

ΒΙΒΛΙΟΘΗΚΗ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟΥ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ



026000199795



A

AA
610
KPA
2009

257

ΑΛΕΞΑΝΔΡΟΥ ΚΑΙ ΠΑΡΕΛΛΗΛΗ





**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ
ΤΟΜΕΑΣ ΥΓΕΙΑΣ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ
ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ**

Διευθύντρια: Στυλιανή Ανδρονίκου, Καθηγήτρια Νεογνολογίας

**ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΤΙΝΗΣ ΣΤΟΝ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟ
ΤΟΥ ΦΩΣΦΟΡΟΥ ΤΩΝ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ ΤΟΥΣ
12 ΠΡΩΤΟΥΣ ΜΗΝΕΣ ΤΗΣ ΖΩΗΣ**

**ΝΙΚΟΛΑΟΣ ΚΡΑΛΛΗΣ
ΠΑΙΔΙΑΤΡΟΣ-ΝΕΟΓΝΟΛΟΓΟΣ**

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2004



Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από την Ιατρική Σχολή του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν. 5343/32 άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος)



Ημερομηνία αιτήσεως: 2-2-1995

Ημερομηνία ορισμού τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 273^ο/14-2-1995

Μέλη τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων:

Λαπατσάνης Π. Καθηγητής Παιδιατρικής

Μέλη:

Ανδρονίκου Στυλιανή, Επικ. Καθηγήτρια Νεογνολογίας

Μπουραντάς Κων/νος, Επικ. Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 2/3/1995

Ημερομηνία καταθέσεως της διδακτορικής διατριβής: 16-3-2004

Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Επαμεινώνδας Τσιάνος, Καθηγητής Παθολογίας

Μέλη Επταμελούς εξεταστικής επιτροπής:

1. Λαπατσάνη Πέτρο, Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής, επιβλέποντα
2. Ανδρονίκου Στυλιανή, Καθηγήτρια Νεογνολογίας, μέλος
3. Μπουραντά Κων/νο, Καθηγητής Παθολογίας-Αιματολογίας, μέλος
4. Σιαμοπούλου-Μαυρίδου Αντιγόνη, Καθηγήτρια Παιδιατρικής, μέλος
5. Γεωργίου Ιωάννη, Αναπληρωτή Καθηγητή Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας, μέλος
6. Χάλλα Άννα, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής, μέλος
7. Χαλιάσο Νικόλαο, Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής, μέλος

Βαθμός διατριβής: Άριστα

Η Γραμματέας

Ε. Ζαβερδινού-Τσαγγαλά



Στους Δασκάλους μου

**Στην οικογένειά μου
Στους γονείς μου**



ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η ανάπτυξη των Μονάδων Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) στο τέλος της δεκαετίας του 1960 και η συνεχής πρόοδος αυτών, βοήθησε στο να επιβιώνουν όλο και μικρότερης ηλικίας κύησης πρόωρα νεογνά. Ένα συχνό πρόβλημα σε αυτή την κατηγορία των νεογνών κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους είναι η αναιμία. Για την αντιμετώπισή της έχουν αυξηθεί θεαματικά οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων στις MENN. Μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων χρειάζονται το 70-80% των προώρων με βάρος γέννησης μικρότερο από 1500 γραμμάρια^{1,2,3}.

Δύο μορφές αναιμίας παρατηρούνται στα πρόωρα νεογνά: (α) μια πρώιμη, που θεωρείται ιατρογενής, οφείλεται κατά κύριο λόγο στις αιμοληψίες που είναι απαραίτητες για τον έλεγχο και σταθεροποίηση της κατάστασής τους κατά τη νοσηλεία τους και εμφανίζεται τις δύο πρώτες εβδομάδες ζωής⁴ και (β) μιας αναιμίας όψιμης έναρξης, που παρατηρείται μετά την 3^η εβδομάδα ζωής. Αυτή χαρακτηρίζεται από χαμηλό αριθμό δικτυοερυθροκυττάρων, υποπλασία του μυελού και επίπεδα ερυθροποιητίνης χαμηλά για τον βαθμό αναιμίας. Η κατάσταση αυτή ονομάζεται «αναιμία της προωρότητας»^{5,6}. Στη πραγματικότητα η αναιμία της νεογνικής ηλικίας στα πρόωρα νεογνά οφείλεται στον συνδυασμό των παραπάνω δύο καταστάσεων.

Ο κύριος τρόπος αντιμετώπισης της αναιμίας της προωρότητας ήταν μέχρι προ- ολίγων ετών οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Παρ' ότι οι μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων θεωρούνται σήμερα ασφαλείς, μειώνοντας όμως τον αριθμό των μεταγγίσεων μειώνεται και ο κίνδυνος για μετάδοση κυτταρομεγαλοϊού, ηπατιτίδων και του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας. Επί πλέον, τα τελευταία χρόνια ο αυξημένος αριθμός μεταγγίσεων λόγω του αυξημένου φορτίου σιδήρου που μεραφέρεται στο νεογνό, έχει συνδυασθεί με αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση αμφιβληστροειδοπάθειας της προωρότητας^{7,8} και χρόνιας πνευμονικής νόσου^{9,10}.

Ως εκ τούτου, οποιοδήποτε εναλλακτικό θεραπευτικό μέσο που θα μπορούσε να αυξήσει την ενδογενή παραγωγή ερυθροκυττάρων στο νεογνό, θα ήταν ευπρόσδεκτο. Ένα από τα μέσα αυτά που τα τελευταία χρόνια δοκιμάστηκε ήταν η ερυθροποιητίνη (ΕΠΟ). Ο Miyake και συν απομόνωσαν το 1977 την ερυθροποιητίνη στα ούρα ανθρώπων που έπασχαν από απλαστική αναιμία¹¹. Οι Jacobs και συν¹²



και Lin F-K και συν¹³ προσδιόρισαν το 1985 την σύσταση της ερυθροποιητίνης και επιτεύχθηκε έτσι η παραγωγή ανασυνδυασμένης ανθρώπινης ερυθροποιητίνης.

Στην προσπάθεια να περιορισθούν οι μεταγγίσεις στα πρόωρα νεογνά με την χορήγηση ανασυνδυασμένης ΕΠΟ υποδορίως σ' αυτά, έχουν γίνει πάρα πολλές μελέτες για να αξιολογηθεί η δράσης της^{14,15,16,17,18, 19,20,21,22}. Δεν υπήρξε ομοιομορφία στο σχεδιασμό αυτών των μελετών. Τις μελέτες αυτές τις διακρίνουμε ανάλογα με τον χρόνο έναρξης της χορήγησης της ΕΠΟ, σε μελέτες πρώιμης χορήγησης ΕΠΟ^{17,15,21} με έναρξη χορήγησης της ΕΠΟ από την 2^η ως την 4^η ημέρα ζωής και σε μελέτες όψιμης χορήγησης με έναρξη χορήγησης της ΕΠΟ από την 3^η ως την 4^η εβδομάδα^{14,18,20,22}. Οι δόσεις της ΕΠΟ που χρησιμοποιήθηκαν ποικίλλουν στις διάφορες μελέτες. Έχουν χρησιμοποιηθεί δόσεις από 300 U/KBΣ/εβδομάδα²³ μέχρι 1500 U/KBΣ/εβδομάδα²¹.

