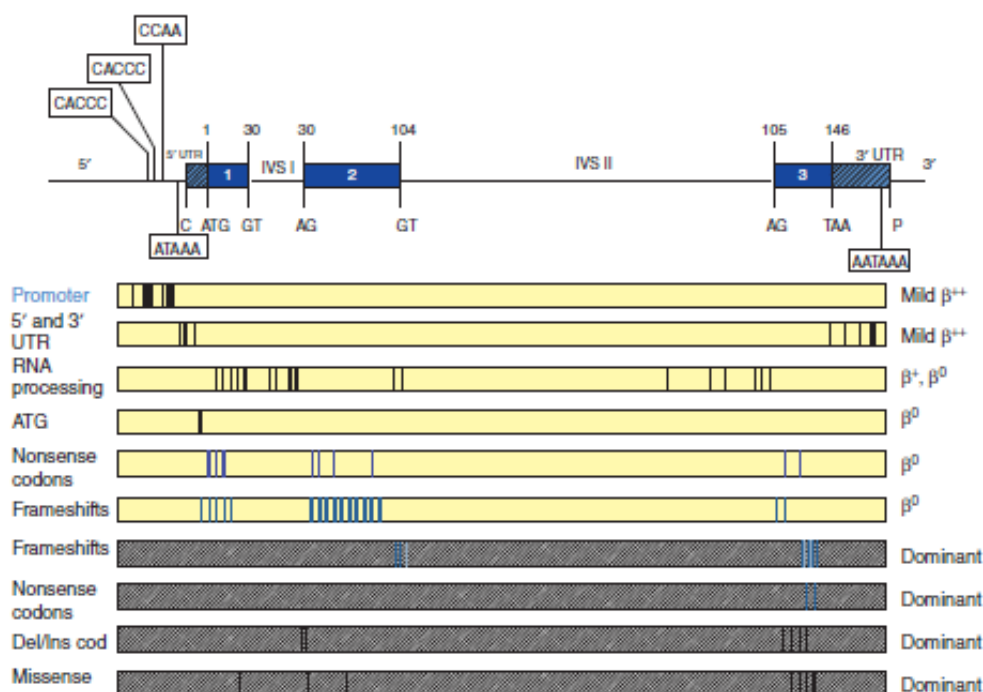
Καταργούν ολοσχερώς την σύνθεση β αλυσίδων.

Μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη δινοκλεοτιδική αλληλουχία των GT και AG Επεξεργασία m RNA, διασταύρωση ματίσματος. (IVS-1, G→A IVS-2, A→G)

Μεταλλάξεις που επηρεάζουν την μετάφραση του RNA και έχει αποτέλεσμα την μετατόπιση αναγνωστικού πλαισίου (codon 6, ADeleted.)

Μετάλλαξη στο κωδικόνιο έναρξης ATG που επηρεάζει την έναρξη της μεταγραφής του RNA. Κωδικόνιο τερματισμού (codon 39 C → T), (codon 121 G → T)^{37,38} (εικόνα 6).

Molecular Basis of β-Thalassemia



Εικόνα 6: Σημεία μεταλλάξεων που προκαλούν β-θαλασσαιμία³⁸

Το γονίδιο β-σφαιρίνης απεικονίζεται στον άνω πίνακα με τις συντηρημένες ακολουθίες στα 50 και 30 UTRs, και τα αναλλοίωτα δινοκλεοτίδια σε διασταυρώσεις εξονίων-ιντρονίων, σημαντικό στον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης. Τα κουτιά αντιπροσωπεύουν τις διάφορες κατηγορίες μεταλλαγμένων. Οι κατακόρυφες γραμμές εντός των πλαισίων αντιπροσωπεύουν τις τοποθεσίες των διαφορετικών μεταλλάξεων. Κυρίαρχες κληρονομικές μεταλλάξεις είναι θεμελιωμένες εντός στα σκιασμένα κουτιά.

Θεραπευτική αντιμετώπιση της μείζων θαλασσαιμίας

1. Μεταγγίσεις

Η μετάγγιση αποτελεί την πρώτη παρέμβαση αντιμετώπισης της θαλασσαιμίας, αφού ο ίδιος ο οργανισμός δεν μπορεί να παράγει μόνος του επαρκείς ποσότητες αιμοσφαιρίνης. Στη δεκαετία του 1960 οι ασθενείς πέθαιναν από σοβαρή αναιμία σε μικρή ηλικία. Η απόφαση της μετάγγισης πρέπει να λαμβάνεται προσεχτικά.³⁹

Η έναρξη γίνεται εάν δεν μπορούν να διατηρηθούν επίπεδα αιμοσφαιρίνης >7g/dl, να υφίσταται διαταραχή ανάπτυξης, σταδιακή αύξηση μεγέθους της σπλήνας. Τα κύρια

κλινικά συμπτώματα θαλασσαιμίας εμφανίζονται μεταξύ 6 και 24 μήνες μετά τη γέννηση. Τα μωρά φορείς εμφανίζουν προβλήματα διατροφής και κοιλιακή διάταση. Η μεταγγισιοθεραπεία πρέπει να ξεκινά όταν διαγιγνώσκεται η μείζων θαλασσαιμία. Τα φυσιολογικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης είναι 13-16 g/dl για τους άνδρες, 11-14 g/dl για τις γυναίκες. Η μέτρια αναιμία είναι 8-11 g/dl και <8 g/dl η σοβαρή αναιμία.⁴⁰ Πριν από την έναρξη των μεταγγίσεων πρέπει να προσδιορίζεται η ομάδα αίματος AB0, Rhesus και άλλων αντιγονικών αντισωμάτων. Γίνεται ορολογικός και μοριακός έλεγχος λοιμώξεων και εμβολιασμός έναντι της Ηπατίτιδας Β, γιατί με την μετάγγιση υπάρχει ενδεχόμενη μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων. Οι μεταγγίσεις οφείλουν να πραγματοποιούνται κάθε 2 με 5 εβδομάδες και η ποσότητα αίματος να μην ξεπερνά τα 20 ml/kg/ημέρα.⁴¹⁻¹²

2. Ο σίδηρος

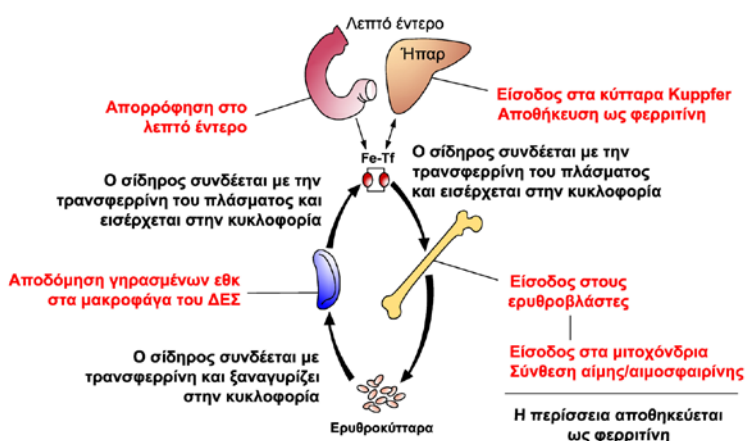
Ο σίδηρος είναι ένα ιχνοστοιχείο απαραίτητο για το ανθρώπινο σώμα. Η ποσότητα Fe στο ανθρώπινο σώμα είναι 3500 με 4000 mg. Ο σίδηρος αυτός είναι κυρίως συνδεδεμένος με την αίμη και αποτελεί το βασικό συστατικό της αιμοσφαιρίνης που είναι στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Από τα 3500mg σιδήρου στον οργανισμό τα 2500mg βρίσκονται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα 250mg βρίσκονται στην μυοσφαιρίνη, κυτόχρωμα και άλλα ένζυμα. Ο οργανισμός υπό φυσιολογικές συνθήκες στις εφεδρείες-αποθήκες του σιδήρου έχει περίπου 1000mg που βρίσκονται στα μακροφάγα. Ο οργανισμός δεν έχει μηχανισμό για να αποβάλλει τον πλεονάζον σίδηρο. Οι ημερήσιες απώλειες σιδήρου από τον ανθρώπινο οργανισμό είναι μόνο 1mg από την απόπτωση των κυττάρων του πεπτικού και του δέρματος. Μόνο οι γυναίκες έχουν επιπλέον 1mg απώλεια με την έμμηνο ρύση. Αυτή η χαμένη ποσότητα πρέπει να προσλαμβάνεται με τις τροφές. Υπάρχει ο σίδηρος που βρίσκεται αποθηκευμένος στα μακροφάγα του ήπατος, του σπληνός και του μυελού, ο κυκλοφορούν- λειτουργικός σίδηρος και είναι ένα ποσοστό σιδήρου που μεταφέρεται με την τρανσφερίνη. Η τρανσφερίνη είναι μια γλυκοπρωτεΐνη, η οποία δεσμεύει δύο ιόντα Fe^{3+} και τα μεταφέρει μέσω της κυκλοφορίας του αίματος και τα αποδίδει σε κύτταρα τα οποία έχουν ανάγκη από σίδηρο και στα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς.

Η πρωτεΐνη φερροπορτίνη που βρίσκεται στα εντεροκύτταρα είναι υπεύθυνη για τα επίπεδα του σιδήρου στον οργανισμό. Όταν τα επίπεδα του σιδήρου είναι φυσιολογικά, μια άλλη πρωτεΐνη, η ηπατιδίνη ενεργοποιείται από το ήπαρ και συνδέεται με την φερροπορτίνη και την απενεργοποιεί.⁴³

Η *ερυθροποίηση* κυριαρχεί στον μεταβολισμό του σιδήρου. Τα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς παίρνουν τον σίδηρο από νωρίς χρησιμοποιώντας ημερησίως συνολικά 30-40mg σιδήρου. Τα κύτταρα του ΔΕΣ φαγοκυτταρώνουν τα γερασμένα κύτταρα και στέλνουν τον σίδηρο στην κυκλοφορία με τη βοήθεια της τρανσφερίνης.^{42,43} (εικόνα 7)

Σε κάποιες παθολογικές καταστάσεις, συμβαίνει να υπάρχουν πλεονάζοντα ιόντα σιδήρου τα οποία είναι συνδεδεμένα με πρωτεΐνες, λιπίδια και υδατάνθρακες και όχι με την τρανσφερίνη. Αυτό οδηγεί στην αντίδραση του σιδήρου με υπεροξείδια και τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών που τοξικές για τον οργανισμό. Αποτέλεσμα της τοξικότητας είναι η κίρρωση ή καρκίνος του ήπατος, σακχαρώδης διαβήτης και καρδιαγγειακές παθήσεις, τις οποίες θα αναλύσουμε στην παρούσα εργασία.⁴³

Διακίνηση (Μεταβολισμός) Σιδήρου στον άνθρωπο



Εικόνα 7: Μεταβολισμός σιδήρου στον άνθρωπο¹⁵

3. Αιμοσιδήρωση

Ο οργανισμός δεν έχει τη δυνατότητα να απομακρύνει τον σίδηρο που εισέρχεται στον οργανισμό με τη μετάγγιση και έτσι αυτός ο σίδηρος που δεν αποθηκεύεται με τη μορφή φερριτίνης ή αιμοσιδηρίνης παραμένει ελεύθερος, δημιουργεί οξειδωτικές ρίζες με αποτέλεσμα να είναι τοξικός για διάφορα ζωτικά όργανα και τον ίδιο τον οργανισμό. Επιπλοκές παρουσιάζονται από την υπερφόρτωση σιδήρου. Οι επιπλοκές που παρουσιάζονται στα παιδιά περιλαμβάνουν: καθυστερημένη ανάπτυξη και όψιμη σεξουαλική ωρίμανση. Άλλες επιπλοκές είναι αυτές που σχετίζονται με βλάβες στην καρδιά (μυοκάρδιο, αρρυθμίες), με το ήπαρ (κίρρωση, ίνωση), τους ενδοκρινικούς αδένες (διαβήτης), ο υπογοναδισμός, ανεπάρκεια θυρεοειδούς. Για να αποφευχθεί κάτι τέτοιο οι μεταγγίσεις συνδυάζονται με τη σωστή **αποσιδήρωση**. Η απομάκρυνση της περίσσειας του σιδήρου γίνεται με διάφορους χηλικούς παράγοντες δέσμησης δισθενών ιχνοστοιχείων. Τα φάρμακα της αποσιδήρωσης εμφανίστηκαν στην δεκαετία του '70 και κατάφεραν να αλλάξουν το προσδόκιμο ζωής αυτών των ασθενών. Οι χηλικοί παράγοντες που χρησιμοποιούνται είναι η δεσφεριοξαμίνη που χορηγείται υποδορίως. Η δεφεριπρόνη, η οποία χορηγείται δια του στόματος και η δεφερασιρόξη επίσης από το στόμα.^{44,45}

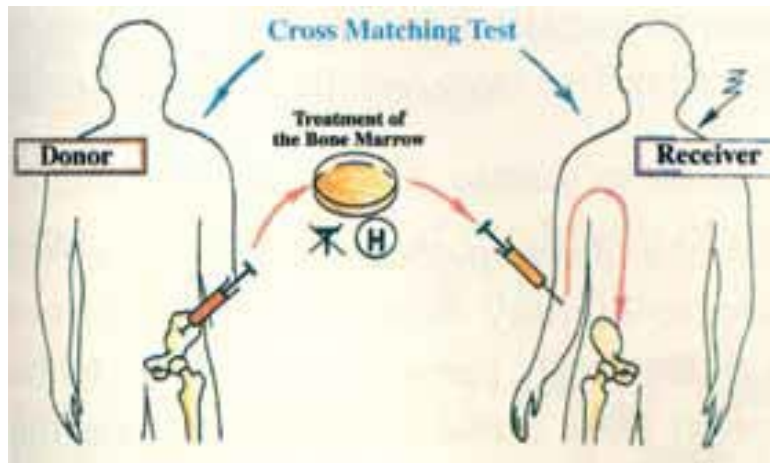
4. Σπληνεκτομή

Οι περισσότεροι θαλασσαιμικοί ασθενείς, που στο κλινικό τους σχήμα δεν περιλαμβάνονται συχνές μεταγγίσεις, παρατηρείται αυξημένη ερυθροποιητική δραστηριότητα. Αυτό συμβαίνει γιατί ο σπλήνας υπερλειτουργεί παράγοντας μεγαλύτερο αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων με σκοπό να ξεπεράσει ο οργανισμός την αναιμία. Η κατάσταση αυτή είναι γνωστή ως **υπερσπληνισμός**. Όταν συμβαίνει αυτή η κατάσταση ο σπλήνας καταστρέφει εκτός από τα γερασμένα και τα φυσιολογικά ερυθρά κύτταρα, που λαμβάνει ο ασθενής με τις μεταγγίσεις. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα ο ασθενής να χρειάζεται μεγαλύτερες ποσότητες αίματος σε κάθε μετάγγιση. Ο σπλήνας έκτος από τα ερυθρά καταστρέφει και τα λευκά αιμοσφαίρια και τα θρομβοκύτταρα.^{46,47}

Η σπληνομεγαλία αντιμετωπίζεται μόνο με χειρουργική αφαίρεσή του σπληνός. Οι παράγοντες που λαμβάνονται υπόψιν γι' αυτό το χειρουργείο είναι το μέγεθος του σπλήνα, η αύξηση των αναγκών σε αίμα, η ηλικία του ασθενούς, η πτώση των λευκών ή των αιμοπεταλίων. Με τη χειρουργική αφαίρεση του σπληνός παρατηρείται παράταση της διάρκειας ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων και μείωση της ανάγκης για μεταγγίσεις. Η έγκαιρη κλινική αντιμετώπιση του θαλασσαιμικού ασθενούς μπορεί να αποτρέψει τον υπερσπληνισμό ή να τον καθυστερήσει.⁴⁸

5. Αλλογενής Μεταμόσχευση Μυελού των Οστών (Allo-HCT)

Αποτελεί μια καταξιωμένη θεραπευτική μέθοδο με υψηλά ποσοστά επιτυχίας σε ασθενείς ηλικίας <17 ετών που έχουν HLA-συμβατό αδελφό δότη με σκοπό να ρυθμιστεί η ελλιπής ερυθροποίηση τους. Το 1981 έγινε η πρώτη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων σε ασθενή στο Seattle, και από τότε έχουν μεταμοσχευθεί χιλιάδες ασθενείς με θαλασσαιμία. Παρ' ότι υπάρχει μεγάλη εξέλιξη και άριστα αποτελέσματα στις μεταμοσχεύσεις των θαλασσαιμικών θα πρέπει να αναφερθεί ότι η θεραπεία δεν απευθύνεται στο σύνολο των ασθενών αλλά σε νεότερους ηλικιακά ασθενείς. Οι μεγάλοι σε ηλικία ασθενείς παρουσιάζουν αυξημένο ποσοστό νοσηρότητας και θνητότητας λόγω ανοσολογικών επιπλοκών. Επιπρόσθετα, η θεραπεία απαιτεί μακροχρόνια λήψη ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων. Το 85% από τους μεταμοσχευθέντες ασθενείς παρουσιάζουν ίαση, ένα ποσοστό που κυμαίνεται από 5 έως 10% απορρίπτει το μόσχευμα, ενώ αντίστοιχα ένα 5-15% καταλήγει.⁴⁹



Εικόνα 8: Διαδικασία Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών⁵¹

6. Γονιδιακή θεραπεία

Η γονιδιακή θεραπεία αποτελεί μια πρωτοποριακή μέθοδο κατά την οποία γίνεται η εισαγωγή ενός φυσιολογικού αντίγραφου του β γονιδίου στα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα του ασθενούς που θα επιφέρει την αποτελεσματική παραγωγή αιμοσφαιρίνης. Αυτή η θεραπεία έχει σαν στόχο να απαλλάξει τους ασθενείς από την εξάρτηση των μεταγγίσεων και τον κίνδυνο ανοσολογικών επιπλοκών της αλλογενούς μεταμόσχευσης. Η γνώση που κερδήθηκε από τις μέχρι τώρα κλινικές και ερευνητικές μελέτες θα βοηθήσει να ξεπεραστούν οι τεχνικές δυσκολίες και θα κάνει πραγματικότητα για όλους το όνειρο της ίασης.^{50,51}

ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι μια χρόνια, κληρονομική αιμολυτική νόσος, η οποία είναι απειλητική για την ζωή. Η ιστορία της διερεύνησης της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας ξεκίνησε το 1910 από τον James Herric που περιγράφει έναν ασθενή με σοβαρά κλινικά συμπτώματα της δρεπανοκυτταρικής νόσου.⁵² Το 1917 Emmel διαπίστωσε την αλλαγή σχήματος των ερυθροκυττάρων σε κύτταρα με σχήμα δρεπάνι.⁵³ Οι Hahn και Gillespie το 1927 ανακάλυψαν την σχέση που είχαν μεταξύ τους οι καταστάσεις με χαμηλό οξυγόνο και την δρεπάνωση.⁵⁴ Το 1949 ο Linus Pauling και οι συνεργάτες του χαρακτήρισαν την δρεπανοκυτταρική αναιμία ως «Μοριακή ασθένεια», που οφείλεται στην δυσλειτουργία μιας πρωτεΐνης που είναι υπεύθυνη για την αναιμία των δρεπανοκυττάρων.⁵⁵ (Ο Vernon Ingram το 1960 ανακάλυψε τη βλάβη της αλυσίδας της β σφαιρίνης.⁵⁶ Από το 1977 είναι γνωστή η μοριακή βάση της νόσου που είναι μια σημειακή μετάλλαξη, που συμβαίνει σε ένα μόνο αμινοξύ GAG-> GTG του εξονίου 1 του γονιδίου της σφαιρίνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος που είναι υδρόφιλο, από βαλίνη στη θέση 6 του πολυπεπτιδίου της σφαιρίνης Hbs, η οποία είναι υδρόφοβη. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μια μαζική μετάλλαξη, που προκαλεί την αιμοσφαιρίνη να αλλάξει το σχήμα της όταν βρίσκεται σε περιβάλλον χαμηλού οξυγόνου.