Σε όλες τις παραπάνω μελέτες διαπιστώθηκε διέγερση της ερυθροποίησης στα πρόωρα νεογνά με αύξηση του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων. Παρά την αύξηση της ερυθροποίησης οι μελέτες δεν συμφωνούν μεταξύ τους στο αν η χορήγηση ΕΠΟ μειώνει και τις ανάγκες για μετάγγιση. Η έλλειψη στις μελέτες αυτές σταθερών κριτηρίων προσδιορισμού της ανάγκης για μετάγγιση οδήγησαν στην μεταξύ τους ασυμφωνία. Προκειμένου να γίνουν οι μελέτες συγκρίσιμες προτάθηκαν αρχικά από τον Strauss και συν²⁴ και αμέσως μετά από τον Shannon και συν¹⁴ αυστηρότερα κριτήρια μετάγγισης των νεογνών. Τα κριτήρια αυτά δεν έτυχαν όμως καθολικής αποδοχής με αποτέλεσμα να μην είναι συγκρίσιμες μεταξύ τους οι πολλές υπάρχουσες μελέτες.

Στο ερευνητικό αυτό πλαίσιο σχεδιάστηκε η παρούσα μελέτη για να απαντήσει σε τρία ερωτήματα: (α) αν η χορήγηση ΕΠΟ από την 3^η ημέρα ζωής σε πρόωρα νεογνά μειώνει ή όχι τις ανάγκες για μετάγγιση, εφαρμόζοντας τα κριτήρια μετάγγισης που προτάθηκαν από τον Shannon, (β) αν τα παραγόμενα με την χορήγηση της ΕΠΟ ερυθροκύτταρα είναι λειτουργικά ως προς την παράδοση οξυγόνου στους ιστούς προσδιορίζοντας τον μεταβολισμό του φωσφόρου των ερυθροκυττάρων και (γ) να εκτιμηθεί η δράση της ΕΠΟ σε νεογνά τα οποία κατά την διάρκεια χορήγησής της ελάμβαναν ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ).

Τα ευρήματα που θα προκύψουν από την μελέτη αυτή μπορούν να συμβάλλουν στην συγκριτική εκτίμηση της δράσης της ανασυνδυασμένης ΕΠΟ στα πρόωρα νεογνά, και επί πλέον να καταδείξουν για πρώτη φορά στη βιβλιογραφία την



λειτουργικότητα ή μη των παρογομένων ερυθροκυττάρων ως προς την παράδοση οξυγόνου στους ιστούς.

Η διατριβή αυτή εκπονήθηκε στη ΜΕΝΝ του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, σε συνεργασία με το Εργαστήριο Μεταβολισμού και Μετάλλων του Τομέα Υγείας του Παιδιού. Η συγκέντρωση του υλικού της υπό εκπόνηση διδακτορικής διατριβής έγινε κατά την χρονική περίοδο από την 1^η Ιανουαρίου του 1995 ως και την 31^η Δεκεμβρίου 1996.

Στην τριμελή συμβουλευτική επιτροπή συμμετείχαν: ο Ομότιμος Καθηγητής Παιδιατρικής κος Πέτρος Λαπατσάνης (Επιβλέπων), η Καθηγήτρια Νεογνολογίας κα Στυλιανή Ανδρονίκου (μέλος) και ο καθηγητής Αιματολογίας-Παθολογίας κος Κωνσταντίνος Μπουραντάς (μέλος).

Μέρος της διατριβής έχει δημοσιευθεί με την μορφή επιστημονικής εργασίας στο περιοδικό Eur J Haematol το 1999. Αναφορές στην παραπάνω δημοσίευση έχουν γίνει από τους παρακάτω ερευνητές.

1) Salvado A, Ramolfo P, Escobar M, Nunez A, Aguayo I, Standen J, Sanchez L, Cabello A. Early erythropoietin use for the prevention of anemia in infant premature Rev Med Chil 2000;128:1313-1317.

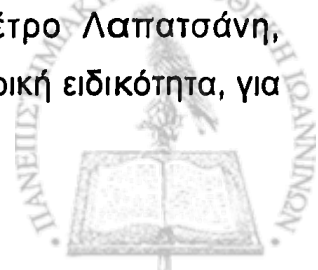
2) Kling PJ, Winzerling JJ. Iron status and the treatment of the anemia of prematurity Clin Perinatol 2002; 29:283-294.

3) Beguin V. Soluble transferrin receptor for the evaluation of erythropoiesis and iron status. Clin Chim Acta 2003; 329:9-22..

Επίσης τμήματα των αποτελεσμάτων έχουν παρουσιασθεί στα παρακάτω συνέδρια:

- 1). 9th Meeting of the Balkan Clinical Laboratory Federation. September 12-15, 2001, Ioannina Greece.
- 2). October 2000, Milano. Italia.
- 3). XXII International Congress of Pediatrics, Amstrerdam, 9-14 August 1998.
- 4) 35^ο Πανελλήνιο Παιδιατρικό Συνέδριο, Κρήτη 13-15 Ιουνίου, 1997
- 5) Αιματολογικό διήμερο, Ιωάννινα 7-9 Νοεμβρίου, Ιωάννινα, 1996
- 6) Πανελλήνιο συνέδριο Περιγεννητικής Ιατρικής, Καλαμάτα, 1999.

Με την ευκαιρία της ολοκλήρωσης αυτής της μελέτης, θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στο Ομότιμο Καθηγητή Παιδιατρικής κο Πέτρο Λαπατσάνη, ακούραστο δάσκαλο των χρόνων της ειδίκευσής μου στην Παιδιατρική ειδικότητα, για



την επιλογή και ανάθεση αυτής της μελέτης, καθώς και την ενεργό συμπαράστασή του, όποτε αυτή χρειάστηκε.

Αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τη βαθιά ευγνωμοσύνη και τις ευχαριστίες μου στην Καθηγήτρια Νεογνολογίας κα Στυλιανή Ανδρονίκου, για την ανεξάντλητη υπομονή της και τη βήμα προς βήμα βοήθεια τόσο κατά την συλλογή και εκτέλεση του εργαστηριακού μέρους της μελέτης, όσο και τη συγγραφή της, στην οποία οφείλω πολλά για το τελικό αποτέλεσμα της παρούσας διατριβής.

Ευχαριστίες εκφράζω στον Καθηγητή Παθολογίας-Αιματολογίας κο Κωνσταντίνο Μπουραντά για την παροχή γνώσεων και συμβουλών, όποτε αυτές χρειάστηκαν.

Επίσης θερμά ευχαριστώ τα μέλη της επταμελούς επιτροπής: την Καθηγήτρια Παιδιατρικής κα Αντιγόνη Σιαμοπούλου, την Αναπληρώτρια Καθηγήτρια του Τομέα Υγείας του Παιδιού κα Άννα Χάλλα, τον Αναπληρωτή Καθηγητή Γενετικής και Υποβηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας κο Ιωάννη Γεωργίου και τον Επίκουρο Καθηγητή Παιδιατρικής κο Νικόλαο Χαλιάσο, διότι με τα επικοδομητικά τους σχόλια συνέβαλαν στην βελτίωση της διατριβής.

Ευχαριστώ επίσης τον κο Βασίλειο Χολέβα τόσο για την βοήθειά του στην πραγματοποίηση των εργαστηριακών εξετάσεων της μελέτης, όσο και για τη συμβολή του στην επιλογή των καταλλήλων στατιστικών μεθόδων και επεξεργασία των πολυάριθμων παραμέτρων της παρούσης μελέτης.

Τον κο Χαράλαμπο Ματσούκα, ΕΤΕΠ του τομέα Υγείας του Παιδιού, για την φιλική βοήθειά του στη διαμόρφωση πινάκων και εικόνων και στην τελική επεξεργασία του κειμένου.

Την κα Αλεξάνδρα Μπιμππούδη, για την φιλολογική επιμέλεια των κειμένων.



ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

I. Γενικό Μέρος

Κεφάλαιο 1. Βασικές Γνώσεις

1.1 Ερυθροποίηση στο έμβρυο και το νεογνό

- 1.1.1 Αιμοποίηση
- 1.1.2 Ερυθροποίηση
- 1.1.3 Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες
- 1.1.4 Ερυθροποιητίνη

1.2 Αναιμία στη νεογνική ηλικία

- 1.2.1 Φυσιολογία της αναιμίας στη νεογνική ηλικία
- 1.2.2 Φυσιολογικοί δείκτες αναιμίας

1.3 Ο σίδηρος στο έμβρυο, νεογνό και βρέφος

- 1.1.1 Ο μεταβολισμός του σιδήρου στο έμβρυο, νεογνό και βρέφος
- 1.1.2 Η βιοχημεία του σιδήρου
- 1.1.3 Αποθηκευτική και μεταφορική λειτουργία του σιδήρου
- 1.1.4 Μεταβολικές και ενζυμικές λειτουργίες του σιδήρου
- 1.1.5 Απορρόφηση του σιδήρου
- 1.1.6 Κινητική του σιδήρου
- 1.1.7 Ο σίδηρος του εμβρύου και του νεογνού
- 1.1.8 Η μεταφορά σιδήρου από τη μητέρα στο έμβρυο
- 1.1.9 Ο μεταβολισμός του σιδήρου του νεογνού μετά την γέννηση

Κεφάλαιο 2. Φωσφόρος

- 2.1 Μεταβολισμός του φωσφόρου
- 2.2 2,3DPG

Κεφάλαιο 3. Ολική παρεντερική διατροφή

- 3.1 Η ολική παρεντερική διατροφή στη νεογνική ηλικία

Κεφάλαιο 4. Σκοπός της μελέτης



II. Ειδικό Μέρος

Κεφάλαιο 5

5.1 Υλικό- Μέθοδοι

5.2 Στατιστική ανάλυση

Κεφάλαιο 6 Αποτελέσματα

6.1 Ο μεταβολισμός του φωσφόρου στα ερυθρά αιμοσφαίρια που παράγονται μετά την χορήγηση ΕΠΟ σε πρόωρα νεογνά

6.2 Η επίδραση της πρώιμης χορήγησης ΕΠΟ στις ανάγκες για μεταγγίσεις προώρων νεογνών

6.3 Η επίδραση της πρώιμης χορήγησης ΕΠΟ στις ανάγκες για μεταγγίσεις προώρων νεογνών που λαμβάνουν ολική παρεντερική διατροφή

Κεφάλαιο 7 Συζήτηση

Κεφάλαιο 8 Περιλήψεις

Κεφάλαιο 9 Βιβλιογραφία

Κεφάλαιο 10 Παράρτημα πινάκων με αναλυτικές τιμές



ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

ΕΠΟ	Ερυθροποιητίνη
ΟΠΑ	Ολική παρεντερική διατροφή
Hb	Αιμοσφαιρίνη
HbF	Αιμοσφαιρίνη F
Ht	Αιματοκρίτης
MCV	Μέσος όγκος ερυθρών
MCH	Μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό
MCHC	Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό
SaO ₂	% κορεσμός με οξυγόνο της αιμοσφαιρίνης
VO ₂	Ολική συστηματική κατανάλωση οξυγόνου
Qs	Αιματική ροή
TNF	Παράγοντας νέκρωσης των όγκων
CPAP	Θετική τελοεκπνευστική πίεση
sTfR	Διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης
SPi	Φωσφόρος ορού
RBCPi	Ενδοκυττάριος φωσφόρος ερυθρών
TfR-F	ο λόγος διαλυτών υποδοχέων-τρανσφερρίνης προς τον λογάριθμο της φερριτίνης



ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ



1.1 Η ερυθροποίηση στο έμβρυο και στο νεογνό

Η ερυθροποίηση στο έμβρυο διαφέρει θεμελιωδώς από την ερυθροποίηση στα νεογνά και στα παιδιά. Τα ερυθροκύτταρα του εμβρύου έχουν διαφορετικές ιδιότητες της μεμβράνης, διαφορετική αιμοσφαιρίνη και βραχύτερο χρόνο ζωής. Ήδη από το 1961, η ερυθροποίηση στο έμβρυο έχει διακριθεί σε τρεις χρονικές περιόδους. 1) την μεσοβλαστική περίοδο, 2) την ηπατική περίοδο και 3) την μυελική²⁵. Όλα τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος στο έμβρυο προέρχονται από τον εμβρυϊκό συνδετικό ιστό (embryonic connective tissue), το μεσέγχυμα. Οι πρώτες κυτταρικές μορφές μπορούν να ανακαλυφθούν περί την 14^η ημέρα της κύησης.

Κατά την μεσοβλαστική περίοδο της αιμοποίησης, η αιμοποίηση γίνεται στην επιφάνεια του λεκιθικού ασκού²⁶ (yolk sack). Σε μελέτη με ηλεκτρονικό μικροσκόπιο²⁷ φαίνεται να εμφανίζονται αρχέγονα μεσεγγυματικά κύτταρα που προβάλλουν σαν μάζες μέσα στη χοριονική κοιλότητα (αιματικές νησίδες). Τα κύτταρα αυτά ομοιάζουν προς τα μεγάλα λεμφοειδή. Τα αιματικά νησίδια του λεκιθικού ασκού διαφοροποιούνται προς δύο κατευθύνσεις: (α) Τα περιφερικά κύτταρα των νησίδων προς το κυτταρικό τοίχωμα των πρώτων αγγείων του εμβρύου, σχηματίζοντας και το ενδοθήλιο αρτηριών και φλεβών και (β) τα κεντρικώς βρισκόμενα κύτταρα προς τα κυτταρικά στοιχεία του αίματος.