Αιμοσφαιρίνη A: Val-His-Leu-Thr-Pro-**Glu**-Glu-Lys-

Αιμοσφαιρίνη S: Val-His-Leu-Thr-Pro-**Val**-Glu-Lys-

Η βαλίνη κάνει τα μόρια της αιμοσφαιρίνης να κολλάνε μεταξύ τους σχηματίζοντας μακριές ίνες που αλλάζουν το σχήμα των ερυθρών αιμοσφαιρίων.

Η δρεπανοκυτταρική νόσος είναι συχνή στην Υποσακχαρία Αφρική, στις ισπανόφωνες περιοχές της Αμερικής, στην Σαουδική Αραβία, στην Ινδία και στις Μεσογειακές χώρες όπως η Ελλάδα, η Τουρκία και η Ιταλία.

Από το 1950 έγινε αντιληπτό ότι οι φορείς της δρεπανοκυτταρικής νόσου (οι ετεροζυγώτες) έχουν μεγαλύτερη αντοχή έναντι του πλασμωδίου της Ελονοσίας. Ερευνητές εντόπισαν την προέλευση της υπεύθυνης μετάλλαξης σε περιοχές που ιστορικά πλήττονταν από την ελονοσία. Η ελονοσία είναι διαδεδομένη από ένα παράσιτο που εντοπίζεται στα κουνούπια. Χρησιμοποιεί τα ερυθρά αιμοσφαίρια σαν εκκολαπτήρια για να εξαπλωθεί γρήγορα μέσω του κυκλοφορικού συστήματος. Παρ' όλα αυτά όμως οι ίδιες δομικές αλλαγές που μετατρέπουν τα ερυθροκύτταρα σε 'φράγματα', τα κάνουν πιο ανθεκτικά στο παράσιτο και το εμποδίζουν να καταστρέψει το εσωτερικό των ερυθροκυττάρων. Έτσι διακόπτεται ο κύκλος της ζωής του παρασίτου και υπάρχει η μέγιστη ανοσία. Σήμερα τα άτομα με δρεπανοκυτταρική νόσο προέρχονται κυρίως από κάποια χώρα όπου η ελονοσία

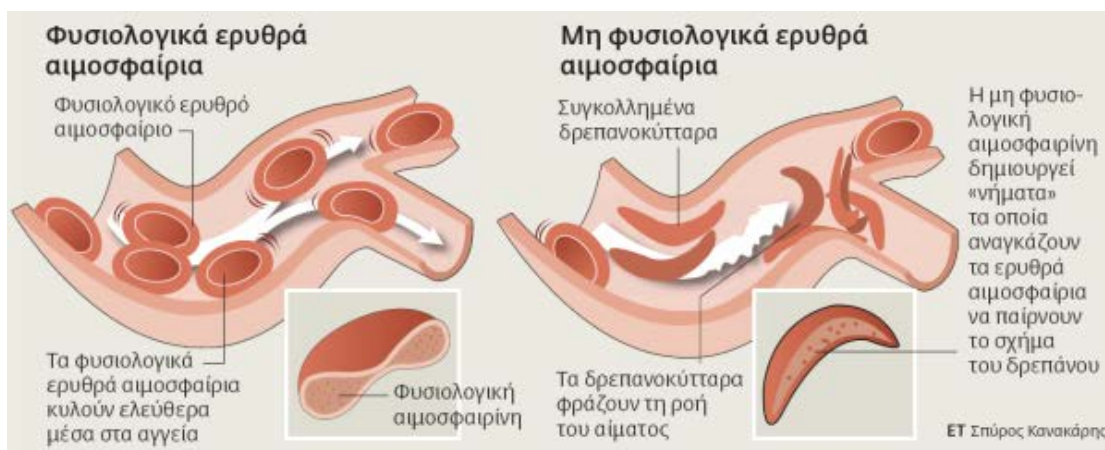
είναι ενδημική. Η δρεπανοκυτταρική νόσος παίζει σημαντικό ρόλο στην Αφρική όπου εμφανίζονται πάνω από το 90% των περιστατικών της ελονοσίας παγκοσμίως. Είναι παρήγορο ότι όσο αυτή η κατάσταση ευδοκιμεί, η θεραπεία για τα δρεπανοκύτταρα συνεχίζει να βελτιώνεται.^{57,58}

Όταν και οι δύο γονείς που είναι φορείς μεταδώσουν δύο μεταλλαγμένα γονίδια τότε το παιδί παρουσιάζει δρεπανοκυτταρική νόσο. Η πιο συχνή είναι η δρεπανοκυτταρική αναιμία (ss) ή Hbs.

Όταν και οι δύο γονείς είναι φορείς τότε 75% υπάρχει πιθανότητα να γεννηθεί ένα υγιές παιδί. Όταν ένας γονέας έχει την νόσο και ένας είναι φορέας τότε η πιθανότητα να προσβληθεί το παιδί είναι μεγαλύτερη ενώ όταν ο ένας γονέας είναι φυσιολογικός και ο άλλος φορέας τότε δεν υπάρχει πιθανότητα το παιδί να προσβληθεί από την νόσο.

Παθολογική φυσιολογία

Στην δρεπανοκυτταρική αναιμία σχηματίζεται πολυμερισμένη αιμοσφαιρίνη ,εξαιτίας της κακής διαλυτότητας της Hbs που βρίσκεται σε περιβάλλον με πτωχό οξυγόνο. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την παραμόρφωση του ερυθροκυττάρου, μετατρέποντάς το στο χαρακτηριστικό σχήμα δρεπάνου (εικόνα 9). Με τη βοήθεια του οξυγόνου επαναφέρεται στην αρχική του μορφή. Όταν όμως αυτή η διαδικασία επαναληφθεί πολλές φορές οδηγεί στη διαταραχή των μεμβρανών των ερυθροκυττάρων, που συνοδεύεται με απώλεια ύδατος και καλίου. Τα ερυθροκύτταρα παύουν να μεταβάλλονται και αυτό έχει σαν συνέπεια τη μείωση του χρόνου της ζωής τους και γενικά μια βλάβη μη ανατάξιμη. Ο πολυμερισμός της αιμοσφαιρίνης εξαρτάται επίσης, από την ενδοκυττάρια συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης HbS, το οξυγόνο στο αίμα, το pH, τη θερμοκρασία, τα επίπεδα του 2,3 διφωσφογλυκερικού οξέος (2,3-DPG) και την παρουσία άλλων αιμοσφαιρινών πλην της HbS.^{59,60}



Εικόνα 9: Φυσιολογικά και Μη φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια στην Δρεπανοκυτταρική Αναιμία Ερυθροκύτταρα⁶¹

Δρεπανοκυτταρικά σύνδρομα

- Hbs/Hbs Ομόζυγη δρεπανοκυτταρική αναιμία
- Hbs/HbA Ετεροζυγωτία
- Hbs/Hbc →διπλή ετεροζυγωτία Hbs/Hbe
- Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία.: συνδυασμός Hbs και β ή δ β-θαλασσαιμίας
Hbs/β^{thal} ή Hbs/δβ^{thal}

Σπανιότερα: Hbs/HbD και Hbs/HbO_{Arab}

Συνδυασμός Hbs και α θαλασσαιμίες

Hbs και παραλλαγές α-αλύσεων

Η αιμοσφαιρινοπάθεια c (Hbc) προκύπτει από την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος με λυσίνη. Η αιμοσφαιρίνη c στην ομόζυγη μορφή εμφανίζει μειωμένη διαλυτότητα και χρόνια αιμολυτική αναιμία. Ενώ στην ετερόζυγη κατάσταση δεν παρατηρείται πρόβλημα.

Η αιμοσφαιρινοπάθεια e (Hbe) προκύπτει από την αντικατάσταση του γλουταμινικού οξέος με λυσίνη. Στην ομόζυγη κατάστασή της παρουσιάζει ήπια αιμολυτική αναιμία. Σε συνδυασμό όμως με την β-θαλασσαιμία εκδηλώνεται σαν βαριά εικόνα μείζων θαλασσαιμίας.

Η HbsD-Punjab και η HbsO-Arab είναι σπάνιες παραλλαγές αιμοσφαιρίνης.

Κλινική εικόνα

Τα συμπτώματα της νόσου εμφανίζονται μετά τους πρώτους έξι μήνες της ζωής. Τα συμπτώματα διαφέρουν από άτομο σε άτομο και μπορεί να αλλάζουν με την πάροδο του χρόνου. Συνηθίζουν να ζουν με την αναιμία αλλά υπάρχουν δύσκολοι περίοδοι της ζωής που τους εμφανίζονται επώδυνες αποφρακτικές αγγειακές κρίσεις οι οποίες κρατούν ώρες έως και ημέρες. Αυτές αφορούν σκελετό, κοιλιά, θώρακα ,χρόνιες βλάβες οργάνων ή ακόμη και νέκρωση ιστών, τις απλαστικές κρίσεις , τις αιμολυτικές κρίσεις και τον σπληνικό εγκλωβισμό. Ο χρόνος ζωής των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε ασθενή με δρεπανοκυτταρική αναιμία υπολογίζεται σε 10- 12 ημέρες ενώ ο φυσιολογικός χρόνος ζωής τους είναι περίπου 120 ημέρες. Οι εκδηλώσεις της δρεπανοκυτταρικής νόσου οφείλονται σε :αιμόλυση και αγγειοθρόμβωση.⁶²

Επώδυνες κρίσεις: λόγω της συγκέντρωσης πολλών δρεπανοκυττάρων στη μικροκυκλοφορία, προκαλείται επιβράδυνση της κυκλοφορίας και ιστική υποξία. Η δημιουργία με τη σειρά τους, νέων δρεπανοκυττάρων έχει σαν αποτέλεσμα την απόφραξη μεγάλων αγγείων, τριχοειδών και μετατριχοειδών φλεβιδίων που έχει σαν αποτέλεσμα την εμφάνιση εμφράκτων. Χαρακτηρίζονται από έντονο πόνο και πυρετό.⁶²

- **Το σύνδρομο χεριού-ποδιού :** ασυνήθιστο σύνδρομο που εμφανίζεται σε παιδιά κάτω των δύο ετών μέχρι την ηλικία των πέντε. Προκαλεί οίδημα στη ραχιαία επιφάνεια των χεριών και ποδιών συνοδευόμενο με πυρετό.
- **Φλεγμονή του δακτύλου του χεριού:** η φλεγμονή δακτύλου χεριού ή ποδιού μπορεί να είναι και επώδυνη.⁶³
- **Οστεοαρθρικές κρίσεις :** Μικροαγγειακές θρομβώσεις του μυελού των οστών οδηγούν σε ιστική ισχαιμία με εξαιρετικά δυνατό πόνο και αφορούν τα μακρά οστά των άκρων, το μηριαίο , τη σπονδυλική στήλη, τις πλευρές, και το στέρνο. Συνήθως εμφανίζεται πυρετός που αποχωρεί πολλές φορές γρήγορα χωρίς την χρήση αντιβιοτικών.
- **Άσηπτη νέκρωση κεφαλής μηριαίου:** λόγω απόφραξης της μοναδικής τροφοφόρου αρτηρίας του.

Απλαστικές κρίσεις: αποτελούν τις πιο συχνές από τις αιματολογικές κρίσεις. Χαρακτηριστικό τους είναι η αιφνίδια πτώση της αιμοσφαιρίνης, της λευκής και της αιμοπεταλιακής σειράς, καταστολή της ερυθροποίησης. Οφείλονται στις λοιμώξεις από τον παρβοϊό B19. Εμφανίζεται πυρετός και μπορεί να οδηγήσει στην νέκρωση του μυελού των οστών.⁶³

Σπληνικές εκδηλώσεις:

- **Σπληνικός εγκλωβισμός:** η παγίδευση μιας ποσότητας αίματος στον σπλήνα και συμβαίνει σε μωρά από ηλικία 3 μηνών μέχρι και 5 ετών. Ο σπλήνας διογκώνεται. Η κατάσταση θεωρείται σοβαρή και πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα γιατί μπορεί να επέλθει θάνατος μέσα σε λίγες ώρες. Αντιμετωπίζεται με μεταγγισιοθεραπεία ή σπληνεκτομή.
- **Λειτουργική ασπληνία:** λόγω των επαναλαμβανόμενων θρομβώσεων του σπληνός, αυτός οδηγείται στην μερική ή ολική κατάργηση της λειτουργίας του. Η ανοσοποιητική του λειτουργία μειώνεται καθιστώντας το σώμα πιο ευάλωτο σε λοιμώξεις.⁶⁴
- **Λοιμώξεις:** οι ασθενείς είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε λοιμώξεις, όπως streptococcus , haemophilus influenzae. Η αιτία είναι τα επαναλαμβανόμενα εμφράγματα του σπλήνα που οδηγούν σε λειτουργική ασπληνία.⁶⁵

Άλλες εκδηλώσεις:

- **Οξύ θωρακικό σύνδρομο:** Το οξύ θωρακικό σύνδρομο αποτελεί την συχνότερη αιτία θανάτου. Μετά από τις επώδυνες κρίσεις αποτελεί την δεύτερη αιτία επείγουσας εισαγωγής στο νοσοκομείο και πρέπει να αντιμετωπιστεί άμεσα. Προκαλείται είτε από λοίμωξη είτε στα μικρά παιδιά είτε από απόφραξη αγγείων στους ενήλικες. Αντιμετωπίζεται με οξυγονοθεραπεία, αντιβιοτικά, ενυδάτωση, αναλγητική αγωγή, βρογχοδιασταλτικά και αφαιζομεταγγίσεις. Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίζουν άσθμα ή χρόνια αναπνευστική νόσο. Το άσθμα αποτελεί έναν από τους κυριότερους παράγοντες που οδηγούν στην πνευμονική υπέρταση.⁶⁶
- **Καρδιαγγειακές επιπλοκές :** Προοδευτική πολλαπλασιαστική συστηματική αγγειοπάθεια, πνευμονική υπέρταση και αριστερή κοιλιακή διαστολική δυσλειτουργία.⁶⁷
- **Αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια:** Ισχαιμικά ή αιμορραγικά αγγειακά επεισόδια εμφανίζονται συνήθως στα μικρά παιδιά και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Πρόληψη της εμφάνισης του εγκεφαλικού επεισοδίου εκτός από τις χρόνιες μεταγγίσεις, αποτελεί η χρήση υπερηχογραφίας διακρανιακού Doppler.^{68,69}
- **Πριαπισμός:** Είναι μια ανεπιθύμητη επώδυνη στύση του πέους που παρουσιάζεται σε όλες τις ηλικίες και οφείλεται στην απόφραξη των σηραγγωδών και των σπογγιωδών σωμάτων από δρεπανοκύτταρα που σχηματίζουν θρόμβους λόγω της λίμνασης του αίματος. Η κατάσταση αυτή μπορεί να οδηγήσει σε μόνιμη ισχαιμική βλάβη της περιοχής, ανικανότητα. Για αυτό τον λόγο όταν υφίσταται, αντιμετωπίζεται άμεσα με θεραπευτικές αφαιμάξεις.⁷⁰
- **Οφθαλμολογικές επιπλοκές:** Θρόμβος κοντά στο μάτι εμποδίζει την όραση και προκαλεί αποκόλληση αμφιβληστροειδούς.⁷¹
- **Νεφρολογικές επιπλοκές:** Αποτελούν τις πιο συχνές επιπλοκές στην δρεπανοκυτταρική αναιμία. Συμβαίνει απόφραξη των μικρών αγγείων των νεφρών λόγω της υποξίας και του χαμηλού PH. Αρχικά εμφανίζεται υποσθενουρία, νυκτουρία και τελικά νεφρωσικό σύνδρομο και χρόνια νεφρική ανεπάρκεια σε αρκετούς ενήλικες. Αιματοουρία εμφανίζεται όταν υπάρχει νέκρωση στις νεφρικές θηλές.⁷²
- **Έλκη ποδιών :** Δερματικά έλκη που εμφανίζονται στα κάτω άκρα ,γύρω από τα γόνατα και σε μεγαλύτερες ηλικίες. Η ακριβής αιτιοπαθογένεια δεν έχει διευκρινιστεί ακόμη. Σημαντικό ρόλο παίζει η μειωμένη κυκλοφορία, εξαιτίας της μορφής δρεπανιού των ερυθροκυττάρων στα μικρά αιμοφόρα αγγεία. Πολλά έλκη προκύπτουν από τραυματισμούς.⁷²

- **Επιπλοκές σχετιζόμενες με την μετάγγιση:** α) ευαισθητοποίηση σε αντιγόνα ερυθρών (αλλοανοσοποίηση), γίνεται τυποποίηση όλων των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων και χορηγούνται μονάδες αρνητικές για τα πλέον ανοσογόνα αντιγόνα. β). αιμοσιδήρωση από τις πολλές μεταγγίσεις, η οποία αντιμετωπίζεται με την λήψη χηλικών παραγόντων.⁷³