Τα πρώτα κυτταρικά στοιχεία του αίματος του εμβρύου είναι τα ερυθροκύτταρα. Οι αρχικά συμπαγείς μάζες στη συνέχεια εξελίσσονται σε κοιλότητες που επενδύονται από ενδοθήλιο. Μέσα σ' αυτές τις κοιλότητες βρίσκονται και ελεύθερα αρχέγονα κύτταρα τα οποία ωριμάζουν προς μεγαλοβλάστες, που με τη σειρά τους διαφοροποιούνται σε βασεόφιλες και σε οξεόφιλες. Η αιμοσφαιρίνη που περιέχουν λέγεται εμβρυονική και αποτελείται από πολυπεπτιδικές αλυσίδες ε και ζ (Gower 1). Κατά την 8^η εβδομάδα της κύησης μερικά κύτταρα διαφοροποιούνται προς μυελοβλάστες και μεγακαρυοκύτταρα²⁷. Την 12^η εβδομάδα της κύησης παύει η αιμοποίηση στο λεκιθικό ασκό.

Η ηπατική περίοδος αιμοποίησης αρχίζει την 5^η με 6^η εβδομάδα της κύησης και αυξάνει σε μέγεθος μέχρι την 10^η εβδομάδα. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα να υπάρχουν τότε περί τα $2,3 \times 10^3$ ως $1,7 \times 10^8$ κύτταρα²⁸. Το εμβρυϊκό ήπαρ εμφανίζει κατά τόπους περιοχές αποκλειστικής ερυθροποίησης ενώ κατά την διάρκεια του 3^{ου} με 5^{ου} μήνα της κύησης τα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς αποτελούν το 50% του συνολικού αριθμού των κυττάρων του ήπατος²⁹. Ο Fucunda³⁰, χρησιμοποιώντας

ηλεκτρονικό μικροσκόπιο, εξέτασε τα χαρακτηριστικά της ηπατικής αιμοποίησης σε 26 έμβρυα ηλικίας 26 ημερών ως 30 εβδομάδων. Ο παραπάνω ερευνητής έδειξε ότι η ανάπτυξη της ηπατικής αιμοποίησης σχετίζεται στενά με την ιστολογική ανάπτυξη του ήπατος. Τα αρχέγονα αιματικά μεσεγχυματικά κύτταρα αναπτύσσονται ανάμεσα στα ηπατικά και τα ενδοθηλιακά κύτταρα των ηπατικών κολποειδών. Η αιμοποίηση κατά την ηπατική περίοδο εξελίσσεται κυρίως προς ερυθροποίηση. Οι ερυθροβλάστες ωριμάζουν εξωαγγειακά αλλά και μέσα στο ηπατικό παρέγχυμα και τα ηπατικά λόβια. Οι ερυθροβλάστες διαφοροποιούνται προς απύρρηνα ερυθροκύτταρα, κατ' αντίθεση προς τα εμπύρρηνα ερυθροκύτταρα της αιμοποίησης του λεκιθικού ασκού. Η παραγόμενη αιμοσφαιρίνη δεν είναι εμβρυονική αλλά εμβρυϊκή, αποτελείται δηλαδή από πολυπεπτιδικές αλυσίδες α και γ (αιμοσφαιρίνη F). Τα ερυθροκύτταρα είναι μεγαλύτερα σε μέγεθος από τα ερυθροκύτταρα του ενηλίκου. Μερικά αρχέγονα αιματικά μεσεγχυματικά κύτταρα διαφοροποιούνται προς μεγακαρυοκύτταρα και μικρός αριθμός μυελοβλαστών προς κοκκιοκύτταρα τα οποία βρίσκονται κυρίως στα πυλαία διαστήματα στο ήπαρ.

Τα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς που προέρχονται από το ήπαρ μελετήθηκαν σε έμβρυα μεταξύ 13^{ης} και 23^{ης} εβδομάδας κύησης και βρέθηκαν πιο ευαίσθητα στην ορμόνη ερεθισμού των colony-forming units-erythrocyte (CFU-E) και των burst-forming units-erythrocyte (BFU-E) και λιγότερο στην ερυθροποιητίνη σε σχέση με προγονικά κύτταρα ερυθράς σειράς που προέρχονται από τον μυελό των οστών ενηλίκων³¹. Αυτό δείχνει ότι μεταξύ των προγονικών κυττάρων της ερυθράς σειράς σε έμβρυα και σε ενήλικες, υπάρχουν γενετικές και λειτουργικές διαφορές³². Αιμοποίηση παρατηρείται μεταξύ του 3^{ου} και 6^{ου} μήνα της κύησης σε μικρό βαθμό στο σπλήνα, και σε ακόμη λιγότερο βαθμό στο θύμο αδέν³³.

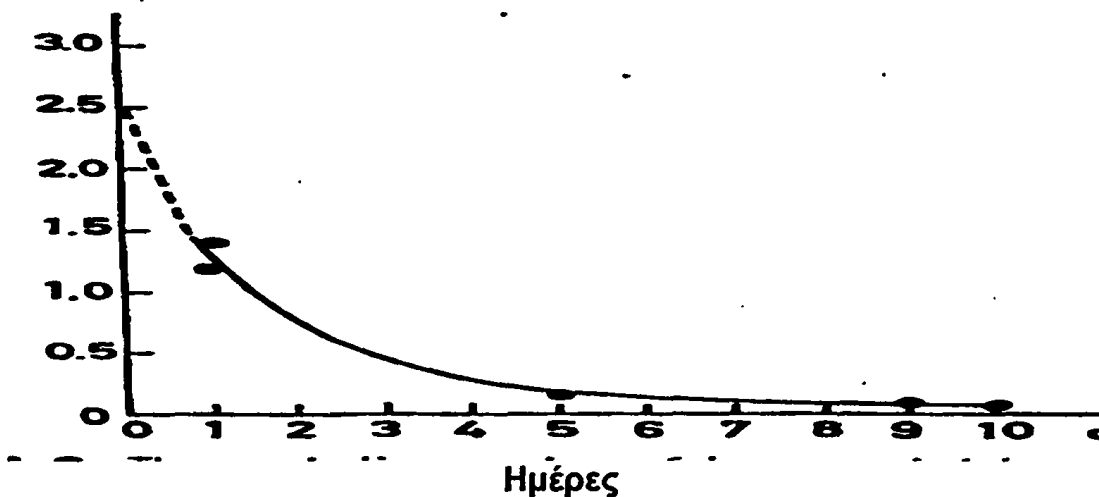
Η αιμοποίηση στο μυελό των οστών αρχίζει περί την 17^η εβδομάδα της εμβρυϊκής ζωής. Από την 20^η εβδομάδα της κύησης, ο μυελός αποτελεί πλέον το κύριο όργανο αιμοποίησης³⁴. Μετά τον 7^ο μήνα της κύησης, ολόκληρος ο μυελός των οστών είναι αιμοποιητικό όργανο, το οποίο καταλαμβάνει το 1,5% του βάρους του εμβρύου. Η ερυθροποίηση εξαρτάται κυρίως από την δράση της ερυθροποιητίνης, και είναι ορθοβλαστική³⁴. Τα παραγόμενα ερυθροκύτταρα είναι απύρρηνα και έχουν μεγαλύτερο μέγεθος από αυτό των ενηλίκων. Η παραγόμενη αιμοσφαιρίνη είναι αρχικά η αιμοσφαιρίνη F($\alpha_2\gamma_2$). Στη συνέχεια με την πρόοδο της κύησης παράγεται η αιμοσφαιρίνη A₁ ($\alpha_2\beta_2$), η οποία στο τέλος της εγκυμοσύνης αποτελεί το 35%-45%



της παραγόμενης αιμοσφαιρίνης. Όσο μεγαλώνει το έμβρυο αυξάνεται και η παραγωγή λεμφοκυττάρων, η οποία κατά τον 8^ο μήνα της εγκυμοσύνης καλύπτει το 8% των εμπυρήνων κυττάρων του μυελού. Στο τελικό στάδιο της κύησης, ο μυελός αποτελεί και το κύριο όργανο παραγωγής αιμοπεταλίων³⁴.

Επομένως γίνεται φανερό ότι κατά την γέννηση, η αιμοποίηση γίνεται στο μυελό των οστών. Η αιμοποίηση είναι εντονότατη και οι οστικές μυελικές κοιλότητες είναι πλήρεις από ενεργό αιμοποιητικό ιστό (ερυθρό μυελό). Η συχνότητα σύνθεσης αιμοσφαιρίνης και παραγωγής ερυθροκυττάρων μειώνεται δραματικά τις πρώτες ημέρες μετά την γέννηση. Στο σχήμα 1 φαίνεται η συχνότητα σύνθεσης Hb κατά τις πρώτες 10 ημέρες ζωής³⁵.

Ημερήσια Σύνθεση Hb
(%της συνολικής Hb)



Σχήμα 1: Η συχνότητα σύνθεσης Hb κατά τις πρώτες 10 ημέρες ζωής σε σχέση με την συνολικά κυκλοφορούσα αιμοσφαιρίνη

Η παραγωγή ερυθροκυττάρων μειώνεται 2 έως 3 φορές τις πρώτες ημέρες μετά την γέννηση και 10 φορές στο τέλος της πρώτης εβδομάδας. Αυτή η αιφνίδια και αξιοσημείωτη μείωση της ερυθροποίησης συνυπάρχει χρονικά με την αύξηση των επιπέδων του οξυγόνου που μεταφέρεται με το αίμα στους ιστούς αμέσως μετά την γέννηση. Αυτό οφείλεται σε πραγματική μείωση των επιπέδων ερυθροποιητίνης στο πλάσμα³⁶.

Στο πίνακα 1 βλέπουμε τα επίπεδα HbF (%) σε 611 πρόωρα νεογνά κατά την γέννηση ανάλογα με την ηλικία κύησης³⁷.

Πίνακας 1: Επίπεδα HbF (%) σε 611 πρόωρα νεογνά κατά την γέννηση ανάλογα με την ηλικία κύησης

Ηλικία κύησης (εβδομάδες)	N	HbF (%)
24-25	3	94,07
26-27	4	90,65
28-29	11	89,33
30-31	26	88,53
32-33	26	85,06
34-35	104	85,43
36-37	437	81,89

Στο πίνακα 2 βλέπουμε τα επίπεδα HbF (%) σε 7081 τελειόμηνα νεογνά κατά την γέννηση³⁷. Κατά την γέννηση ενός τελειομήνου νεογνού, η αιμοσφαιρίνη F αποτελεί το 55% ως το 65% της συνολικά παραγόμενης αιμοσφαιρίνης. Κατόπιν, η σύνθεση της αιμοσφαιρίνης F μειώνεται με ταχύτερο ρυθμό από τη σύνθεση αιμοσφαιρίνης A με αποτέλεσμα να αυξάνει το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης A στο νεογνό. Μεταξύ του 3^{ου} και του 6^{ου} μήνα της ζωής του βρέφους, το ποσοστό της αιμοσφαιρίνης F μειώνεται στο 5% της συνολικής αιμοσφαιρίνης³⁴.



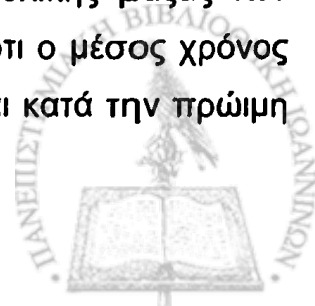
Πίνακας 2: Επίπεδα HbF (%) σε τελειόμηνα νεογνά κατά την γέννηση

Μεταβλητή	N	HbF(%)	±SD
Φύλο			
Αρρενα	3690	78,07	7,01
Θήλεα	3391	76,62	7,40
Βάρος Γέννησης (Γραμμάρια)			
< 2500	409	84,26	6,94
2500-2999	1227	79,37	7,03
3000-3499	2660	77,14	6,78
> 3500	2781	75,71	6,97

Καθυστέρηση στην αντικατάσταση της αιμοσφαιρίνης F από την A παρατηρείται σε νεογνά διαβητικών μητέρων³⁸, σε νεογνά με διαταραχή του μεταβολισμού του προπιονικού οξέος και σε νεογνά με χρόνια πνευμονική νόσο³⁹. Η ερυθροποίηση φθάνει στο χαμηλότερο επίπεδο της την 2^η εβδομάδα ζωής, στη συνέχεια όμως αυξάνει και φθάνει στο υψηλότερο επίπεδο κατά τον 3^ο μήνα ζωής³⁶.

Η διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων που λαμβάνονται από τελειόμηνα νεογνά είναι ελάχιστα βραχύτερος από των ερυθροκυττάρων των ενηλίκων, ενώ η διάρκεια ζωής των ερυθροκυττάρων που λαμβάνονται από πρόωρα είναι ιδιαίτερως βραχύς. Όσο πιο άωρο είναι το νεογνό, τόσο πιο βραχύς είναι ο χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων. Σε μελέτες που έγιναν χρησιμοποιώντας ⁵¹Cr βρέθηκε ότι ο χρόνος ημίσειας ζωής των ερυθροκυττάρων σε τελειόμηνα νεογνά είναι 23,3 ημέρες (εύρος 13 ως 35 ημέρες), ενώ στα πρόωρα είναι 16,6 ημέρες (εύρος 9 ως 26 ημέρες)⁴⁰. Η αντίστοιχη τιμή σε φυσιολογικούς ενήλικες ήταν 26 ως 35 ημέρες. Η σύγκριση αυτών των τιμών δείχνει ότι η μέση επιβίωση των ερυθροκυττάρων των τελειόμηνων είναι περίπου 60-70 ημέρες και των πρόωρων 35-50 ημέρες.