Θεραπείες δρεπανοκυτταρικής νόσου

1. Συστηματικές θεραπείες της δρεπανοκυτταρικής νόσου

- 1.Καθημερινή χρήση φυλλικού οξέος λόγω της αιμόλυσης που δημιουργείται.⁷⁴
- Εμβολιασμός και λήψη αντιβιοτικών λόγω ασπληνίας στους ενήλικες ενώ στα παιδιά πρέπει να δίδεται αντιβιοτικό με πενικιλίνη μέχρι την ηλικία των 5 ετών όπου και θα εμβολιαστούν.⁷⁵
- Εμβολιασμός σε όλους τους ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο για πνευμονιόκοκκο, μηνιγγιτιδόκοκκο και ιό της γρίπης.⁷⁶
- Για την αποφυγή της αποφρακτικής κρίσης των νεφρών πρέπει να γίνεται καλή ενυδάτωση. Όταν παρουσιάζεται πριαπισμός πρέπει να γίνεται καλή ενυδάτωση, λήψη αναλγητικών, οπιοειδών, μη στερεοειδών.^{77,78}
- Μεταγγίσεις οι οποίες γίνονται για να βελτιώσουν τη ροή του αίματος, μειώνοντάς την τάση των ερυθρών αιμοσφαιρίων να αλλάζουν την στερεοδιάταξη της αιμοσφαιρίνης τους. Βοηθούν στην αύξηση της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου στο αίμα σε ασθενείς με σοβαρή χρόνια αναιμία. Η μετάγγιση γίνεται προφυλακτικά για αποφυγή εγκεφαλικού επεισοδίου και θεραπείας οξέος θωρακικού συνδρόμου.⁷⁸
- Λήψη υδροξουρίας για την αύξηση της αιμοσφαιρίνης F. Η αιμοσφαιρίνη F (HbF) έχει υψηλή συγγένεια με το οξυγόνο έως την ηλικία των 6 μηνών μετά αντικαθίσταται από μια ενήλικη αιμοσφαιρίνη HbA ($\alpha_2\beta_2$). Η υδροξουρία διεγείρει την παραγωγή HbF η οποία ελαττώνει τα συμπτώματα της δρεπάνωσης των κυττάρων και αυξάνει το προσδόκιμο της ζωής. Η υδροξουρία υπήρξε για χρόνια το μοναδικό διαθέσιμο φάρμακο για την αντιμετώπιση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η μακροχρόνια λήψη της σχετίζεται με τη μείωση της συνολικής θνησιμότητας των ασθενών με δρεπανοκυτταρική νόσο. Από την άλλη, ένα ποσοστό περίπου 40% δεν ανταποκρίνεται στη θεραπεία με υδροξουρίας.^{79,80,81}

2. Γενικότερες θεραπείες για την αντιμετώπιση της δρεπανοκυτταρικής νόσου.

- **Η μεταμόσχευση μυελού των οστών:** Η αλλογενής μεταμόσχευση μυελού των οστών με απόλυτα συμβατούς δότες έχει γίνει επιτυχώς σε πολλές εκατοντάδες ασθενών.⁸²

- **Γονιδιακή θεραπεία** Γίνεται η εισαγωγή ενός γονιδίου, η οποία ενεργοποιεί την εμβρυική αιμοσφαιρίνη HbF, αφού διακόπτεται λίγο μετά την γέννηση του ατόμου. Η γονιδιακή θεραπεία είναι ακόμη σε πρώιμο στάδιο, αφού έχουν γίνει δοκιμές μόνο σε μοντέλα ποντικών.⁸³
- **Επεξεργασία γονιδίων με την μέθοδο CRISPR/Cas9** : Η μέθοδος που χρησιμοποιείται διορθώνει επακριβώς το σημείο της βλάβης χωρίς τις παρενέργειες προηγούμενων γονιδιακών θεραπειών. Οι επιστήμονες διόρθωσαν στο εργαστήριο τα βλαστοκύτταρα των πειραματόζωνων, τα οποία στη συνέχεια τα χορήγησαν ενδοφλέβια και αυτά στην συνέχεια δημιούργησαν υγιή ερυθροκύτταρα. Τα ερυθροκύτταρα παρέμειναν υγιείς και στους μετέπειτα ελέγχους.⁸⁴

Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας

Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου της δρεπανοκυτταρικής νόσου είναι το οξύ θωρακικό σύνδρομο και η αιτιολογία του είναι λοιμώδης ή αγγειακή. Οι λοιμώξεις είναι πιο συχνές στα παιδιά και οφείλονται στον στρεπτόκοκκο της πνευμονίας, στον αιμόφιλο της ινφλουέντσας και στα χλαμύδια. Η μηνιγγίτιδα και η βακτηριαιμία προκαλούνται από τον strep Pneumonie. Τα παιδιά εμφανίζουν θωρακικό άλγος, βήχα και πυρετό και συνήθως προσβάλλονται οι άνω λοβοί. Στους ενήλικες το αίτιο του οξέος θωρακικού συνδρόμου είναι η απόφραξη των αγγείων. Η κατάσταση είναι αρκετά σοβαρή , προσβάλλει τους κάτω λοβούς ή και περισσότερους. Επίσης, εμφανίζεται στους μεγαλύτερους οστεομυελίτιδα, την οποία προκαλεί η Σαλμονέλα ή ο S.aureus λόγω της ασπληνίας. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στον πόνο που οφείλεται στις κρίσεις των αγγείων που είναι αρκετά οδυνηρός, να διαγιγνώσκεται γρήγορα και να αντιμετωπίζεται με ασφάλεια.⁸⁵

ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΚΑΙ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ

Τα καρδιαγγειακά νοσήματα αποτελούν μια από τις βασικότερες αιτίες νοσηρότητας και θνησιμότητας σε ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια. Πολλοί από τους ασθενείς με β-θαλασσαιμία πέθαιναν από καρδιολογικά προβλήματα και αρκετοί με δρεπανοκυτταρική νόσο από αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια.⁸⁵ Τα τελευταία χρόνια υπάρχει μείωση των θανάτων αυτών των ασθενών από καρδιαγγειακά αίτια, λόγω της σωστής και άμεσης αντιμετώπισης της κατάστασής τους, από τους εκάστοτε θεράποντες.

Η β-θαλασσαιμία οφείλεται σε μερική έλλειψη ή σε ολική έλλειψη της αλυσίδας β σφαιρίνης και περίσσεια αλυσίδων της α σφαιρίνης, ενώ στην δρεπανοκυτταρική αναιμία συμβαίνει η σύνθεση μιας μεταλλαγμένης αιμοσφαιρίνης εξαιτίας της αντικατάστασης που συμβαίνει στο έκτο αμινοξύ. Παρόλα αυτά και οι δύο αιμοσφαιρινοπάθειες οδηγούν στην ανάπτυξη χρόνιας αιμόλυσης, η οποία σταδιακά οδηγεί σε αναιμία και μεγάλη καρδιακή παροχή.⁸⁶

Επομένως, οι μηχανισμοί πρόκλησης καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η αυξημένη καρδιακή παροχή, η υπερφόρτωση σιδήρου, η οποία προκύπτει από τις συστηματικές μεταγγίσεις, οι θρομβοεμβολικές και αγγειακές επιπλοκές, ανατομικές διαταραχές.⁸⁷

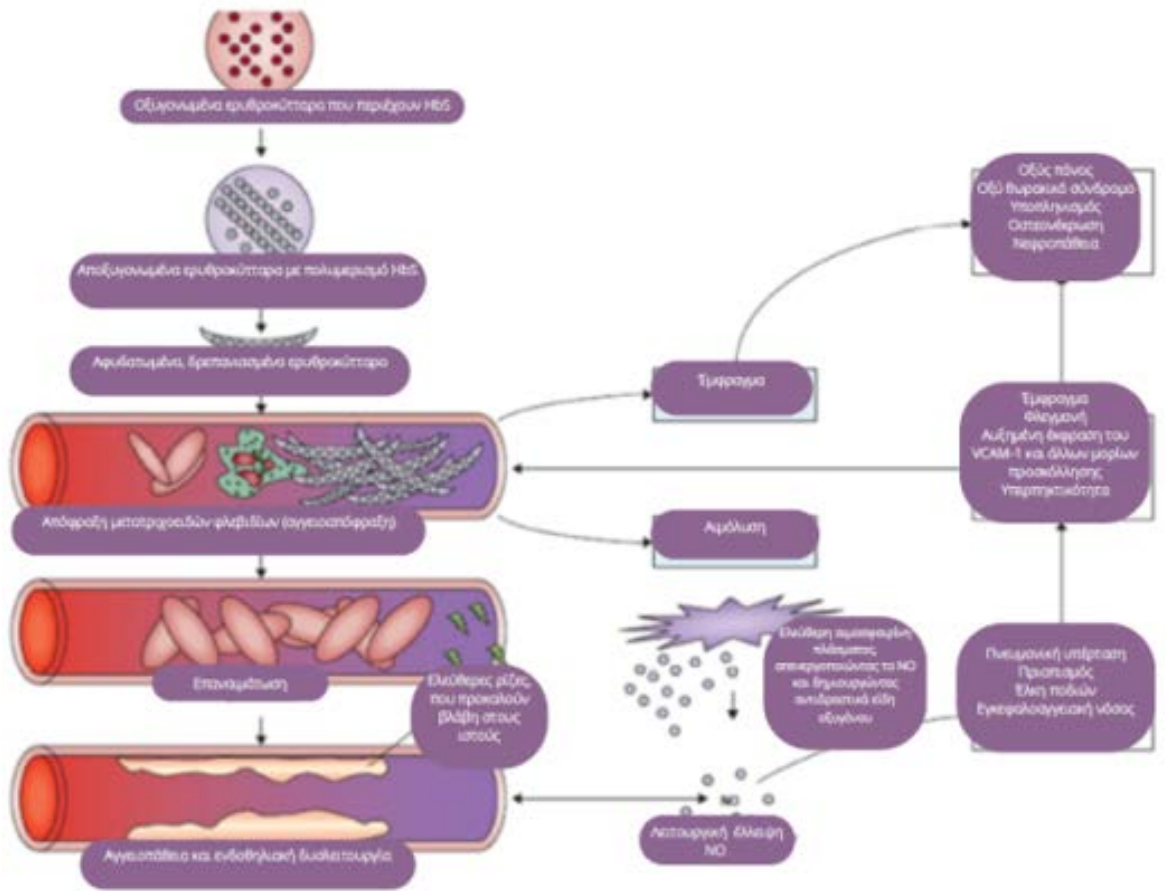
Κάποιοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν την καρδιακή λειτουργία είναι η σπληνεκτομή και οι διατροφικές ελλείψεις.

Οι κυριότερες καρδιαγγειακές εκδηλώσεις που εμφανίζουν οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η μυοκαρδιοπάθεια από υπερφόρτωση σιδήρου, περικαρδίτιδα-μυοκαρδίτιδα, ισχαιμία μυοκαρδίου, βαλβιδικές νόσοι. Όλες αυτές οι διαταραχές καταλήγουν στην δυσλειτουργία της αριστερής και της δεξιάς κοιλίας και την πνευμονική υπέρταση.⁸⁷

1. Υπερφόρτωση σιδήρου

Μέχρι και τα τέλη της δεκαετίας του 60 οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες δεν μεταγγίζονταν συστηματικά. Οι τότε μικροί ασθενείς φτάνοντας στην εφηβεία εμφάνιζαν μεγαλοκαρδία με φυσιολογική, όμως συσταλτικότητα και πέθαιναν νωρίς, στην δεύτερη δεκαετία της ζωής τους, λόγω χρόνιας καρδιακής ανεπάρκειας υψηλής παροχής.

Έκτοτε όμως οι μεταγγίσεις απετέλεσαν τη θεραπευτική προσέγγιση στην ομάδα αυτή των ασθενών για τη διατήρηση της αιμοσφαιρίνης σε ανεκτά επίπεδα. Βεβαίως αυτή η θεραπευτική προσέγγιση γνωρίζουμε ότι μπορεί να δημιουργήσει ένα πρόβλημα που μας απασχολεί διαχρονικά δηλ. την εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο αλλά και σε άλλα όργανα όπως το ήπαρ. Επιπλέον στην πορεία αναδείχθηκε ότι η εναπόθεση σιδήρου δημιουργούσε **μυοκαρδιοπάθεια**. Κατά συνέπεια οι ασθενείς εμφάνιζαν νέα καρδιαγγειακά



Εικόνα 11: Παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί δρεπανοκυτταρικής νόσου και κλινικές εκδηλώσεις (Τροποποιημένη εικόνα)⁹¹

Εκτός από τις λειτουργικές επιπλοκές στο ενδοθήλιο και τα μεγάλα αγγεία, εμφανίζονται και διαταραχές σε ιστικό επίπεδο:

Διαταραχή του ελαστικού ιστού, κυρίως σε μέσης και μεγάλης ηλικίας ασθενείς, οι οποίοι δεν μεταγγίζονταν ή δε μεταγγίζονται σωστά. Αυτή η διαταραχή μοιάζει με μια κληρονομική διαταραχή που λέγεται ελαστικό ψευδοξάνθωμα και αυτό διαταράσσει τον ελαστικό ιστό που υπάρχει. Δηλαδή, τον ελαστικό ιστό που υπάρχει στο δέρμα, στα αγγεία, στα μάτια και στις βαλβίδες.^{93,94}

4. Σπληνεκτομή

Σημαντικός ρόλος της σπλήνας στις αιμοσφαιρινοπάθειες είναι να απομακρύνει τα αιματολογικά υπολείμματα των ερυθρών αιμοσφαιρίων και των αιμοπεταλίων, τα οποία

αναστέλλουν το μονοξειδίο του αζώτου και διεγείρουν αγγειοσυσταλτικές ουσίες, οι οποίες προκαλούν την αύξηση του ενδοθηλίου.

Στην δρεπανοκυτταρική αναιμία και τη θαλασσαιμία, τα μορφολογικά παθολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια παγιδεύονται και καταστρέφονται στον σπλήνα, με αποτέλεσμα να δημιουργείται αναιμία και σπληνομεγαλία. Η σπληνεκτομή συστήνεται να πραγματοποιείται, όταν υφίσταται υπερσπληνισμός, πόνος και ενοχλήματα με σκοπό τη μείωση των απαιτήσεων μετάγγισης αίματος. Μετά την σπληνεκτομή υπάρχει βελτίωση της αναιμίας. Παρ'όλα αυτά όμως, υποστηρίζεται ότι η σπληνεκτομή μακροπρόθεσμα, σχετίζεται με την αυξημένη εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της πνευμονικής υπέρτασης.⁹⁵

5. Διατροφικές ελλείψεις

Η βιταμίνη Α, η οποία ανήκει στις λιποδιαλυτές βιταμίνες, είναι σημαντική για την όραση, την κυτταρική διαφοροποίηση, την ανάπτυξη και την αναπαραγωγή. Η βιταμίνη Α αλληλοεπιδρά με τα αποθέματα σιδήρου (fe). Όταν υπάρχει έλλειψη της βιταμίνης Α ελαττώνεται η δράση του σιδήρου και μπορεί να οδηγήσει σε μικροκυτταρική αναιμία. Η βιταμίνη D συμμετέχει στην ερυθροποίηση μειώνοντας έτσι τον κίνδυνο της αναιμίας. Η βιταμίνη Β και πολλά ιχνοστοιχεία ελαττώνονται όπως το σελήνιο, ο ψευδάργυρος, και ο χαλκός λόγω της κατανάλωσης τους κατά τη διάρκεια της αναποτελεσματικής ερυθροποίησης.^{96,97} Αρκετά συχνή είναι και η ανεπάρκεια της καρνιτίνης, η οποία μπορεί να βλάψει την καρδιακή λειτουργία.⁹⁸

6. Καρδιαγγειακές διαταραχές

Καρδιακή ανεπάρκεια

Η καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίζεται συνήθως σε ασθενείς μη μεταγγιζόμενους με ενδιάμεση θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική νόσο. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν διάταση καρδιακών κοιλοτήτων, υπερτροφία της αριστερής κοιλίας. Η κατάσταση αυτή, των ασθενών επιδεινώνεται, όταν συνδυάζεται με πνευμονική ή περιφερική συμφόρηση.⁹⁹

Ισχαιμία του μυοκαρδίου

Η ισχαιμία του μυοκαρδίου, η οποία προκαλείται από τις διαταραχές της μικροκυκλοφορίας και όχι από τις θρομβώσεις στα στεφανιαία αγγεία.^{99,100}

Περικαρδίτιδα- μυοκαρδίτιδα

Η περικαρδίτιδα- μυοκαρδίτιδα εκδηλώνεται με την εμφάνιση φλεγμονής στο περικάρδιο- μυοκάρδιο. Παλαιότερα αποτελούσε συχνή επιπλοκή στους ασθενείς με χαμηλό βιοτικό επίπεδο.

Σήμερα ο αριθμός εκδηλώσεων περικαρδίτιδας και μυοκαρδίτιδας είναι μικρότερος λόγω καλύτερου ελέγχου του μεταγγιζόμενου αίματος για αποφυγή λοίμωξης.¹⁰¹

Βαλβιδικές νόσοι

Οι πιο συχνές βαλβιδικές διαταραχές είναι η ασβεστοποίηση των βαλβίδων, η πρόπτωση της μιτροειδούς βαλβίδας και η στένωση της αορτικής βαλβίδας.