Ο Wranne⁴¹ χρησιμοποιώντας μια τεχνική με μονοξειδίο του άνθρακα υπολόγισε ότι κατά την 1^η εβδομάδα μετά την γέννηση το 1,5% της συνολικής μάζας των ερυθρών καταστρέφεται καθημερινά. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι ο μέσος χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων κατά την τελική εμβρυϊκή περίοδο και κατά την πρώιμη



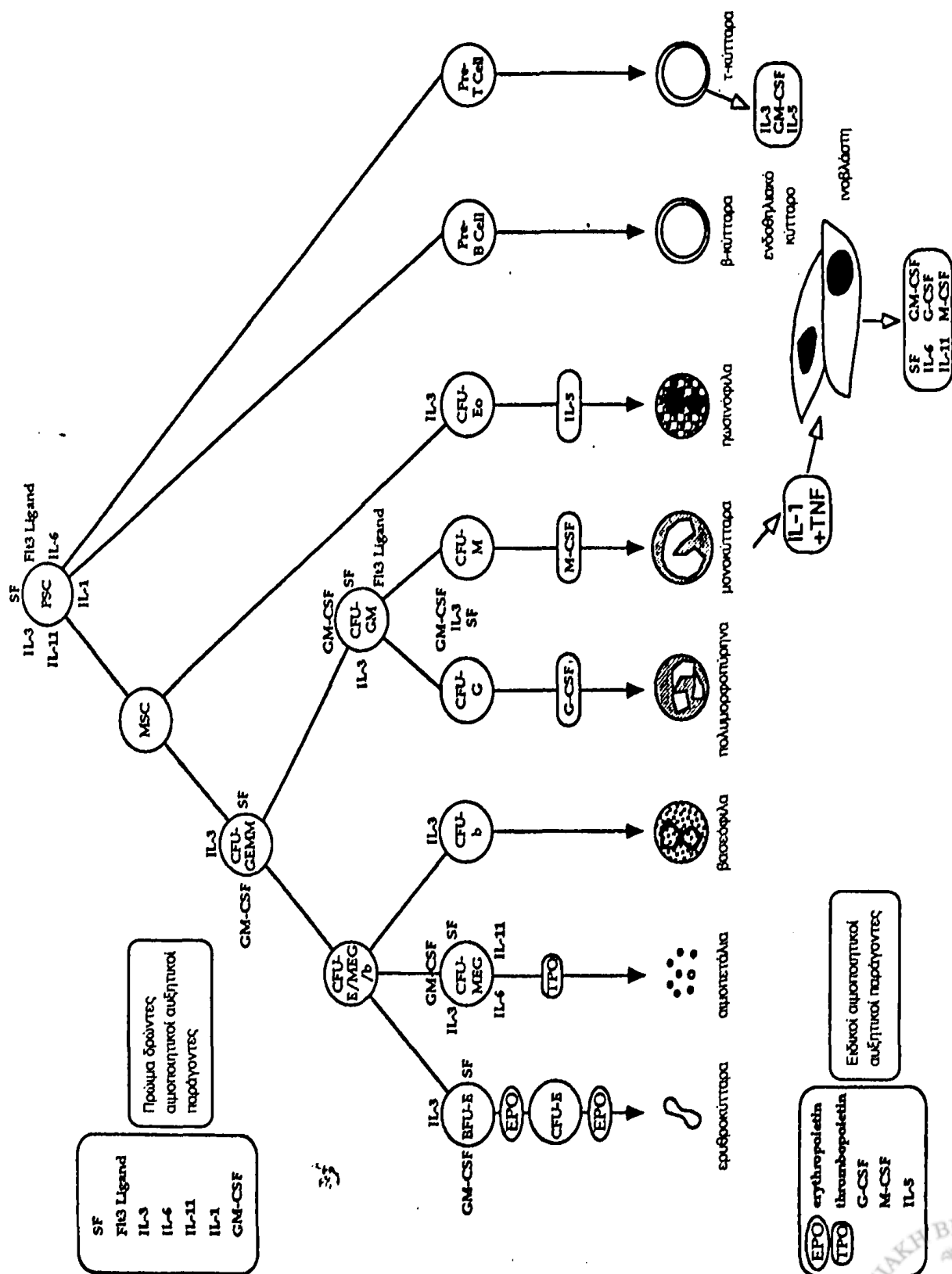
νεογνική ανέρχεται σε 90 ημέρες. Οι Bratteby και Garby⁴² υπολόγισαν ότι ο μέσος χρόνος ζωής των ερυθροκυττάρων τις τελευταίες 60 ημέρες της εμβρυϊκής ζωής είναι από 45 έως 70 ημέρες. Οι παρατηρήσεις αυτές έδειξαν ότι η πιθανή αιτία του μείωμένου χρόνου ημίσειας ζωής των ερυθροκυττάρων είναι οι διαφορές στη λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης. Οι διαφορές αυτές είναι: η αυξημένη αντίσταση που παρατηρείται στα ερυθρά νεογνών στην ωσμωτική λύση της μεμβράνης⁴³, η αυξημένη συγκέντρωση μυοσίνης στην κυτταρική μεμβράνη⁴⁴, ο μεγαλύτερος μέσος όγκος ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV) και η χαμηλότερη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό. Αυξημένη ωσμωτική αντίσταση των ερυθρών αιμοσφαιρίων παρατηρείται και στα ερυθρά πασχόντων από μεσογειακή αναιμία, διότι η κυτταρική μεμβράνη των ερυθρών περιέχει αυξημένη συγκέντρωση φωσφολιπιδίων και χοληστερόλης⁴⁵. Επίσης σφαιροκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση μπορεί να παρουσιασθεί στο 3% των ερυθροκυττάρων των ενηλίκων, ενώ στα τελειόμηνια νεογνά το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 14%⁴⁶.