Αρρυθμίες

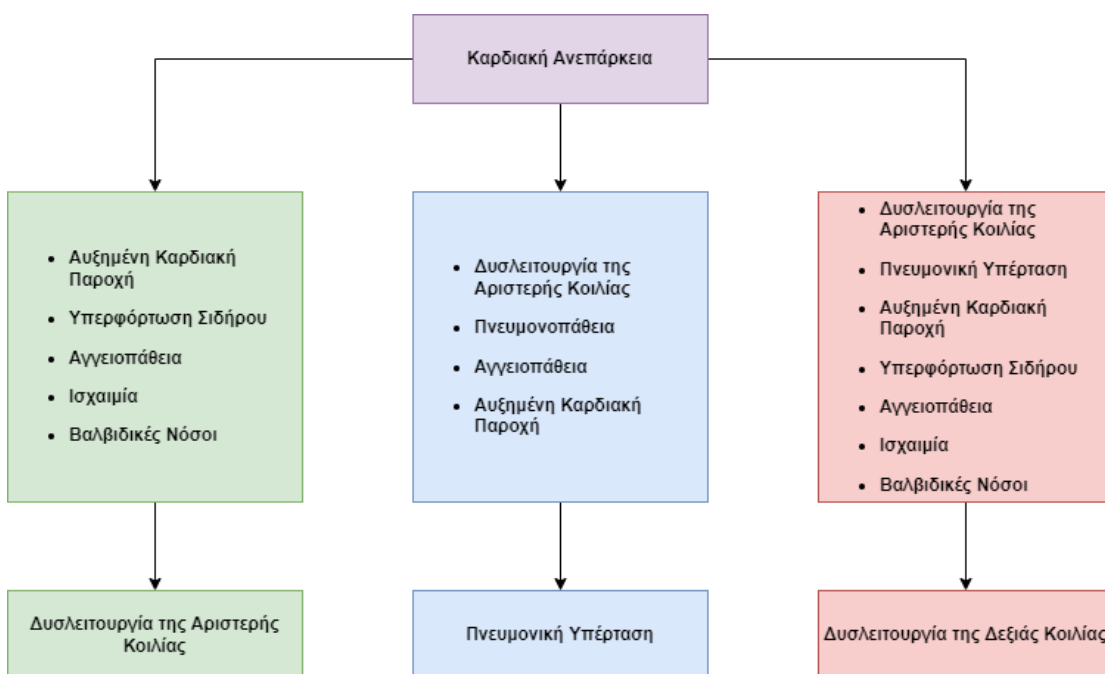
Οι αρρυθμίες που εμφανίζονται σε αυτούς τους ασθενείς περιλαμβάνουν την κολπική μαρμαρυγή, την εκτακτοσυστολική αρρυθμία, κοιλιακή ταχυκαρδία και διαταραχές της αγωγής του ερεθίσματος. Σημαντικό παράγοντα πρόκλησης αρρυθμίας αποτελεί η σημαντική εναπόθεση σιδήρου στο μυοκάρδιο.¹⁰²

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας

Η υψηλή κατάσταση εξόδου, η υπερφόρτωση σιδήρου, η μυοκαρδίτιδα-περικαρδίτιδα, βαλβιδικές νόσοι και η ισχαιμία μυοκαρδίου είναι οι κυριότεροι μηχανισμοί που οδηγούν στην δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας.^{103,104}

Πνευμονική υπέρταση

Η αριστερή καρδιακή ανεπάρκεια, η αριστερή καρδιακή νόσος, η νόσος των πνευμόνων αλλά και η νόσος του ίδιου του ερυθροκυττάρου συμβάλλουν με διαφορετικά παθοφυσιολογικά μονοπάτια στην υψηλή καρδιακή παροχή και στην αύξηση των πνευμονικών αντιστάσεων, οδηγώντας η κάθε μια με τη σειρά της στην πνευμονική υπέρταση.¹⁰⁵



Εικόνα 12: Καρδιακή ανεπάρκεια σε αιμοσφαιρινοπάθειες

Κύριες μορφές καρδιακής ανεπάρκειας στις αιμοσφαιρινοπάθειες και τους αντίστοιχους παθογενητικούς μηχανισμούς (Τροποποιημένη Εικόνα)¹⁰⁵

Η δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας

Η αριστερή κοιλιακή δυσλειτουργία και η πνευμονική υπέρταση αποτελούν σημαντικές αιτίες της δεξιάς κοιλιακής δυσλειτουργίας. Επιπλέον, όλοι η προαναφερόμενοι μηχανισμοί η αυξημένη καρδιακή παροχή, η υπερφόρτωση σιδήρου, οι βαλβιδικές νόσοι εμπλέκονται σε αυτήν τη δυσλειτουργία της δεξιάς κοιλίας^{106,107} (εικόνα 12).

Στους ασθενείς με μεταγγίσεις, που δεν έχουν καρδιαγγειακή νόσο και όχι υπερφόρτωση σιδήρου, στόχος είναι η αιμοσφαιρίνη να είναι πάνω από 10 g/dl, ώστε να προλαμβάνονται όλες οι επιπλοκές της αναιμίας. Γίνεται επίσης, έλεγχος με τον μαγνήτη T₂^{*} της εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο (Ποσοτικός προσδιορισμός T₂^{*} >20ms), και τέλος χρησιμοποιείται μονοθεραπεία που προλαμβάνει την εναπόθεση σιδήρου.

Στους ασθενείς με καρδιοπάθεια ή με υπερφόρτωση σιδήρου πρέπει να γίνει εντατικοποίηση της αποσιδήρωσης ακόμη και με ενδοφλέβια θεραπεία αποσιδήρωσης. Συνδυάζονται για μεγαλύτερη ασφάλεια φάρμακα για την καρδιά : ACEI/ARB, b- blockers, διουρητικά.

Οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια που έχουν καρδιολογικά προβλήματα θα πρέπει να ελέγχονται πιο συχνά σε σχέση με αυτούς που δεν έχουν. Ο έλεγχος περιλαμβάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα, ακτινογραφία θώρακος, υπερηχογράφημα και μαγνητική τομογραφία καρδιάς ανάλογα με τις ανάγκες των ασθενών. Η εισαγωγή της μαγνητικής τομογραφίας είναι σημαντική για τη διάγνωση της υπερφόρτωσης με σίδηρο και την καθοδήγηση της θεραπείας αποσιδήρωσης. Αποτελεί έναν από τους βασικότερους παράγοντες που βελτίωσαν την πρόγνωση και μείωσαν τη θνητότητα των ασθενών μέχρι και 60 %. Όσο μειώνεται το T₂^{*} τόσο αυξάνεται η εναπόθεση σιδήρου και αυξάνεται η εμφάνιση μυοκαρδιοπαθειών.¹⁰⁸

Δύο βασικοί παράγοντες που καθορίζουν τη συχνότητα εμφάνισης αυτών των καρδιαγγειακών επιπλοκών και την πορεία της υγείας αυτών των ασθενών είναι ποιες θεραπευτικές επιλογές κάνει ο γιατρός για τον ασθενή και πόσο ο ασθενής συμμορφώνεται με τις οδηγίες του γιατρού. Οι καρδιαγγειακές επιπλοκές προλαμβάνονται αντιμετωπίζοντας πρώτα την ίδια την νόσο.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες, κυρίως η β-θαλασσαιμία και η δρεπανοκυτταρική νόσος, αντιπροσωπεύουν τις πιο κοινές κληρονομικές διαταραχές στον άνθρωπο.¹

Οι καρδιακές επιπλοκές εξακολουθούν να αποτελούν την κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας σε αυτούς τους ασθενείς, παρόλο που οι καρδιακές παθήσεις λόγω είτε σοβαρής αναιμίας είτε υπερφόρτωσης σιδήρου έχουν μειωθεί δραματικά σε πληθυσμούς ασθενών που λαμβάνουν σύγχρονη τακτική θεραπεία και παρακολούθηση.³

Η οξεία μυοκαρδίτιδα έχει επίσης αναφερθεί ως αιτία δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας και της καρδιακής ανεπάρκειας στη μείζονα θαλασσαιμία. Επιπλέον, οι ασθενείς με β-θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική νόσο φαίνεται ότι πάσχουν από σύνθετη αγγειοπάθεια.

Στη θαλασσαιμία έχει αναφερθεί πνευμονική υπέρταση σε ποσοστό έως 60% των ασθενών που δεν υποβάλλονται σε μεταγγίσεις αίματος, ενώ σε δρεπανοκυτταρική νόσο αναφέρεται σε ποσοστό έως και 40%.

Η δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και η πνευμονική υπέρταση είναι σημαντικές αιτίες της δευτεροπαθούς δυσλειτουργίας της δεξιάς κοιλίας, ενώ η πρωτοπαθής καρδιακή μυοπάθεια έχει επίσης περιγραφεί σε ασθενείς με μείζονα θαλασσαιμία.

Η τακτική παρακολούθηση του καρδιαγγειακού συστήματος στο πλαίσιο της διεπιστημονικής φροντίδας συμβάλλει στη μείωση της νοσηρότητας από καρδιακή επιπλοκή σε αυτούς τους ασθενείς.⁴

ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η εκτίμηση των υπερηχογραφικών καρδιολογικών μεταβολών σε ασθενείς πασχόντων από αιμοσφαιρινοπάθειες

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Δείγμα της μελέτης

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 52 ασθενείς, με μέση ηλικία 45 ετών, με αιμοσφαιρινοπάθειες που παρακολουθούνταν στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» από τον Σεπτέμβριο του 2021 έως τον Ιανουάριο του 2022. Από αυτούς τους ασθενείς, τα 18 άτομα (34,6%) ήταν άνδρες και τα 34 άτομα (65,4%) ήταν γυναίκες. Οι 22 είχαν β-θαλασσαιμία, οι 10 Ενδιάμεση Θαλασσαιμία, οι 10 Δρεπανοκυτταρική αναιμία και 9 Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία και 1 άτομο με β-θαλασσαιμία και αιμοσφαιρινοπάθεια

Κριτήρια επιλογής του δείγματος

- Οι συμμετέχοντες να πάσχουν από β Θαλασσαιμία, Ενδιάμεση θαλασσαιμία, Δρεπανοκυτταρική αναιμία και Μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία.
- Να έχουν ηλικία πάνω από 18
- Να έχουν υποβληθεί σε υπερηχογραφικό έλεγχο κατά τη συλλογή των στοιχείων
- Να επιθυμούν να συμμετάσχουν στη μελέτη μετά από τη σχετική ενημέρωση.

Μεθοδολογία

Πρόκειται για συγχρονική μελέτη με δείγμα ευκολίας. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν κατά τον περιοδικό έλεγχο των ασθενών, όπου υποβάλλονταν σε υπερηχογραφικό έλεγχο. Επίσης, καταγράφηκαν δημογραφικά και κλινικά στοιχεία των ασθενών από τους φακέλους τους. (Δελτίο καταγραφής στο παράρτημα). Αναλυτικότερα:

Η υπερηχοκαρδιογραφική μελέτη σε όλους τους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια έγινε με τη συσκευή Acuson 128 Computed Sonography System, χρησιμοποιώντας μετατροπείς των 2,5-3,5 MHz.

Σε κάθε εξέταση χρησιμοποιήθηκαν οι τεχνικές: υπερηχογραφία M-mode, υπερηχογραφία δύο διαστάσεων, συνεχές Doppler. Οι διαστάσεις των καρδιακών κοιλοτήτων και τοιχωμάτων εκτιμήθηκαν με την χρήση M-Mode.

Μετρήθηκαν οι εξής παράμετροι: Η διάμετρος της αριστερής κοιλίας, του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, του αριστερού κόλπου, διάμετρος δεξιάς κοιλίας. Μελετήθηκαν επίσης, το περικάρδιο για τυχόν ύπαρξη περικαρδιακής συλλογής και οι καρδιακές βαλβίδες για ανεπάρκεια, πρόπτωση ή ασβέστωση. Βασικές αιμοδυναμικές μετρήσεις που ελήφθησαν υπόψιν ήταν ο υπολογισμός της επιφάνειας του στομίου στενωμένης βαλβίδας και καθορισμός πίεσης της πνευμονικής αρτηρίας.

ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Για τον σκοπό της μελέτης χρησιμοποιήθηκε περιγραφική και διερευνητική ανάλυση. Ο πρώτος τύπος με στόχο να περιγραφούν οι κύριες μεταβλητές και ο δεύτερος για να καθοριστεί το είδος της σχέσης που υπάρχει μεταξύ των κύριων μεταβλητών.

Τα δεδομένα των εντύπων καταγραφής κωδικοποιήθηκαν και για την ανάλυσή τους και χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο SPSS. (version 25.0). Το επίπεδο σημαντικότητας τέθηκε στο $\leq 0,05$. Εφαρμόστηκαν ανάλογα με το είδος των μεταβλητών οι

στατιστικές δοκιμασίες ο συντελεστής συσχέτισης του Pearson, t-test στις περιπτώσεις που η ανεξάρτητη μεταβλητή αποτελείται από δύο κατηγορίες με διαφορετικά υποκείμενα με σκοπό τον έλεγχο των υποθέσεων μεταξύ αυτών, των στατιστικά δηλαδή σημαντικών διαφορών και στις περιπτώσεις περισσοτέρων των δύο η ανάλυση διακύμανση one way anova.

ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σε κάθε επιστημονική μελέτη για να αποτραπεί κάθε πιθανότητα εμφάνισης χειρισμών που θα μπορούσαν να βλάψουν τα υποκείμενα που λαμβάνουν μέρος σε αυτήν, θα πρέπει να εφαρμόζονται και να τηρούνται αυστηρά οι αρχές δεοντολογίας, οι οποίες διασφαλίζουν και καθορίζουν τους ηθικούς άξονες μέσα στους οποίους αναπτύσσεται και ολοκληρώνεται μια μελέτη. Στη παρούσα μελέτη τηρήθηκαν όλες οι δεοντολογικές αρχές που διέπουν την έρευνα σε ανθρώπους και εξασφαλίστηκε η άδεια διεξαγωγής της μελέτης από την Επιτροπή Ηθικής και Δεοντολογίας του Νοσοκομείου.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Περιγραφικά αποτελέσματα

Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 52 άτομα με αιμοσφαιρινοπάθειες και εξ αυτών το 65,4% ήταν γυναίκες. Σύμφωνα με την ηλικία του δείγματος το 9,6% ήταν ηλικίας 18-30 ετών, το 40,4% 31-45 ετών, το 42,3% 46-60 και πάνω από 60 ήταν το 7,7% του δείγματος.

Το 42,3% του δείγματος ήταν ασθενείς με β ομόζυγη θαλασσαιμία, το 19,2% με ενδιάμεση θαλασσαιμία, το 19,2% με δρεπανοκυτταρική αναιμία και το 19,2% με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία.

Φυσιολογικό BMI έχει το 76,9% του δείγματος, υπέρβαροι το 5,8% και παχύσαρκοι μόλις το 3,8% του δείγματος.

Καπνιστές είναι το 40,4% του δείγματος και το 36,4% καταναλώνει αλκοόλ.

Μεταγγίζεται το 78,8% του δείγματος, το 36,7% των συμμετεχόντων μεταγγίζεται σε χρονικό διάστημα μικρότερο των 15 ημερών, το 38,7% κάθε 20-30 ημέρες και το 16,3% εάν χρειαστεί.

Το 25% του δείγματος αναφέρει οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας.

Το 51,9% των συμμετεχόντων έχει υποβληθεί σε σπληνεκτομή, καθώς και το 51,9% σε χολοκυστεκτομή.

Ως προς το εάν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου, το 36,5% απαντάει πως υπάρχει.

Το 59,6% του δείγματος αναφέρει ότι πάσχει από κάποιο άλλο συνοδό νόσημα.

Το 30,8% των ασθενών αναφέρει ότι πάσχει από κάποιο καρδιολογικό πρόβλημα. Το 19,2% έχει υπέρταση, το 7,7% έχει καρδιακή ανεπάρκεια ενώ το 5,8% έχει κολπική μαρμαρυγή. Ενώ το 69,2% πάσχει από κάποιο άλλο πρόβλημα.

Φάρμακα έπαιρνε το 96,2%, αντιπηκτικά το 48%, αντιυπερτασικά το 32%, 20% αντιαρρυθμικά, φυλικό οξύ το 66%, για τον θυρεοειδή το 34%, για την οστεοπόρωση το 48%. Άλλα φάρμακα το 76%.

Από την υπερηχογραφική μελέτη διαπιστώθηκε ότι ανεπάρκεια βαλβίδων είχε το 61,5% και πνευμονική υπέρταση το 17,3% των ασθενών.

Στατιστικά αποτελέσματα

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας t-test σε σχέση με τα είδη αιμοσφαιρινοπαθειών βρέθηκε ότι οι ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και ενδιάμεση θαλασσαιμία έχουν μεγαλύτερη τιμή συστολικής πίεσης στην πνευμονική αρτηρία, $p=0,021$, ομοίως και στην τιμή της διαμέτρου της δεξιάς κοιλίας, $p=0,040$. Πίνακας 2

Σε σχέση με το φύλο βρέθηκε ότι οι άνδρες έχουν μεγαλύτερη διάμετρο αορτικής ρίζας, $p=0,004$ και μεγαλύτερη διάμετρο δεξιάς κοιλίας, $p=0,002$. Ενώ οι γυναίκες βρέθηκε να έχουν μεγαλύτερο κλάσμα εξώθησης, $p=0,014$. Πίνακας 3

Σε σχέση με την ηλικία βρέθηκε ότι οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες 46-67 ετών έχουν μεγαλύτερη διάμετρο μεσοκοιλιακού διαφράγματος, $p=0,004$, μεγαλύτερη διάμετρο αριστερού κόλπου $p=0,006$ και μεγαλύτερη διάμετρο αορτικής ρίζας, $p=0,001$. Πίνακας 4

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε καμία από τις μελετούμενες υπερηχογραφικές μεταβλητές σε σχέση με τον δείκτη μάζας σώματος, $p>0,05$. Πίνακας 5

Επίσης από τη στατιστική ανάλυση βρέθηκε ότι οι ασθενείς που μεταγγίζονται έχουν μεγαλύτερη διάμετρο δεξιάς κοιλίας, $p=0,020$. Σχετικά με τα διαστήματα μετάγγισης δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε καμία από τις μεταβλητές, $p>0,05$. Οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε χολοκυστεκτομή, έχουν μεγαλύτερη διάμετρο αορτικής ρίζας, ομοίως και οι ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή έχουν μεγαλύτερη διάμετρο αορτικής ρίζας, $p=0,037$, μεγαλύτερη συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία, $p=0,047$ και μεγαλύτερη διάμετρο δεξιάς κοιλίας, $p=0,009$. Πίνακας 6,7,8,9

Τα άτομα που αναφέρουν ότι έχουν οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου και αναφέρουν συνοδά νοσήματα έχουν μεγαλύτερη διάμετρο μεσοκοιλιακού διαφράγματος $p=0,027$ και $p=0,026$, αντίστοιχα. Πίνακας 10

Βρέθηκε ότι οι ασθενείς με ανεπάρκεια βαλβίδων έχουν μεγαλύτερη διάμετρο αριστερής κοιλίας $p=0,008$ και μεγαλύτερη διάμετρο αριστερού κόλπου $p=0,019$. Πίνακας 11

Σχετικά με τους ασθενείς που διαγνώστηκαν με πνευμονική υπέρταση, έχουν μεγαλύτερη διάμετρο αριστερής κοιλίας, $p=0,009$ και μεγαλύτερη διάμετρο δεξιάς κοιλίας, $p=0,021$, όπως και μεγαλύτερη πίεση στην πνευμονική αρτηρία, $p=0,006$. Πίνακας 12

Όσον αφορά τους ασθενείς που πάσχουν από καρδιολογικά προβλήματα, έχουν μεγαλύτερη διάμετρο αριστερής κοιλίας $p=0,025$, έχουν μεγαλύτερη διάμετρο μεσοκοιλιακού διαφράγματος $p=0,008$, έχουν μεγαλύτερη διάμετρο αριστερού κόλπου $p=0,004$, μεγαλύτερη αορτική ρίζα $p=0,024$. Επίσης, έχουν μικρότερο κλάσμα εξώθησης $p=0,041$ και μεγαλύτερο διάμετρο δεξιάς κοιλίας $p=0,027$. Πίνακας 13

Δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με τη ληφθείσα φαρμακευτική αγωγή σε καμία από τις μεταβλητές $p>0,05$, ομοίως δεν βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε σχέση με το κάπνισμα και τη λήψη αλκοόλ. Πίνακας 14,15,16

Στατιστικά βρέθηκε ότι οι ασθενείς που δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας, έχουν στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς την συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας $p=0,045$. Πίνακας 17

Επίσης, βρέθηκε ότι οι ασθενείς με συνοδά νοσήματα έχουν αυξημένη διάμετρο μεσοκοιλιακού διαφράγματος, $p=0,026$. Πίνακας 18

Από την εφαρμογή της στατιστικής δοκιμασίας Pearson correlation βρέθηκε ότι υπάρχει θετική συσχέτιση της ηλικίας του δείγματος με τη διάμετρο του μεσοκοιλιακού διαφράγματος, $p<0,001$, τη διάμετρο του αριστερού κόλπου, $p=0,001$ και τη διάμετρο της αορτικής ρίζας, $p=0,003$.

Η τελοδιαστολική διάμετρος της αριστερής κοιλίας έχει θετική συσχέτιση με τη διάμετρο του αριστερού κόλπου, $p=0,015$, με τη συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας, $p=0,051$, τη διάμετρο της δεξιάς κοιλίας, $p=0,042$ και αρνητική συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης, $p=0,001$

Η διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος έχει θετική συσχέτιση με τη διάμετρο του αριστερού κόλπου, $p=0,002$, τη διάμετρο της αορτικής ρίζας, $p<0,001$ και τη διάμετρο της δεξιάς κοιλίας, $p=0,046$.

Η διάμετρος του αριστερού κόλπου έχει αρνητική συσχέτιση με το κλάσμα εξώθησης, $p=0,003$ και τη διάμετρο της δεξιάς κοιλίας, $p=0,008$

Η διάμετρος της αορτικής ρίζας έχει θετική συσχέτιση με τη διάμετρο της δεξιάς κοιλίας, $p=0,023$.

Η συστολική πίεση της πνευμονικής αρτηρίας έχει θετική συσχέτιση με τη διάμετρο της δεξιάς κοιλίας, $p=0,003$.

Τέλος, το κλάσμα εξώθησης έχει αρνητική συσχέτιση με τη διάμετρο της δεξιάς κοιλίας, $p<0,001$.

ΠΕΡΙΓΡΑΦΙΚΟΙ ΚΑΙ ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΟΙ ΠΙΝΑΚΕΣ

Πίνακας 1α. Δημογραφικά και κλινικά του χαρακτηριστικά του δείγματος

ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΚΑΙ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ		n	%
Φύλο	Άνδρες	18	34,6
	Γυναίκες	34	65,4
Ηλικία	18-30 ετών	5	9,6
	31-45	21	40,4
	46-60	22	42,3
	60+	4	7,7
Διάγνωση νόσου	Ομόζυγη θαλασσαιμία	22	42,3
	Ενδιάμεση β θαλασσαιμία	10	19,2
	Δρεπαν/ρική αναιμία	10	19,2
	Μικροδρεπαν/κή αναιμία	10	19,2
Δείκτης Μάζας σώματος	<18,5	2	3,8
	18,5-24,9	40	76,9
	25-29,9	3	5,8
	≥30	2	3,8
Κάπνισμα	Ναι	21	40,4
	Όχι	31	59,6
Λήψη αλκοόλ	Ναι	18	34,6
	Όχι	34	65,4
Μετάγγιση	Ναι	41	78,8
	Όχι	11	21,2
Διαστήματα μεταγγίσεων	Όχι, εάν χρειαστεί	12	16,3
	1 τον μήνα, κάθε 20 ημέρ.	19	38,7
	10 ή 15 ημέρες	16	36,7
Δυσλιπιδαιμία	Ναι	13	25,0
	Όχι	39	75,0
Σπληνεκτομή	Ναι	27	51,9
	Όχι	25	48,1
Χολοκυστεκτομή	Ναι	27	51,9
	Όχι	25	48,1
Λήψη φαρμάκων	Ναι	50	96,2
	Όχι	2	3,8
Εάν ναι,	Αντιυπερτασικά	16	32,0
	Αντιπηκτικά	24	48,0
	Ασβέστιο	24	48,0
	Φιλικό οξύ	33	66,0
	Θυρεοειδή	17	34,0
	Αντιαρρυθμικά	10	20,0
Οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου	Ναι	19	36,5
	Όχι	33	63,5
Συνοδά νοσήματα	Ναι	31	59,6
	Όχι	21	40,4
Εάν ναι, από	Καρδιολογικό	16	30,8
	Όχι	36	69,2
Καρδιολογικό πρόβλημα	Υπέρταση	10	19,2
	Κολπική μαρμαρυγή	3	5,8
	Καρδιακή ανεπάρκεια	4	7,7
Ανεπάρκεια βαλβίδων	Ναι	32	61,5
	Όχι	20	38,5
Πνευμονική υπέρταση	Ναι	9	17,3
	Όχι	43	82,7

Πίνακας 1β. Διάμετροι των υπερηχογραφικών ευρημάτων ανάλογα με τις μετρήσεις του δείγματος

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ		n	%
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	>56-57mm	6	11,4
	24-55mm	41	78,5
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	>11mm	3	5,7
	6-10mm	44	84,6
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	>40mm	24	46,0
	27-39mm	23	44,0
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	>35mm	5	9,5
	25-34mm	42	80,8
Λόγος E/e´	>8	17	32,6
	6-7,4	19	36,5
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	30-60mmHg	47	90,4
Κλάσμα εξώθησης (%)	<50%	9	17,3
	55-65%	38	73,1
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	28-53mm	43	82,8
	<26	3	5,7

Πίνακας 2. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων μεταξύ ειδών αιμοσφαιρινοπαθειών

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΕΙΔΟΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΑΣ				p
	Ενδιάμεση και Β΄ μεσογειακή αναιμία		Δρεπανοκυτταρική και μικροδρεπανοκυτταρική		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	27	48,6±6,0	20	45,6±7,4	0,131
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	27	8,8±1,1	20	8,8±1,4	0,941
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	27	40,0±9,0	20	41,5±10,1	0,596
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	27	30,9±2,8	20	30,9±3,7	0,968
Λόγος E/e΄	16	8,6±2,5	20	8,9±1,9	0,737
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	27	37,2±7,5	20	33,5±2,4	0,021
Κλάσμα εξώθησης (%)	27	54,8±8,6	20	57,0±3,8	0,247
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	27	34,0±6,3	19	30,9±3,6	0,040

Πίνακας 3. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με το φύλο

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΦΥΛΟ				p
	Ανδρας		Γυναίκα		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	15	49,9±9,8	32	46,1±4,2	0,166
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	15	9,3±1,3	32	8,5±1,2	0,055
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	15	42,2±8,1	32	39,9±10,0	0,410
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	15	32,8±2,8	32	30,0±3,0	0,004
Λόγος E/e΄	9	8,8±2,0	27	8,7±2,2	0,953
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	15	36,0±5,7	32	35,5±6,4	0,777
Κλάσμα εξώθησης (%)	15	51,3±8,5	32	57,8±5,1	0,014
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	15	37,3±6,7	31	30,5±2,9	0,002

Πίνακας 4. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με την ηλικία του δείγματος

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΗΛΙΚΙΑ				
	21-45 ετών		46-67 ετών		p
	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	24	47,0±6,0	23	47,6±7,5	0,775
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	24	8,3±1,2	23	9,3±1,1	0,004
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	24	37,0±7,1	23	44,4±10,2	0,006
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	24	29,4±2,5	23	32,4±3,2	0,001
Λόγος E/e'	18	9,0±2,6	18	8,5±1,6	0,522
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	24	35,2±4,3	23	36,1±7,7	0,633
Κλάσμα εξώθησης (%)	24	55,4±8,1	23	56,1±5,8	0,746
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	23	31,8±6,5	23	33,7±4,2	0,253

Πίνακας 5. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με τον Δείκτη Μάζας Σώματος

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΔΕΙΚΤΗΣ ΜΑΖΑΣ ΣΩΜΑΤΟΣ				p
	Ιδανικό βάρος		Υπέρβ/παχύσαρκο		
	n	$\bar{x} \pm SD$	n	$\bar{x} \pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	41	47,8±6,1	6	43,8±10,0	0,175
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	41	8,6±1,2	6	9,7±1,0	0,058
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	41	40,6±10,1	6	41,0±1,4	0,806
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	41	30,6±2,9	6	33,0±4,6	0,082
Λόγος E/e'	31	8,7±2,2	5	8,8±1,9	0,948
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	41	35,6±6,0	6	35,8±7,4	0,935
Κλάσμα εξώθησης (%)	41	55,4±7,4	6	58,3±2,6	0,337
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	40	32,7±5,8	6	33,2±2,9	0,849

Πίνακας 6. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με μετάγγιση

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	38	47,4±6,9	9	47,1±6,1	0,914
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	38	8,8±1,3	9	8,4±1,0	0,334
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	38	41,7±9,8	9	36,3±6,7	0,069
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	38	31,1±3,3	9	29,8±2,8	0,231
Λόγος E/e´	29	8,9±2,2	7	8,0±1,4	0,195
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	38	36,0±6,7	9	33,9±2,2	0,107
Κλάσμα εξώθησης (%)	38	51,1±7,4	9	58,3±4,3	0,103
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	38	33,4±5,7	8	29,9±2,9	0,020

Πίνακας 7. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με τη συχνότητα μετάγγισης

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΔΙΑΣΤΗΜΑΤΑ ΜΕΤΑΓΓΙΣΗΣ						p
	Όχι, εάν χρειαστεί		1/μήνα, κάθε 20 ημέρες		10 ή 15 ημέρες		
	n	$\bar{x}\pm SD$	N	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	12	46,8±6,2	19	46,1±7,5	16	49,2±6,0	0,384
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	12	8,6±1,2	19	8,8±1,2	16	8,8±1,4	0,846
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	12	36,3±6,2	19	43,4±11,3	16	40,6±8,3	0,130
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	12	30,9±3,9	19	31,2±2,8	16	31,0±3,3	0,838
Λόγος E/e´	12	8,3±1,4	19	8,8±2,1	16	9,0±2,7	0,775
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	12	35,0±5,2	19	34,7±5,9	16	37,2±7,1	0,468
Κλάσμα εξώθησης (%)	12	57,9±4,0	19	56,8±4,2	16	52,8±10,2	0,107
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	12	31,0±5,5	19	32,9±4,7	16	33,8±6,4	0,430

Πίνακας 8. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με την χολοκυστεκτομή

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΧΟΛΟΚΥΣΤΕΚΤΟΜΗ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	26	47,2±6,1	21	47,4±7,5	0,923
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	26	8,8±1,2	21	8,7±1,4	0,895
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	26	42,2±10,1	21	38,8±8,5	0,217
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	26	31,9±2,9	21	29,6±3,2	0,012
Λόγος E/e´	19	8,8±2,0	17	8,7±2,3	0,854
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	26	34,2±4,1	21	37,4 ±7,7	0,102
Κλάσμα εξώθησης (%)	26	54,6±8,0	21	57,1±5,4	0,204
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	26	32,5±4,3	20	33,1±6,9	0,772

Πίνακας 9. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με την σπληνεκτομή

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΠΛΗΝΕΚΤΟΜΗ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	26	48,3±7,6	21	46,1±5,2	0,247
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	26	9,0±1,2	21	8,5±1,2	0,241
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	26	41,2±8,0	21	40,0±11,2	0,650
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	26	31,7±3,3	21	29,8±2,8	0,037
Λόγος E/e´	20	9,1±2,6	16	8,3±1,2	0,252
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	26	37,1±7,8	21	33,8 ±2,2	0,047
Κλάσμα εξώθησης (%)	26	54,6±7,6	21	57,1±6,0	0,211
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	26	34,4±6,3	20	30,6±3,2	0,009

Πίνακας 10. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με το οικογενειακό ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΗΣ ΝΟΣΟΥ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	19	46,6±7,2	28	47,8±6,4	0,578
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	19	9,2±1,1	28	8,4±1,3	0,027
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	19	40,0±8,4	28	41,1±10,2	0,696
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	19	31,3±3,5	28	30,5±2,9	0,458
Λόγος E/e´	16	9,0±2,4	20	8,5±2,0	0,532
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	19	36,8±7,5	28	34,8 ±5,0	0,311
Κλάσμα εξώθησης (%)	19	57,1±5,4	28	54,8±7,9	0,243
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	19	32,0±6,1	27	33,3±5,1	0,453

Πίνακας 11. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με την ύπαρξη ανεπάρκειας βαλβίδων του δείγματος

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΑΝΕΠΑΡΚΕΙΑ ΒΑΛΒΙΔΩΝ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	32	49,3±5,6	15	43,2±7,1	0,008
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	32	8,9±1,1	15	8,4±1,5	0,219
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	32	42,5±10,3	15	36,7±5,8	0,019
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	32	30,7±2,4	15	31,2±4,5	0,703
Λόγος E/e´	27	8,7±2,4	15	8,6±0,9	0,856
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	32	36,4±7,2	15	34±2,1	0,089
Κλάσμα εξώθησης (%)	32	54,7±7,9	15	58,0±3,7	0,057
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	31	33,7±5,6	15	30,9±4,9	0,091

Πίνακας 12. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με την ύπαρξη πνευμονικής υπέρτασης

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΠΝΕΥΜΟΝΙΚΗ ΥΠΕΡΤΑΣΗ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	9	51,9±4,7	38	46,2±6,7	0,009
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	9	9,4±1,1	38	8,6±1,2	0,091
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	9	44,7±9,7	38	39,7±9,3	0,188
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)		31,2±2,8	38	30,7±3,3	0,696
Λόγος E/e´	8	8,8±2,5	28	8,7±2,1	0,939
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	9	44,4±8,8	38	33,6±2,6	0,006
Κλάσμα εξώθησης (%)	9	53,3±9,7	38	56,3±6,2	0,399
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	9	38,2±7,0	37	31,4±4,1	0,021

Πίνακας 13. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με την ύπαρξη καρδιολογικών προβλημάτων

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΙΚΑ ΠΡΟΒΛΗΜΑΤΑ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	15	50,6±6,6	32	45,8±6,3	0,025
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	15	9,4 ±1,0	32	8,5±1,2	0,008
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	15	46,7±9,1	32	37,8±8,3	0,004
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	15	32,7±3,8	32	30,0±2,6	0,024
Λόγος E/e´	12	9,3±2,6	24	8,5±1,8	0,341
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	15	38,3±7,9	32	34,4±4,7	0,090
Κλάσμα εξώθησης (%)	15	51,7±10,1	32	57,7±3,8	0,041
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	15	35,8±6,7	31	31,3±4,2	0,027

Πίνακας 14. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με τη λήψη φαρμακευτικής αγωγής

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΛΗΨΗ ΦΑΡΜΑΚΩΝ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	45	47,3±6,7	2	47,0±9,9	0,970
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	45	8,8±1,2	2	7,5±0,7	0,196
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	45	40,4±8,9	2	46,5±23,3	0,279
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	45	31±3,1	2	27±2,8	0,060
Λόγος E/e´	34	8,8±2,2	2	7,7±0,4	0,107
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	45	35,3±5,9	2	42,5±10,6	0,513
Κλάσμα εξώθησης (%)	45	55,9±7,1	2	52,5±3,5	0,382
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	44	32,7±5,5	2	34,5±6,4	0,756

Πίνακας 15. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με το κάπνισμα

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΚΑΠΝΙΣΜΑ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	19	47,8±7,6	28	47±6,2	0,708
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	19	8,8±1,6	28	8,8±1,0	0,924
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	19	40,2±10,4	28	40,9±8,9	0,807
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	19	31,5±4,0	28	30,4± 2,6	0,297
Λόγος E/e´	14	9,6±2,3	22	8,2±1,8	0,066
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	19	34,7±4,9	28	36,3 ±6,9	0,382
Κλάσμα εξώθησης (%)	19	57,1±5,3	28	54,7±7,7	0,243
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	19	32,3±5,1	27	33,1±5,8	0,453

Πίνακας 16. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με την λήψη αλκοόλ

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΛΗΨΗ ΑΛΚΟΟΛ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	16	45,9±8,6	31	48,1±5,5	0,365
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	16	8,8±1,3	31	8,7±1,2	0,770
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	16	38,8±5,6	31	41,6±10,9	0,240
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	16	32,1±4,1	31	30,3± 2,5	0,122
Λόγος E/e´	11	7,9±1,2	25	9,1±2,3	0,052
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	16	35,3±4,6	31	35,8 ±6,8	0,772
Κλάσμα εξώθησης (%)	16	56,2±6,7	31	55,5±7,2	0,720
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	15	32,8±6,1	31	32,7±5,3	0,975

Πίνακας 17. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με το οικογενειακό ιστορικό δυσλιπιδαιμίας