1.1.1 Αιμοποίηση

Ο αιμοποιητικός ιστός είναι δυναμικός. Στον ενήλικα καθημερινά παράγονται 10^{13} κύτταρα που είναι απαραίτητα για την αντικατάσταση των κυττάρων του περιφερικού αίματος τα οποία καταστρέφονται. Όλα τα κυτταρικά στοιχεία του περιφερικού αίματος προέρχονται από την ωρίμανση των αώρων κυτάρων του μυελού των οστών. Ονομάζονται μητρικά πολυδύναμα αρχικά κύτταρα (stem cell) και αποτελούν το 0,01-0,05% των κυττάρων του μυελού. Τα μητρικά πολυδύναμα αρχικά κύτταρα έχουν την ικανότητα να αναγεννώνται για να παράγουν ίδια κύτταρα καθώς επίσης και να διαφοροποιούνται παράγοντας πολυδύναμα πρόδρομα κύτταρα: Colony Forming Units (CFU) και Burst Forming Units (BFU). Από τα κύτταρα αυτά προέρχονται οι αιμοποιητικές σειρές των ωρίμων κυττάρων⁴⁷. Από ένα κοινό πολυδύναμο αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο (Pluripotent stem cell) μετά από σειρά διαιρέσεων και διαφοροποίησης προκύπτουν τα προγονικά κύτταρα για τις 3 κύριες σειρές: α) της ερυθράς, β) των κοκκιοκυττάρων και των μονοκυττάρων και γ) των μεγακαρυοκυττάρων.

Η διαδικασία της αιμοποίησης φαίνεται στο διάγραμμα 2.





Σχήμα2: Η αιμοποίηση στον άνθρωπο

Το πρωιμότερα παρατηρούμενο προγονικό κύτταρο σε εργαστηριακές τεχνικές που δίδει στην συνέχεια την γέννηση ερυθροκυττάρων, κοκκιοκυττάρων μονοκυττάρων και μεγακαρυοκυττάρων ονομάζεται Colony-forming unit in agar culture medium (CFU^{GEMM}). Το κοινό αρχέγονο πολυδύναμο αιμοποιητικό κύτταρο (pluripotent stem cell) έχει την ικανότητα να αυτοανανεώνεται και να διαφοροποιείται έτσι ώστε ο μυελός των οστών να είναι ο κύριος τόπος παραγωγής νέων κυττάρων και ο αριθμός των παραγομένων κυττάρων να παραμένει σταθερός σε υγιές άτομο. Τα προγονικά κύτταρα είναι ικανά να απαντήσουν με αιμοποίηση σε δράση αιμοποιητικών αυξητικών παραγόντων. Ένα κοινό αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο έχει ικανότητα παραγωγής 10^6 ωρίμων κυττάρων του αίματος μετά από 20 διαιρέσεις. Ο μυελός των οστών είναι επίσης ο τόπος της αρχικής παραγωγής των λεμφοκυττάρων στον άνθρωπο, και υπάρχουν ευρήματα για κοινό προγονικό κύτταρο και για την μυελοειδή και λεμφοειδή σειρά. Το κοινό αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο (stem cell) δίδει επίσης αύξηση στους οστεοκλάστες που είναι μέρος του μονοκυτταρικού-φαγοκυτταρικού συστήματος⁴⁸.

1.1.2 Ερυθροποίηση

Το πρωϊμότερο αναγνωριζόμενο κύτταρο της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών είναι η προνορμοβλάστη, το οποίο είναι ένα μεγάλο κύτταρο με σκοτεινό μπλέ κυτόπλασμα και κεντρικό πυρήνα. Από αυτό με μία σειρά διαιρέσεων προκύπτει ένα μικρότερο κύτταρο, η νορμοβλάστη. Οι νορμοβλάστες περιέχουν όλο και περισσότερη αιμοσφαιρίνη στο κυτόπλασμα, που χρωματίζεται ροζ. Από την ώριμη νορμοβλάστη αποβάλλεται τελικά ο πυρήνας και προκύπτει το δικτυοερυθροκύτταρο (ΔΕΚ), το οποίο έχει RNA και είναι ακόμη ικανό να συνθέτει αιμοσφαιρίνη. Αυτό είναι ελαφρώς μεγαλύτερο από το ώριμο ερυθρό και παραμένει για 1-2 ημέρες στο μυελό. Μετά κυκλοφορεί στο περιφερικό αίμα αφού πρώτα ωριμάσει κυρίως στο σπλήνα για άλλες 1-2 ημέρες, και απωλέσει πλήρως το RNA. Το πλήρως ώριμο ερυθρό έχει σχήμα αμφίκοιλου δίσκου. Συνήθως από μία προνορμοβλάστη προκύπτουν 16 ώριμα ερυθροκύτταρα. Εμπύρνηνα ερυθρά (νορμοβλάστες) εμφανίζονται στην περιφέρεια, αν η ερυθροποίηση γίνεται και εξωμυελικά, όπως στη μεσογειακή αναιμία και σε κάποιες νόσους του μυελού, όπως μυελίνωση, διήθηση από νεοπλασματικά κύτταρα,



μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα και μεγαλοβλαστική αναιμία. Νορμοβλάστες δεν παρουσιάζονται στο αίμα ενός υγιούς ατόμου⁴⁹.

1.1.3 Αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες

Είναι γλυκοπρωτεϊνικές ορμόνες που ρυθμίζουν τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση των αιμοποιητικών προγονικών κυττάρων προς ώριμα αιμοποιητικά κύτταρα. Σήμερα είναι γνωστοί περισσότεροι από 30 αυξητικοί αιμοποιητικοί παράγοντες⁵⁰. Αυτοί μπορεί να δρουν τοπικά, στο μέρος όπου παράγονται, ή κυκλοφορούν στο πλάσμα, έχουν δε κοινές ιδιότητες. Χαρακτηριστικές ιδιότητες είναι ο *πλειομορφισμός* (διαφορετικός τρόπος δράσης σε διαφορετικά κύτταρα), η *επαναληπτικότητα* (δύο ή περισσότεροι παράγοντες ασκούν παρόμοια δράση), η *συνέργεια* (η συνδυασμένη δράση δύο παραγόντων είναι μεγαλύτερη από το άθροισμά τους), και η *ανταγωνιστικότητα* (η δράση του ενός παράγοντα αναστέλλει την δράση ενός άλλου). Στο πίνακα 3 περιγράφονται οι πιο γνωστοί αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες⁴⁷, τα κύτταρα που διεγείρουν, ο τόπος παραγωγής τους και η χρωμοσωμιακή εντόπιση. Η κυριότερη πηγή προέλευσης τους, εκτός της ερυθροποιητίνης που κατά 90% παράγεται στους νεφρούς, είναι τα Τ-λεμφοκύτταρα, τα μονοκύτταρα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα και οι ινοβλάστες. Η βιολογική δράση των αυξητικών παραγόντων είναι διαμεσολαβητική και δρουν μέσω ειδικών υποδοχέων σε κύτταρα στόχους.