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ ΔΥΣΛΙΠΙΔΑΙΜΙΑΣ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	13	45,5±8,5	34	48±5,9	0,330
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	13	8,7±1,6	34	8,8±1,1	0,835
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	13	38,9±11,1	34	41,3±8,8	0,499
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	13	30,7±3,4	34	30,9±3,2	0,822
Λόγος E/e´	10	8,4±1,3	34	8,9±2,4	0,447
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	13	33,5±3,2	34	36,5 ±6,8	0,045
Κλάσμα εξώθησης (%)	13	57,3±4,4	34	55,1±7,7	0,237
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	13	31,5±4,5	33	33,2±5,8	0,296

Πίνακας 18. Σύγκριση μέσων τιμών των υπερηχογραφικών ευρημάτων σε σχέση με τα συνοδά νοσήματα

ΥΠΕΡΗΧΟΓΡΑΦΗΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ	ΣΥΝΟΔΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ				p
	Ναι		Όχι		
	n	$\bar{x}\pm SD$	n	$\bar{x}\pm SD$	
Τελοδιαστολική διάμετρος αριστερής κοιλίας(mm)	28	46,9±7,0	19	48,0±6,4	0,596
Διάμετρος μεσοκοιλιακού διαφράγματος(mm)	28	9,1±1,1	19	8,3±1,3	0,026
Διάμετρος αριστερού κόλπου(mm)	28	40,8±9,0	19	40,5±10,3	0,925
Διάμετρος ρίζας αορτής(mm)	28	31,3±3,2	19	30,2±3,2	0,251
Λόγος E/e´	20	8,7±2,1	16	8,8±2,2	0,935
Συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία(mmHg)	28	35,7±6,2	19	35,5 ±6,2	0,919
Κλάσμα εξώθησης (%)	28	55,5±7,9	19	56,1±5,7	0,795
Διάμετρος δεξιάς κοιλίας(mm)	28	32,5±4,6	18	33,1±6,8	0,755

Πίνακας 19. Συσχετίσεις μεταξύ εξαρτημένων μεταβλητών

		Ηλικία	Διάμετρος αρ. κοιλίας	Διάμετρος μεσοκ.διαφρ.	Διάμετρος αριστ.κόλπου	Διάμετρος αορτ.ρίζας	Ele	Συστ. πίεση πνευμονικής	Κλάσμα εξώθησης	Διάμετρος δεξ.κοιλίας
Ηλικία	r	1	,177	,497**	,466**	,425**	,055	,026	-,063	,107
	p		,233	,000	,001	,003	,752	,861	,673	,477
	n	52	47	47	47	47	36	47	47	46
Τελ. διάμετρος αρ. κοιλίας	r	,177	1	,213	,352*	,082	,081	,286	-,451**	,301*
	p	,233		,151	,015	,585	,640	,051	,001	,042
	n	47	47	47	47	47	36	47	47	46
Διάμετρος μεσοκοιλιακού.διαφρ.	r	,497**	,213	1	,440**	,525**	-,071	,218	-,141	,296*
	p	,000	,151		,002	,000	,679	,140	,344	,046
	n	47	47	47	47	47	36	47	47	46
Διάμετρος αριστ.κόλπου	r	,466**	,352*	,440**	1	,259	,026	,182	-,422**	,385**
	p	,001	,015	,002		,079	,880	,220	,003	,008
	n	47	47	47	47	47	36	47	47	46
Διάμετρος αορτ.ρίζας	r	,425**	,082	,525**	,259	1	,034	-,106	-,218	,334*
	p	,003	,585	,000	,079		,843	,478	,141	,023
	n	47	47	47	47	47	36	47	47	46
Λόγος Ele	r	,055	,081	-,071	,026	,034	1	,062	-,284	-,043
	p	,752	,640	,679	,880	,843		,720	,094	,808
	n	36	36	36	36	36	36	36	36	35
Συστ. πίεση πνευμονικής αρτηρίας	r	,026	,286	,218	,182	-,106	,062	1	-,138	,426**
	p	,861	,051	,140	,220	,478	,720		,355	,003
	n	47	47	47	47	47	36	47	47	46
Κλάσμα εξώθησης	r	-,063	-,451**	-,141	-,422**	-,218	-,284	-,138	1	-,548**
	p	,673	,001	,344	,003	,141	,094	,355		,000
	n	47	47	47	47	47	36	47	47	46
Διάμετρος δεξ.κοιλίας	r	,107	,301*	,296*	,385**	,334*	-,043	,426**	-,548**	1
	p	,477	,042	,046	,008	,023	,808	,003	,000	
	n	46	46	46	46	46	35	46	46	46

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

* . Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η β-θαλασσαιμία και η δρεπανοκυτταρική αναιμία αποτελούν τις πιο συχνές μονογονιδιακές παθήσεις παγκοσμίως, σε σχέση με παλαιότερα που περιορίζονταν γεωγραφικά. Ως χρόνιες διαταραχές εμφανίζουν πολυσυστηματικές εκδηλώσεις και προβλήματα. Τα τελευταία χρόνια με τη βελτίωση της αγωγής, τις παρεμβάσεις που έχουν γίνει υπάρχει μια σταδιακή πτώση των θανάτων στους ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες, που οφείλεται σε καρδιαγγειακά αίτια. Παρόλο όμως τη συνεχή πρόοδο, οι καρδιολογικές εκδηλώσεις και επιπλοκές θα αποτελούν πάντα τις πιο σημαντικές αιτίες νοσηρότητας και επικινδυνότητας για τη ζωή των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθεια.^{1,3}

Κάποιες από τις καρδιολογικές εκδηλώσεις που εμφανίζουν οι ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθειες είναι η καρδιακή ανεπάρκεια, η πνευμονική υπέρταση, οι αρρυθμίες, οι βαλβιδικές ανωμαλίες.⁴

Από τη περιγραφική ανάλυση των στοιχείων βρέθηκε ότι το 59,6% του δείγματος πάσχει και από κάποιο άλλο νόσημα και εξ' αυτών το 30,8% πάσχει από καρδιολογικό νόσημα.

Οι περισσότεροι ασθενείς, διατηρούν καλή συστολική λειτουργία με κλάσμα εξώθησης $\geq 55,0\%$, ενώ το 17,3% των συμμετεχόντων είχε κλάσμα εξώθησης κάτω από 55,0%

Το 7,7% των ασθενών είχε καρδιακή ανεπάρκεια και το 17,3% εμφάνισε σημεία πνευμονικής υπέρτασης. Κολπική μαρμαρυγή είχε το 5,8% των ασθενών και άλλες αρρυθμίες το 11,5%.

Βαλβιδοπάθειες εμφάνισε το 61,5% των ασθενών. Βάσει αναφορών οι συχνότερες βαλβιδικές διαταραχές περιλαμβάνουν ασβετώσεις, μετρίου βαθμού ανεπάρκεια κολποκοιλιακών βαλβίδων και αυξημένη συχνότητα πρόπτωσης μιτροειδούς. Η αυξημένη καρδιακή παροχή και η διαταραχή του ελαστικού ιστού είναι υπεύθυνες για τις βαλβιδικές διαταραχές.¹⁰²

Ένας από τους βασικότερους μηχανισμούς πρόκλησης των καρδιαγγειακών νοσημάτων είναι η υπερφόρτωση με σίδηρο, που οδηγεί σε μυοκαρδιοπάθειες. Αυτό συμβαίνει στους ασθενείς με β-ομόζυγη θαλασσαιμία οι οποίοι μεταγγίζονται συχνά και στους μη μεταγγιζόμενους ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική αναιμία που έχουν αυξημένη απορρόφηση από το πεπτικό. Η διατακτικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί το κύριο αίτιο καρδιακής ανεπάρκειας στους θαλασσαιμικούς ασθενείς και αφορά τόσο τη δεξιά όσο και την αριστερή κοιλία. Και οι δυο οι κοιλίες για να διατηρήσουν υψηλό επίπεδο καρδιακής παροχής, βρίσκονται συνεχώς σε μια κατάσταση υπερφόρτωσης όγκου και πίεσης. Η υψηλή αυτή παροχή σε συνδυασμό με την αιμόλυση,

την υπερπηκτικότητα οδηγούν σε καρδιακή βλάβη. Αυτή θα μπορεί να αντιμετωπιστεί με την πρόωμη θεραπεία μετάγγισης σε συνδυασμό με τη σωστή αποσιδήρωση.⁶

Ενίοτε, η μυοκαρδιοπάθεια εμφανίζεται σαν περιοριστικού τύπου μυοκαρδιοπάθεια αριστερής κοιλίας σε ασθενείς μεγαλύτερων ηλικιών με πολύ υψηλές τιμές φερριτίνης ορού. Από το 1970 με την εμφάνιση και συστηματική αγωγή αποσιδήρωσης, βελτιώθηκε η επιβίωση των ασθενών και τα συμπτώματα που οδηγούσαν σε καρδιακή ανεπάρκεια. Έτσι σύμφωνα με την μελέτη των Αίσωπος και συν το 2004, η συχνότητα της συμπτωματικής καρδιακής ανεπάρκειας στους ασθενείς που λάμβαναν αποσιδήρωση ήταν μόλις 7%.¹⁰³

Σε μια άλλη μελέτη των Aessopos A. et al το 2005, έγινε σύγκριση των υπερηχογραφικών παραμέτρων μεταξύ των ασθενών με μείζων θαλασσαιμία που λαμβάναν μετάγγιση και αποσιδήρωση και των ασθενών με ενδιάμεση που δεν λαμβάναν κάτι. Τα αποτελέσματα ήταν ότι οι ασθενείς με μείζων θαλασσαιμία μπορεί να απέτρεπαν την πρόωρη εμφάνιση της καρδιακής νόσου με τη θεραπεία τους αλλά όχι την εμφάνιση της δυσλειτουργίας της αριστερής κοιλίας που οδηγούσε αργότερα σε καρδιακή ανεπάρκεια. Αντίθετα στους ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία εμφανίστηκε η ανάπτυξη πνευμονικής υπέρτασης, η οποία οδηγούσε στην εμφάνιση καρδιακής νόσου την τέταρτη δεκαετία της ζωής τους, δηλαδή μια δεκαετία αργότερα σε σχέση με τους ασθενείς με μείζων θαλασσαιμία.¹¹⁰

Το 100% του δείγματος είχε αυξημένη πίεση στην πνευμονική αρτηρία. Η πνευμονική υπέρταση αποτελεί την κύρια καρδιολογική επιπλοκή σε ασθενείς με δρεπανοκυτταρική νόσο και ενδιάμεση θαλασσαιμία και οδηγεί σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια. Η ανίχνευση αυτών των πασχόντων γίνεται με τη χρήση της υπερηχογραφίας και τις μετρήσεις της τριγλώχινας βαλβίδας. Ο συνδυασμός των παρακάτω επιδράσεων : της αγγειοπάθειας που σχετίζεται με την αιμόλυση και την υπερπηκτικότητα ,την ηπατική βλάβη λόγω υπερφόρτωσης σιδήρου, οδηγούν στην αύξηση της πνευμονικής αντίστασης και της καρδιακής παροχής που έχουν σαν αποτέλεσμα την ανάπτυξη της πνευμονικής υπέρτασης.⁹

Σε μελέτη των Αισώπου και συν το 2009 σε 115 ασθενείς με μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία, κατέδειξε πνευμονική υπέρταση στο 27%. Οι ασθενείς είχαν αυξημένες διαστάσεις αριστερής και δεξιάς κοιλίας, διάταση αριστερής κοιλίας, αυξημένο καρδιακό δείκτη και φυσιολογικό κλάσμα εξώθησης.¹⁰⁵

Σε μια άλλη μελέτη των Αισώπου και συν το 1995, σε σπληνεκτηθέντες ασθενείς με ενδιάμεση β θαλασσαιμία με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, εμφάνισαν μετά από σειρά εξετάσεων μια παθολογική κατάσταση πνευμονικής υπέρτασης.¹⁰⁶

Το 5,8% αναφέρει κολπική μαρμαρυγή. Οι ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία εμφανίζουν κολπική μαρμαρυγή ή άλλες υπερκοιλιακές ταχυκαρδίες και κοιλιακές

ταχυαρρυθμίες. Σε μια μικρή μελέτη που έγινε με 28 μεταγγιζόμενους θαλασσαιμικούς ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια 4 άτομα εμφάνισαν επεισόδια παροξυσμικής κοιλιακής μαρμαρυγής, 13 εμφάνισαν υπερκοιλιακές αρρυθμίες, 2 σταθερή κοιλιακή μαρμαρυγή, 7 κοιλιακή ταχυκαρδία, 4 κοιλιακό πτερυγισμό και 3 μη εμμένουσα κοιλιακή ταχυκαρδία.^{101,102}

Σε μια πρόσφατη μετανάλυση των Koochi et al 142 μελετών που δημοσιεύθηκαν από το 1979 έως 2018, έδειξε ότι οι ασθενείς με β-θαλασσαιμία ήταν πάνω από 10.000 και μεταξύ των άλλων ευρημάτων καταγράφηκε η συχνότητα εμφάνισης καρδιαγγειακών επιπλοκών. Καρδιακή ανεπάρκεια εμφανίστηκε στο 9%, συστολική δυσλειτουργία στο 17%, διαστολική δυσλειτουργία στο 39%, ανεπάρκεια τριγώνχινας στο 24%, κοιλιακή μαρμαρυγή και άλλες διαταραχές ρυθμού στο 10% των ασθενών, ευρήματα τα οποία συμφωνούν με αυτά της παρούσας μελέτης.¹⁰⁷

Όσον αφορά την ηλικία των ασθενών του δείγματος τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι ασθενείς με τη μεγαλύτερη ηλικία έχουν μεταξύ των άλλων και μεγαλύτερη διάμετρο αριστερού κόλπου. Αυτή η διεύρυνση του αριστερού κόλπου οφείλεται σε χρόνια υπερφόρτωση όγκου. Σε μια μελέτη των Giroi et al το 2015 με δείγμα 127 ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία βρέθηκε ότι το 98% των ασθενών είχαν διάταση αριστερού κόλπου, η οποία σχετιζόταν με την ηλικία τους, τη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και τη μορφολογία της αριστερής κοιλίας.¹⁰⁹

Σημαντικές διαφορές στις καρδιακές διαστάσεις υπήρξε μεταξύ των δύο φύλων. Οι άνδρες είχαν μεγαλύτερη διάμετρο αριστερού κόλπου και αορτικής ρίζας, μικρότερο κλάσμα εξώθησης και μεγαλύτερη διάμετρο δεξιάς κοιλίας. Ανατομικά οι διαστάσεις της γυναικείας καρδιάς είναι μικρότερες ακολουθώντας κατ' αναλογία τις διαστάσεις ολόκληρου του σώματος.

Στις αιμοσφαιρινοπάθειες τα μορφολογικά παθολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια παγιδεύονται και καταστρέφονται στον σπλήνα, με αποτέλεσμα να δημιουργείται αναιμία και σπληνομεγαλία. Η σπληνεκτομή συστήνεται να πραγματοποιείται, όταν υφίσταται υπερσπληνισμός, πόνος και ενοχλήματα με σκοπό τη μείωση των απαιτήσεων μετάγγισης αίματος. Μετά τη σπληνεκτομή υπάρχει βελτίωση της αναιμίας. Παρ' όλα αυτά όμως, υποστηρίζεται ότι η σπληνεκτομή μακροπρόθεσμα, σχετίζεται με την αυξημένη εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων και της πνευμονικής υπέρτασης. Στην μελέτη των Vichai A. et al αξιολογήθηκαν 10 σπληνεκτεθέντες ασθενείς με β θαλασσαιμία και είχαν συστολική πίεση πνευμονικής αρτηρίας >30mmHg. Βρέθηκε ότι η σοβαρή πνευμονική υπέρταση οφείλονταν σε θρομβωτική πνευμονική αρτηριοπάθεια, πιθανότατα λόγω της χρόνιας χαμηλού βαθμού υπερπηκτικότητας και ενεργοποίησης αιμοπεταλίων μετά την σπληνεκτομή.⁹⁵

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Το μικρό δείγμα αποτελεί έναν από τους πλέον περιοριστικούς παράγοντες της μελέτης.

Επίσης, το δείγμα της μελέτης δεν ήταν αντιπροσωπευτικό για τον πληθυσμό των ασθενών με αιμοσφαιρινοπάθειες και η δειγματοληψία ήταν ευκολίας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ-ΠΡΟΤΑΣΕΙΣ

Στην παρούσα μελέτη υπερηχογραφικές διαφορές παρατηρήθηκαν σε σχέση με το είδος της αιμοσφαιρινοπάθειας, το φύλο, την ηλικία, τη συχνότητα μετάγγισης, την αποσιδήρωση και άλλα κλινικά χαρακτηριστικά του δείγματος

Οι καρδιακές παθήσεις είναι ο πρωταρχικός καθοριστικός παράγοντας πρόγνωσης και επιβίωσης στην β-θαλασσαιμία. Η εναπόθεση σιδήρου του μυοκαρδίου φαίνεται να είναι η σκανδάλη για την ανάπτυξη καρδιακής ανεπάρκειας στη μείζων θαλασσαιμία. Η υπερφόρτωση σιδήρου σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, όπως την ηλικία και το γνωστό καρδιαγγειακό οικογενειακό ιστορικό μπορεί να προκαλέσει συστολική δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας και μπορεί να οδηγήσει σε δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας με περιορισμό του μυοκαρδίου και επακόλουθη πνευμονική υπέρταση και διαστολή της δεξιάς κοιλίας. Αντίθετα, η πνευμονική υπέρταση φαίνεται να είναι η κύρια αιτία της καρδιαγγειακής νοσηρότητας και της θνησιμότητας στην ενδιάμεση θαλασσαιμία. Όσον αφορά τη διαχείριση της καρδιακής ανεπάρκειας στην β-θαλασσαιμία, η εντατικοποίηση των μεταγγίσεων αίματος και η θεραπεία σιδήρου-χηλίωσης εκτός από τη συμβατική θεραπεία βελτιώνουν την πρόγνωση των ασθενών στο επίπεδο επιβίωσης που παρατηρήθηκε στον γενικό πληθυσμό καρδιακής ανεπάρκειας.

Επιπλέον, οι συχνοί περιοδικοί έλεγχοι για την ανίχνευση συμπτωμάτων από το κυκλοφορικό βοηθούν να διαγνωσθούν και να αντιμετωπιστούν έγκαιρα.

ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΟΠΑΘΕΙΕΣ ΚΑΙ ΚΑΡΔΙΑΓΓΕΙΑΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Τα καρδιαγγειακά προβλήματα σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία και δρεπανοκυτταρική νόσο είναι συχνά και εξακολουθούν να αποτελούν την κύρια αιτία θνησιμότητας και νοσηρότητας.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η εκτίμηση των υπερηχογραφικών καρδιολογικών μεταβολών σε ασθενείς πασχόντων από αιμοσφαιρινοπάθειες

Υλικό και Μέθοδος: Το δείγμα της μελέτης αποτέλεσαν 52 ασθενείς, με μέση ηλικία 45 ετών, με αιμοσφαιρινοπάθειες που παρακολουθούνταν στο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «ΙΠΠΟΚΡΑΤΕΙΟ» από τον Σεπτέμβριο του 2021 έως τον Ιανουάριο του 2022. Τα στοιχεία συλλέχθηκαν κατά τον περιοδικό έλεγχο των ασθενών, όπου υποβάλλονταν σε υπερηχογραφικό έλεγχο.

Αποτελέσματα: Από τα 52 άτομα του δείγματος το 65,4% ήταν γυναίκες. Το 43% του δείγματος ήταν ασθενείς με μείζων β-μεσογειακή αναιμία και το 19,2% με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Το 30,8% ανέφερε ότι πάσχει από κάποιο καρδιολογικό πρόβλημα, ενώ το 59,6% από κάποιο άλλο συνοδό νόσημα. Το 19,2% αναφέρει υπέρταση, το 7,7% καρδιακή ανεπάρκεια, πνευμονική υπέρταση το 17,3%, το 5,8% κολπική μαρμαρυγή και ανεπάρκεια βαλβίδων το 61,5%. Οι ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία και ενδιάμεση θαλασσαιμία έχουν μεγαλύτερη τιμή συστολικής πίεσης στην πνευμονική αρτηρία $p=0,021$ ομοίως και στην τιμή της διαμέτρου της δεξιάς κοιλίας $p=0,040$.

Οι ασθενείς με ηλικία 46-67 ετών έχουν μεγαλύτερη διάμετρο μεσοκοιλιακού διαφράγματος $p=0,004$, μεγαλύτερη διάμετρο αριστερού κόλπου $p=0,006$ και μεγαλύτερη διάμετρο αορτικής ρίζας $p=0,001$. Οι ασθενείς επίσης, που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή έχουν μεγαλύτερη διάμετρο αορτικής ρίζας $p=0,037$, μεγαλύτερη συστολική πίεση στην πνευμονική αρτηρία $p=0,047$ και μεγαλύτερη διάμετρο δεξιάς κοιλίας $p=0,009$. Οι ασθενείς με ανεπάρκεια βαλβίδων έχουν μεγαλύτερη διάμετρο αριστερής κοιλίας $p=0,008$ και μεγαλύτερη διάμετρο αριστερού κόλπου $p=0,019$. Οι πάσχοντες με πνευμονική υπέρταση, έχουν μεγαλύτερη διάμετρο αριστερής κοιλίας $p=0,009$, μεγαλύτερη διάμετρο δεξιάς κοιλίας $p=0,021$ και μεγαλύτερη πίεση στην πνευμονική αρτηρία $p=0,006$.

Συμπεράσματα: Στο δείγμα της παρούσας μελέτης δεν κατεγράφησαν χαρακτηριστικά σοβαρής καρδιαγγειακής νόσου όσον αφορά την υπερηχογραφική μελέτη. Η συχνότερη υπερηχογραφική παθολογική καταγραφή ήταν η μικρή ανεπάρκεια της μιτροειδούς βαλβίδας ενώ πνευμονική υπέρταση κατεγράφη σε μικρό ποσοστό των ασθενών.

Λέξεις κλειδιά: Αιμοσφαιρινοπάθειες, Καρδιαγγειακή Νόσος, β-θαλασσαιμία, Δρεπανοκυτταρική αναιμία

HAEMOGLOBINOPATHIES AND CARDIOVASCULAR DISEASES

SUMMARY

Introduction: Cardiovascular problems in patients with beta-thalassemia and sickle cell disease are common and continue to be the leading cause of mortality and morbidity.

Aim: The aim of the present study is to evaluate the ultrasound cardiac changes in patients suffering from haemoglobinopathies

Material and Methods: The sample of the study consisted of 52 patients, with an average age of 45 years, with hemoglobinopathies who were followed up at the Athens General Hospital "IPOKRATEIO" from September 2021 to January 2022. The data were collected during the periodic check-up of the patients, where they underwent ultrasound examination.

Results: Of the 52 subjects in the sample, 65.4% were female. 43% of the sample were patients with major beta-thalassemia and 19.2% with sickle cell anemia. 30.8% reported suffering from a cardiac problem, while 59.6% reported some other concomitant disease. 19.2% reported hypertension, 7.7% heart failure, 17.3% pulmonary hypertension, 5.8% atrial fibrillation and 61.5% valve failure. Patients with beta thalassemia and intermediate thalassemia have higher value of systolic pulmonary artery pressure $p=0.021$ similarly right ventricular diameter $p=0.040$.

Patients aged 46-67 years have a larger interventricular septum diameter $p=0.004$, larger left atrial diameter $p=0.006$ and larger aortic root diameter $p=0.001$. Patients who have also undergone splenectomy have a larger aortic root diameter $p=0.037$, larger pulmonary artery systolic pressure $p=0.047$ and larger right ventricular diameter $p=0.009$. Patients with valve regurgitation have a larger left ventricular diameter $p=0.008$ and larger left atrial diameter $p=0.019$. Patients with pulmonary hypertension, have a larger left ventricular diameter $p=0.009$, larger right ventricular diameter $p=0.021$ and larger pulmonary artery pressure $p=0.006$

Conclusions: No features of severe cardiovascular disease were recorded in the sample of the present study with regard to the ultrasonographic study. The most common ultrasonographic pathological recording was minor mitral valve

regurgitation while pulmonary hypertension was recorded in a small percentage of patients.

Key words: Haemoglobinopathies, Cardiovascular disease, beta-thalassaemia, Sickle cell anaemia

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Farmakis, D., Triposkiadis, F., Lekakis, J. and Parissis, J. Heart failure in haemoglobinopathies: pathophysiology, clinical phenotypes, and management. *Eur J Heart Fail*, 2017, 19: 479-489. <https://doi.org/10.1002/ejhf.708>
2. Hockenberry M., Wilson D. Παιδιατρική Νοσηλευτική, Θεμελιώδεις Γνώσεις για τη Φροντίδα του Παιδιού σε Όλα τα Στάδια της Ανάπτυξης. Επιμέλεια, Κυρίτση Ελένη. Εκδόσεις ΒΗΤΑ, Αθήνα 2011.
3. Hamodraka E, Tsiapras D, Keren A. Beta-thalassemia car-diomyopathy: history, present considerations, and future per-spectives. *Circ Heart Fail*. 2010;3:451-458.2.
4. Viprakasit V, Origa R. Genetic basis, pathophysiology and diagnosis. In: Cappellini MD, Cohen A, Porter J, Taher A,Viprakasit V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia. 3rd ed. Thalassaemia International Federation.2014
5. Aessopos A, Farmakis D, Karagiorga M, Voskaridou E,Loutradi A, Hatziliami A, Joussef J, Rombos J, LoukopoulosD. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicen-ter study. *Blood*. 2001;97:3411-6.
6. Kremastinos DT, Farmakis D. Iron overload cardiomyopathyin clinical practice. *Circulation* 2011;124:2253-63.
7. Aessopos A, Farmakis D, Andreopoulos A, Tsironi M.Assessment and treatment of cardiac iron overload in tha-lassemia. *Hemoglobin*. 2009;33 Suppl 1:S87-92.
8. Aessopos A, Farmakis D, Loukopoulos D. Elastic tissue abnor-malities resembling pseudoxanthoma elasticum in beta thalassemia and the sickling syndromes. *Blood*. 2002;99:30-5.
9. Farmakis D, Aessopos A. Pulmonary hypertension associatedwith hemoglobinopathies: prevalent but overlooked.*Circulation*. 2011;123:1227-32.
10. Betts G., Young K., Wise J., Johnson E., Poe B., Kruse D., Korol O., Johnson J., Wamble M., Desaix P., OpenStax College , Anatomy & Physiology,2013

<http://cnx.org/content/col11496/1.6/>

11. Κούβελας, Η., & Λουκόπουλος, Δ.. Αιματολογία. Αθήνα: Ίδρυμα Ευγενίδου;1984
12. Marengo-Rowe AJ. Structure-function relations of human hemoglobins. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2006 Jul;19(3):239-45. doi: 10.1080/08998280.2006.11928171. PMID: 17252042; PMCID: PMC1484532.
13. Schechter AN. Hemoglobin research and the origins of molecular medicine. Blood. 2008 Nov 15;112(10):3927-38. doi: 10.1182/blood-2008-04-078188. PMID: 18988877; PMCID: PMC2581994. <https://doi.org/10.1182/blood-2008-04-078188>
14. Stamatoyannopoulos G, Navas PA, Li Q, Steinberg MH, Forget BG, Higgs DR, et al. Molecular and Cellular Basis of Hemoglobin Switching. Disorders of Hemoglobin: Genetics, Pathophysiology, and Clinical Management. 2nd ed. Cambridge: Cambridge University Press;2009.p.86-100
15. Loukopoulos, D., Politi, M., Λουκόπουλος, Δ., & Μαριάννα, Π. HEMATOLOGY LESSONS. 2015; 66-84
<https://repository.kallipos.gr/handle/11419/3081>.
16. Modell B, Darlison M. Global epidemiology of haemoglobin disorders and derived service indicators. Bull World Health Organ. 2008 Jun;86(6):480-7. doi: 10.2471/blt.06.036673. PMID: 18568278; PMCID: PMC2647473.
17. Κουτελέκος Ι. & Χαλιάσος Ν. Περιεγχειρητική Νοσηλευτική. Μεσογειακή Αναιμία 2013; 101-112
18. Ελευθερίου, Α. Θαλασσαιμία: Μαθαίνω για τη θαλασσαιμία. 2007, <http://www.ewsite.se/thalassaemia.org.cy>.
19. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. Orphanet J Rare Dis. 2010 May 21;5:11. doi: 10.1186/1750-1172-5-11. PMID: 20492708; PMCID: PMC2893117.
20. Μπουραντάς, Κ. Μαθήματα αιματολογίας1996 ;101-107
21. El Rassi F, Cappellini MD, Inati A, Taher A. Beta-thalassemia intermedia: an overview. Pediatr Ann. 2008 May;37(5):322-8. doi: 10.3928/00904481-20080501-06. PMID: 18543543.
22. Camaschella C, Cappellini MD. Thalassaemia intermedia. Haematologica. 1995 Jan-Feb;80(1):58-68. PMID: 7758995.

23. Taher AT, Musallam KM, Cappellini MD, Weatherall DJ. Optimal management of β thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2011 Mar;152(5):512-23. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08486.x. Epub 2011 Jan 20. PMID: 21250971.
24. Aessopos A, Kati M, Farmakis D. Heart disease in thalassaemia intermedia: a review of the underlying pathophysiology. *Haematologica*. 2007 May;92(5):658-65. doi: 10.3324/haematol.10915. PMID: 17488690.
25. Taher AT, Musallam KM, Karimi M, El-Beshlawy A, Belhoul K, Daar S, Saned MS, El-Chafic AH, Fasulo MR, Cappellini MD. Overview on practices in thalassaemia intermedia management aiming for lowering complication rates across a region of endemicity: the OPTIMAL CARE study. *Blood*. 2010 Mar 11;115(10):1886-92. doi: 10.1182/blood-2009-09-243154. Epub 2009 Dec 23. PMID: 20032507.
26. Ladis V, Berdousi H, Gotsis E, Kattamis A. Deferasirox administration for the treatment of non-transfusional iron overload in patients with thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2010 Dec;151(5):504-8. doi: 10.1111/j.1365-2141.2010.08346.x. Epub 2010 Oct 18. Erratum in: *Br J Haematol*. 2011 Jan;152(1):124. PMID: 20950401.
27. Borgna-Pignatti C. Modern treatment of thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 2007 Aug;138(3):291-304. doi: 10.1111/j.1365-2141.2007.06654.x. Epub 2007 Jun 12. PMID: 17565568.
28. Bird GW. The haemoglobinopathies. *Br Med J*. 1972 Feb 5;1(5796):363-8. doi: 10.1136/bmj.1.5796.363. PMID: 4550414; PMCID: PMC1787286.
29. Weatherall DJ. The thalassaemias. *BMJ*. 1997 Jun 7;314(7095):1675-8. doi: 10.1136/bmj.314.7095.1675. PMID: 9193293; PMCID: PMC2126866.
30. Zivot A, Lipton JM, Narla A, Blanc L. Erythropoiesis: insights into pathophysiology and treatments in 2017. *Mol Med*. 2018 Mar 23;24(1):11. doi: 10.1186/s10020-018-0011-z. PMID: 30134792; PMCID: PMC6016880.
31. Meletis J. Σίδηρος και ερυθροποίηση, 2004, <https://www.researchgate.net/publication/215577771>
32. Παπαδάκη, Ε., Ποντίκογλου, Χ. Αναιμία, *The journal of the Hellenic society of Hematology*, 2013; 4(1), 90-99
33. Ribeil JA, Arlet JB, Dussiot M, Moura IC, Courtois G, Hermine O. Ineffective erythropoiesis in β -thalassaemia. *ScientificWorldJournal*. 2013 Mar

- 28;2013:394295. doi: 10.1155/2013/394295. PMID: 23606813; PMCID: PMC3628659.
34. Dzierzak E, Philipsen S. Erythropoiesis: development and differentiation. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 Apr 1;3(4):a011601. doi: 10.1101/cshperspect.a011601. PMID: 23545573; PMCID: PMC3684002.
 35. Cianetti L, Gabbianelli M, Sposi NM. Ferroportin and erythroid cells: an update. *Adv Hematol.* 2010;2010:404173. doi: 10.1155/2010/404173. Epub 2010 Aug 11. PMID: 20827391; PMCID: PMC2935194.
 36. Kakavas KV, Noulas A, Chalkias C, Hadjichristodoulou C, Georgiou I, Georgatsou E, Bonanou S. Identification of the four most common beta-globin gene mutations in Greek beta-thalassemic patients and carriers by PCR-SSCP: advantages and limitations of the method. *J Clin Lab Anal.* 2006;20(1):1-7. doi: 10.1002/jcla.20091. PMID: 16470532; PMCID: PMC6807422.
 37. Naja, R., Kaspar, H., Shbaklo, H., Chakar, N., Makhoul, N., & Zalloua, P. Accurate and rapid prenatal diagnosis of the most frequent East Mediterranean -thalassemia mutations *Am J Hematol* ;2004 :220-4. doi: 10.1002/ajh.20013. PMID: 15054814.
 38. Thein SL. The molecular basis of β -thalassemia. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2013 May 1;3(5):a011700. doi: 10.1101/cshperspect.a011700. PMID: 23637309; PMCID: PMC3633182.
 39. Tari, K., Valizadeh Ardalan, P., Abbaszadehdibavar, M., Atashi, A., Jalili, A., Gheidishahran, M. Thalassemia an update: molecular basis, clinical features and treatment. *International Journal of Biomedicine and Public Health*, 2018; 1(1): 48-58. doi: 10.22631/ijbmph.2018.56102
 40. Aydinok Y. Thalassemia. *Hematology.* 2012 Apr;17 Suppl 1:S28-31. doi: 10.1179/102453312X13336169155295. PMID: 22507773.
 41. Cappellini M, Viprakasit V, & Ali T An overview of current treatment strategies for β -thalassemia, *Expert Opinion on Orphan Drugs*, 2014;2:7, 665-679, DOI: 10.1517/21678707.2014.918503
 42. Makis A, Hatzimichael E, Papassotiriou I, Voskaridou E. 2017 Clinical trials update in new treatments of β -thalassemia. *Am J Hematol.* 2016 Nov;91(11):1135-1145. doi: 10.1002/ajh.24530. PMID: 27502996

43. Rivella S. Iron metabolism under conditions of ineffective erythropoiesis in β -thalassemia. *Blood*. 2019 Jan 3;133(1):51-58. doi: 10.1182/blood-2018-07-815928. Epub 2018 Nov 6. PMID: 30401707; PMCID: PMC6318430.
44. Cao A, Galanello R. Beta-thalassemia. *Genet Med*. 2010 Feb;12(2):61-76. doi: 10.1097/GIM.0b013e3181cd68ed. PMID: 20098328.
45. Taher AT, Saliba AN. Iron overload in thalassemia: different organs at different rates. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2017 Dec 8;2017(1):265-271. doi: 10.1182/asheducation-2017.1.265. PMID: 29222265; PMCID: PMC6142532.
46. Cappellini MD, Cohen A, Eleftheriou A, Piga A, Porter J, Taher A. Guidelines for the Clinical Management of Thalassaemia [Internet]. 2nd Revised ed. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2008. PMID: 24308075.
47. Capellini, M., Cohen, A., Porter, J., & Viprakasit, V. Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia, 3rd Edition 2014; <https://thalassaemia.org.cy/publications/tif-publications/guidelines-for-the-management-of-transfusion-dependent-thalassaemia-3rd-edition-2014/>.
48. Higgs DR, Engel JD, Stamatoyannopoulos G. Thalassaemia. *Lancet*. 2012 Jan 28;379(9813):373-83. doi: 10.1016/S0140-6736(11)60283-3. Epub 2011 Sep 9. PMID: 21908035.
49. Gratwohl A, Baldomero H, Aljurf M, Pasquini MC, Bouzas LF, Yoshimi A, Szer J, Lipton J, Schwendener A, Gratwohl M, Frauendorfer K, Niederwieser D, Horowitz M, Kadera Y; Worldwide Network of Blood and Marrow Transplantation. Hematopoietic stem cell transplantation: a global perspective. *JAMA*. 2010 Apr 28;303(16):1617-24. doi: 10.1001/jama.2010.491. PMID: 20424252; PMCID: PMC3219875.
50. Hatzimichael E, Tuthill M. Hematopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells Cloning*. 2010 Aug 26;3:105-17. doi: 10.2147/SCCAA.S6815. PMID: 24198516; PMCID: PMC3781735.
51. Καρπόνη, Γ., & Γιαννάκη, Ε. Γονιδιακή θεραπεία για τη θαλασσαιμία. *Haema* 2016; 7(1): 81-91.
52. Herrick JB. Peculiar elongated and sickle-shaped red blood corpuscles in a case of severe anemia. 1910. *Yale J Biol Med*. 2001 May-Jun;74(3):179-84. PMID: 11501714; PMCID: PMC2588723.

53. Emmel Ve A study of the erythrocytes in case of severe anemia with elongated and sickle shaped red blood corpuscles *Arch Intern Med (Chic)*. 1917;XX(4):586–NP. doi:10.1001/archinte.1917.00090040108005
54. Hahn Ev, Gillespie Eb. Sickle cell anemia : report of case greatly improved by splenectomy.Experimental study of sickle cell formation. *Arch Intern Med (Chic)*. 1927;39(2):233–254. doi:10.1001/archinte.1927.00130020072006
55. PAULING L, ITANO HA, et al. Sickle cell anemia a molecular disease. *Science*. 1949 Nov 25;110(2865):543-8. doi: 10.1126/science.110.2865.543. PMID: 15395398.
56. Ingram Vm. Gene mutations in human haemoglobin: the chemical difference between normal and sickle cell haemoglobin. *Nature*. 1957 Aug 17;180(4581):326-8. doi: 10.1038/180326a0. PMID: 13464827
57. Luzzatto, L. Sickle cell anaemia and malaria. *Mediterranean Journal Of Hematology And Infectious Diseases*,2012; 4(1), e2012065. <https://doi.org/10.4084/mjhid.2012.065>
58. Piel FB, Patil AP, Howes RE, Nyangiri OA, Gething PW, Williams TN, Weatherall DJ, Hay SI. Global distribution of the sickle cell gene and geographical confirmation of the malaria hypothesis. *Nat Commun*. 2010 Nov 2;1:104. doi: 10.1038/ncomms1104. PMID: 21045822; PMCID: PMC3060623.
59. Bunn HF. Pathogenesis and treatment of sickle cell disease. *N Engl J Med*. 1997 Sep 11;337(11):762-9. doi: 10.1056/NEJM199709113371107. PMID: 9287233.
60. Serjeant GR. Sickle-cell disease. *Lancet*. 1997 Sep 6;350(9079):725-30. doi: 10.1016/S0140-6736(97)07330-3. PMID: 9291916.
61. Φυσιολογικά και Μη φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια στην Δρεπανοκυτταρική Αναιμία Ερυθροκύτταρα Εικόνα από το site :<http://www.syppadremia.gr>
62. Bender MA. Sickle Cell Disease. 2003 Sep 15 [Updated 2021 Jan 28]. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, et al., editors. *Gene Reviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2022.
63. Serjeant GR, Ceulaer CD, Lethbridge R, Morris J, Singhal A, Thomas PW. The painful crisis of homozygous sickle cell disease: clinical features. *Br J Haematol*. 1994 Jul;87(3):586-91. doi: 10.1111/j.1365-2141.1994.tb08317.x. PMID: 7993801.

64. Φερτάκης, A medical spectrum .Οι κρίσεις της Δρεπανοκυτταρικής αναιμίας 2005; 26-32.
65. Owusu-Ofori S, Remington T. Splenectomy versus conservative management for acute sequestration crises in people with sickle cell disease. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Sep 7;(9):CD003425. doi: 10.1002/14651858.CD003425.pub3. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2017 Nov 07;11:CD003425. PMID: 26344060.
66. Bick RL. Book Reviews : Sickle Cell Disease: Basic Principles in Clinical Practice. S. H. Embury, R. P. Hebbel, N. Mohandas, and M. H. Steinberg (eds.). Raven Press, New York, NY, 1994, 902 pp., \$145. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis.* 1995;1(1):85-85. doi:[10.1177/107602969500100115](https://doi.org/10.1177/107602969500100115)
67. Vichinsky EP, Neumayr LD, Earles AN, Williams R, Lennette ET, Dean D, Nickerson B, Orringer E, McKie V, Bellevue R, Daeschner C, Mancini EA. Causes and outcomes of the acute chest syndrome in sickle cell disease. National Acute Chest Syndrome Study Group. *N Engl J Med.* 2000 Jun 22;342(25):1855-65. doi: 10.1056/NEJM200006223422502. Erratum in: *N Engl J Med* 2000 Sep 14;343(11):824. PMID: 10861320.
68. Johnson CS. The acute chest syndrome. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005 Oct;19(5):857-79, vi-vii. doi: 10.1016/j.hoc.2005.08.001. PMID: 16214648.
69. Platt OS. Prevention and management of stroke in sickle cell anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2006:54-7. doi: 10.1182/asheducation-2006.1.54. PMID: 17124040.
70. Rogers ZR. Priapism in sickle cell disease. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005 Oct;19(5):917-28, viii. doi: 10.1016/j.hoc.2005.08.003. PMID: 16214652.
71. Emerson GG, Luty GA. Effects of sickle cell disease on the eye: clinical features and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am.* 2005 Oct;19(5):957-73, ix. doi: 10.1016/j.hoc.2005.07.005. PMID: 16214655.
72. Dennis, V. Book Review Oxford Textbook of Clinical Nephrology Edited by Stewart Cameron, Alex M. Davison, Jean-Pierre Grunfeld, David Kerr, and Eberhard Ritz. 2348 pp. in three volumes, illustrated. New York, Oxford University Press, 1992. 295. 0-19-262093-2. *New England Journal Of*

Medicine, 1993;328(16),1205-1205.

<https://doi.org/10.1056/nejm199304223281621>

73. Minniti CP, Eckman J, Sebastiani P, Steinberg MH, Ballas SK. Leg ulcers in sickle cell disease. *Am J Hematol.* 2010 Oct;85(10):831-3. doi: 10.1002/ajh.21838. PMID: 20872960; PMCID: PMC2953786.
74. Raghupathy, R., Manwani, D., & Little, J Iron Overload in Sickle Cell Disease. *AdvancesInHematology*, 2010;1-9.
<https://doi.org/10.1155/2010/272940>
75. Rabb, L.M., Grandison, Y., Mason, K., Hayes, R.J., Serjeant, B. and Serjeant, G.R. A trial of folate supplementation in children with homozygous sickle cell disease. *British Journal of Haematology*, 1983, 54: 589-594. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2141.1983.tb02138.x>
76. Lee A, Thomas P, Cupidore L, Serjeant B, Serjeant G. Improved survival in homozygous sickle cell disease: lessons from a cohort study. *BMJ.* 1995 Dec 16;311(7020):1600-2. doi: 10.1136/bmj.311.7020.1600. PMID: 8555802; PMCID: PMC2551498.
77. Benjamin LJ, Swinson GI, Nagel RL. Sickle cell anemia day hospital: an approach for the management of uncomplicated painful crises. *Blood.* 2000 Feb 15;95(4):1130-6. PMID: 10666181.
78. Rees DC, Olujuhunbe AD, Parker NE, Stephens AD, Telfer P, Wright J; British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force by the Sickle Cell Working Party. Guidelines for the management of the acute painful crisis in sickle cell disease. *Br J Haematol.* 2003 Mar;120(5):744-52. doi: 10.1046/j.1365-2141.2003.04193.x. PMID: 12614204.
79. Ferster A, Tahriiri P, Vermylen C, Sturbois G, Corazza F, Fondu P, Devalck C, Dresse MF, Feremans W, Hunninck K, Toppet M, Philippet P, Van Geet C, Sariban E. Five years of experience with hydroxyurea in children and young adults with sickle cell disease. *Blood.* 2001 Jun 1;97(11):3628-32. doi: 10.1182/blood.v97.11.3628. PMID: 11369660.
80. Steinberg MH, McCarthy WF, Castro O, Ballas SK, Armstrong FD, Smith W, Ataga K, Swerdlow P, Kutlar A, DeCastro L, Waclawiw MA; Investigators of the Multicenter Study of Hydroxyurea in Sickle Cell Anemia and MSH Patients' Follow-Up. The risks and benefits of long-term use of hydroxyurea in sickle cell

- anemia: A 17.5 year follow-up. *Am J Hematol*. 2010 Jun;85(6):403-8. doi: 10.1002/ajh.21699. PMID: 20513116; PMCID: PMC2879711.
81. Steinberg MH, Barton F, Castro O, Pegelow CH, Ballas SK, Kutlar A, Orringer E, Bellevue R, Olivieri N, Eckman J, Varma M, Ramirez G, Adler B, Smith W, Carlos T, Ataga K, DeCastro L, Bigelow C, Sauntharajah Y, Telfer M, Vichinsky E, Claster S, Shurin S, Bridges K, Waclawiw M, Bonds D, Terrin M. Effect of hydroxyurea on mortality and morbidity in adult sickle cell anemia: risks and benefits up to 9 years of treatment. *JAMA*. 2003 Apr 2;289(13):1645-51. doi: 10.1001/jama.289.13.1645. Erratum in: *JAMA*. 2003 Aug 13;290(6):756. PMID: 12672732.
 82. Vichinsky E. New therapies in sickle cell disease. *Lancet*. 2002 Aug 24;360(9333):629-31. doi: 10.1016/S0140-6736(02)09776-3. PMID: 12241949.
 83. Goodman MA, Malik P. The potential of gene therapy approaches for the treatment of hemoglobinopathies: achievements and challenges. *Ther Adv Hematol*. 2016 Oct;7(5):302-315. doi: 10.1177/2040620716653729. Epub 2016 Jun 25. PMID: 27695619; PMCID: PMC5026290.
 84. Gupta D, Bhattacharjee O, Mandal D, Sen MK, Dey D, Dasgupta A, Kazi TA, Gupta R, Sinharoy S, Acharya K, Chattopadhyay D, Ravichandiran V, Roy S, Ghosh D. CRISPR-Cas9 system: A new-fangled dawn in gene editing. *Life Sci*. 2019 Sep 1;232:116636. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116636. Epub 2019 Jul 8. PMID: 31295471.
 85. Χαλεβελάκης ΓΕ. Δρεπανοκυτταρική Νόσος: Αιμοσφαιρινοπάθειες, εκδόσεις Χ. Χαλεβελάκη, Αθήνα. 1991(4): 55-73.
 86. Zurlo MG, De Stefano P, Borgna-Pignatti C, Di Palma A, Piga A, Melevendi C, Di Gregorio F, Burattini MG, Terzoli S. Survival and causes of death in thalassaemia major. *Lancet*. 1989 Jul 1;2(8653):27-30. doi: 10.1016/s0140-6736(89)90264-x. PMID: 2567801.
 87. Kremastinos DT, Farmakis D, Aessopos A, Hahalis G, Hamodraka E, Tsiapras D, Keren A. Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives. *Circ Heart Fail*. 2010 May;3(3):451-8. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.109.913863. PMID: 20484195.

88. Wood JC, Enriquez C, Ghugre N, Otto-Duessel M, Aguilar M, Nelson MD, Moats R, Coates TD. Physiology and pathophysiology of iron cardiomyopathy in thalassemia. *Ann N Y Acad Sci.* 2005;1054:386-95. doi: 10.1196/annals.1345.047. PMID: 16339687; PMCID: PMC2892916.
89. Gujja P, Rosing DR, Tripodi DJ, Shizukuda Y. Iron overload cardiomyopathy: better understanding of an increasing disorder. *J Am Coll Cardiol.* 2010 Sep 21;56(13):1001-12. doi: 10.1016/j.jacc.2010.03.083. PMID: 20846597; PMCID: PMC2947953.
90. Wood JC. Cardiac iron across different transfusion-dependent diseases. *Blood Rev.* 2008 Dec;22 Suppl 2(Suppl 2):S14-21. doi: 10.1016/S0268-960X(08)70004-3. PMID: 19059052; PMCID: PMC2896332.
91. Rees DC, Williams TN, Gladwin MT. Sickle-cell disease. *Lancet.* 2010;376(9757):2018-31 doi: 10.1016/S0140-6736(10)61029
92. Aessopos A, Farmakis D, Tsironi M, Diamanti-Kandarakis E, Matzourani M, Fragodimiri C, Hatziliami A, Karagiorga M. Endothelial function and arterial stiffness in sickle-thalassemia patients. *Atherosclerosis.* 2007 Apr;191(2):427-32. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2006.04.015. Epub 2006 May 18. PMID: 16712855.
93. Aessopos A, Samarkos M, Voskaridou E, Papaioannou D, Tsironi M, Kavouklis E, Vaiopoulos G, Stamatelos G, Loukopoulos D. Arterial calcifications in beta-thalassemia. *Angiology.* 1998 Feb;49(2):137-43. doi: 10.1177/000331979804900206. PMID: 9482513.
94. Fabbri E, Forni GL, Guerrini G, Borgna-Pignatti C. Pseudoxanthoma-elasticum-like syndrome and thalassemia: an update. *Dermatol Online J.* 2009 Jul 15;15(7):7. PMID: 19903435.
95. Atichartakarn V, Likittanasombat K, Chuncharunee S, Chandanamattha P, Worapongpaiboon S, Angchaisuksiri P, Aryurachai K. Pulmonary arterial hypertension in previously splenectomized patients with beta-thalassemic disorders. *Int J Hematol.* 2003 Aug;78(2):139-45. doi: 10.1007/BF02983382. PMID: 12953808.

96. Wood JC, Claster S, Carson S, Menteer JD, Hofstra T, Khanna R, Coates T. Vitamin D deficiency, cardiac iron and cardiac function in thalassaemia major. *Br J Haematol.* 2008 Jun;141(6):891-4. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07135.x. Epub 2008 Mar 26. PMID: 18371108; PMCID: PMC2892922.
97. Claster S, Wood JC, Noetzli L, Carson SM, Hofstra TC, Khanna R, Coates TD. Nutritional deficiencies in iron overloaded patients with hemoglobinopathies. *Am J Hematol.* 2009 Jun;84(6):344-8. doi: 10.1002/ajh.21416. PMID: 19415722; PMCID: PMC2887656.
98. El-Beshlawy A, Ragab L, Fattah AA, Ibrahim IY, Hamdy M, Makhlof A, Aoun E, Hoffbrand V, Taher A. Improvement of cardiac function in thalassemia major treated with L-carnitine. *Acta Haematol.* 2004;111(3):143-8. doi: 10.1159/000076522. PMID: 15034235.
99. Kremastinos DT, Tsetsos GA, Tsiapras DP, Karavolias GK, Ladis VA, Kattamis CA. Heart failure in beta thalassemia: a 5-year follow-up study. *Am J Med.* 2001 Oct 1;111(5):349-54. doi: 10.1016/s0002-9343(01)00879-8. PMID: 11583636.
100. Aessopos A, Samarcos M, Hadjinikolaou P, Vaiopoulos G, Skoumas V, Kolainis I, Loukopoulos D. Myocardial infarction with normal coronary arteries in S/beta thalassaemia patients. *Eur Heart J.* 1996 Feb;17(2):317-8. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014851. PMID: 8732388.
101. Kremastinos DT, Tiniakos G, Theodorakis GN, Katritsis DG, Toutouzas PK. Myocarditis in beta-thalassemia major. A cause of heart failure. *Circulation.* 1995 Jan 1;91(1):66-71. doi: 10.1161/01.cir.91.1.66. PMID: 7805220.
102. Lippman SM, Ginzton LE, Thigpen T, Tanaka KR, Laks MM. Mitral valve prolapse in sickle cell disease. Presumptive evidence for a linked connective tissue disorder. *Arch Intern Med.* 1985 Mar;145(3):435-8. PMID: 3977511.
103. Aessopos A, Farmakis D, Hatziliami A, Fragodimitri C, Karabatsos F, Joussef J, Mitilineou E, Diamanti-Kandaraki E, Meletis J, Karagiorga M. Cardiac status in well-treated patients with thalassemia major. *Eur J Haematol.* 2004 Nov;73(5):359-66. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00304.x. PMID: 15458515.
104. Tsironi M, Deftereos S, Andriopoulos P, Farmakis D, Meletis J, Aessopos A. Reversal of heart failure in thalassemia major by combined chelation therapy:

- a case report. *Eur J Haematol.* 2005 Jan;74(1):84-5. doi: 10.1111/j.1600-0609.2004.00335.x. PMID: 15613114.
105. Φαρμάκης Δ. , Τριποκιάδης Φ., Λεκάκης Ι., Πάρις Ι. Καρδιακή ανεπάρκεια σε αιμοσφαιρινοπάθειες: Παθοφυσιολογία, Κλινικοί φαινότυποι και διαχείριση, *Ευρωπαϊκό Περιοδικό Καρδιακής Ανεπάρκειας* 2017; 479-489
106. Aessopos A, Stamatelos G, Skoumas V, Vassilopoulos G, Mantzourani M, Loukopoulos D. Pulmonary hypertension and right heart failure in patients with beta-thalassemia intermedia. *Chest.* 1995 Jan;107(1):50-3. doi: 10.1378/chest.107.1.50. PMID: 7813310.
107. Koohi F, Kazemi T, Miri-Moghaddam E. Cardiac complications and iron overload in beta thalassemia major patients-a systematic review and meta-analysis. *Ann Hematol.* 2019 Jun;98(6):1323-1331. doi: 10.1007/s00277-019-03618-w. Epub 2019 Feb 7. PMID: 30729283.
108. Anderson LJ, Holden S, Davis B, Prescott E, Charrier CC, Bunce NH, Firmin DN, Wonke B, Porter J, Walker JM, Pennell DJ. Cardiovascular T2-star (T2*) magnetic resonance for the early diagnosis of myocardial iron overload. *Eur Heart J.* 2001 Dec;22(23):2171-9. doi: 10.1053/euhj.2001.2822. PMID: 11913479.
109. Hammoudi N, Charbonnier M, Levy P, Djebbar M, Stankovic Stojanovic K, Ederhy S, Girot R, Cohen A, Isnard R, Lionnet F. Left atrial volume is not an index of left ventricular diastolic dysfunction in patients with sickle cell anaemia. *Arch Cardiovasc Dis.* 2015 Mar;108(3):156-62. doi: 10.1016/j.acvd.2014.09.010. Epub 2015 Feb 7. PMID: 25662698.
110. Aessopos A, Farmakis D, Deftereos S, Tsironi M, Tassiopoulos S, Moysakis I, Karagiorga M. Thalassemia heart disease: a comparative evaluation of thalassemia major and thalassemia intermedia. *Chest.* 2005 May;127(5):1523-30. doi: 10.1378/chest.127.5.1523. PMID: 15888823.