Μερικοί αυξητικοί παράγοντες κυκλοφορούν υπό φυσιολογικές συνθήκες στο αίμα, ενώ άλλοι μόνον όταν υπάρχει φλεγμονή ή άλλος ερεθισμός. Αντιγόνα ή ενδοτοξίνες δρουν πάνω στα Τ-λεμφοκύτταρα ή τα μακροφάγα απελευθερώνοντας ιντερλευκίνη-1 (IL-1) και παράγοντα νέκρωσης των όγκων (tumor necrosis factor - TNF). Αυτές δε δρουν με την σειρά τους διεγερτικά σε άλλα κύτταρα, όπως στα ενδοθηλιακά κύτταρα, τους ινοβλάστες, άλλα Τ κύτταρα και μακροφάγα και παράγονται GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor), G-CSF (Granulocyte Colony Stimulating Factor), M-CSF (Macrophage Colony Stimulating Factor), ιντερλευκίνη-6 (IL-6), και άλλους αυξητικούς παράγοντες. Τα Τ λεμφοκύτταρα φαίνεται ότι είναι η μοναδική πηγή για ιντερλευκίνη-3 (IL-3), και ιντερλευκίνη-5 (IL-5)⁴⁷.



Πίνακας 3: Οι συχνότερα απαντώμενοι αιμοποιητικοί αυξητικοί παράγοντες

Παράγοντας	Κύτταρα που διεγείρει	Τόπος παραγωγής
M-CSF	Μονοκύτταρα	Ενδοθήλιο, μονοκύτταρα, ινοβλάστες
GM-CSF	Κοκκιοκύτταρα, μεγακαρυοκύτταρα, ερυθροκύτταρα, stem cells	T κύτταρα, ενδοθήλιο, ινοβλάστες
G-CSF	Κοκκιοκύτταρα, μακροφάγα	Ενδοθήλιο, μονοκύτταρα, πλακούς
IL-3	Κοκκιοκύτταρα, ερυθροβλάστες, CFU	T κύτταρα
IL-4	B και T κύτταρα	T κύτταρα
IL-5	B κύτταρα, CFU-Eo	T κύτταρα
IL-6	B και T κύτταρα, CFU, BFU-E, μακροφάγα	Λευκά αιμοσφαίρια, ινοβλάστες
IL-7	B κύτταρα	Λευκά αιμοσφαίρια
IL-8	T κύτταρα, ουδετερόφιλα	Λευκά αιμοσφαίρια
IL-9	BFU-E, CFU	Λεμφοκύτταρα
IL-11	CFU, μακροφάγα, B και T κύτταρα	Μακροφάγα
ΕΠΟ	CFU-E, BFU-E	Νεφροί, ήπαρ
SCF	Stem cells	Αγνωστος

Μία σπουδαία ιδιότητα των αυξητικών παραγόντων είναι ότι δύο ή περισσότεροι παράγοντες συνεργάζονται για να πετύχουν τον πολλαπλασιασμό και την διαφοροποίηση ενός κυττάρου, όπως ΕΠΟ και GM-CSF (Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor). Επί πλέον η δράση ενός αυξητικού παράγοντα σε ένα κύτταρο μπορεί να διεγείρει την παραγωγή και άλλων παραγόντων ή την αύξηση των υποδοχέων για τους αυξητικούς παράγοντες. Οι αυξητικοί παράγοντες εντός του μυελού, ιδιαίτερα εκείνοι που δρουν στα πρώιμα στάδια της αιμοποίησης, μπορεί να δράσουν τοπικά από κύτταρο σε κύτταρο με επαφή, ή να δημιουργήσουν δεσμούς με την εξωκυττάρια στοιβάδα για να σχηματίσουν κατάλληλες θέσεις για να προσκολληθούν τα μητρικά και προγονικά κύτταρα⁴⁷.

Στον πίνακα 4 βλέπουμε τα μέσα επίπεδα insulin-like growth factors-1 (IGF-1), insulin-like growth factors-2 (IGF2) και IL-6 στον ομφάλιο λώρο ανά ηλικία κύησης⁵¹.

Ο μυελός των οστών είναι το κατάλληλο περιβάλλον για κοινά αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα που αυξάνονται και διαφοροποιούνται. Αποτελείται από τα στρωματικά κύτταρα (υπόστρωμα) και μικραγγειακό δίκτυο. Αν προγονικά αιμοποιητικά κύτταρα (stem cells) εγχυθούν ενδοφλεβίως σε ένα κατάλληλα προετοιμασμένο αποδέκτη, αυτά με την κυκλοφορία εμφυτεύονται μόνο στον μυελό των οστών και δεν αναπτύσσονται σε άλλο μέρος. Αυτή είναι και η βασική αρχή για την μεταμόσχευση του μυελού των οστών.

Πίνακας 4: Μέσα επίπεδα IGF-1, IGF-2 και IL-6 στον ομφάλιο λώρο ανά ηλικία κύησης (ΗΚ)

ΗΚ	IGF-1 (ng/dl)	IGF-2 (ng/dl)	IL-6 (pg/dl)
25-28 εβδ.	30	100	195
29-32 εβδ.	45	145	125
33-36 εβδ.	50	140	90
37- 40 εβδ.	55	142	50



Η κατεύθυνση προς την οποία το κοινό αρχέγονο αιμοποιητικό κύτταρο και τα προγονικά κύτταρα (Colony Forming Units-CFU) θα διαφοροποιηθούν εξαρτάται κυρίως από το είδος των αυξητικών παραγόντων στους οποίους εκτίθενται⁴⁸. Τα κύτταρα του μυελού, διαφοροποιούμενα χάνουν προσκολλητικά μόρια (Cell adhesion molecules, CAMs) με τα οποία συνδέονται με το υπόστρωμα και αυτή η αλλαγή τα επιτρέπει να φύγουν από τον μυελό στην κυκλοφορία, αλλά και να εμφανίσουν προσκολλητικά μόρια με τα οποία κινούνται στο τοίχωμα των αγγείων και μεταναστεύουν⁴⁸.

1.1.4 Ερυθροποιητίνη (ΕΠΟ)

Η ερυθροποιητική δραστηριότητα ρυθμίζεται από την ορμόνη ερυθροποιητίνη (ΕΠΟ)⁵². Αυτή έχει MB 30400 daltons και είναι γλυκοζυλιωμένη (39% υδρογονάνθρακες) με ένα πολυπεπτίδιο το οποίο αποτελείται από 165 αμινοξέα. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ΕΠΟ στο πλάσμα είναι 6-9 ώρες. Το 90% της ΕΠΟ φυσιολογικά παράγεται στους νεφρούς από το περισπειραματικό σύμπλεγμα και το 10% στο ήπαρ και αλλού όπως στα μακροφάγα και τα νευρικά κύτταρα. Τα επίπεδα της ΕΠΟ στο πλάσμα μπορεί να μετρηθούν (ΦΤ=8-34 ng/ml). Η ΕΠΟ δεν αποθηκεύεται στον οργανισμό. Ερέθισμα για την παραγωγή της είναι η μερική τάση του οξυγόνου (O₂) στους νεφρούς. Για αυτό όταν υπάρχει αναιμία ή οποιαδήποτε άλλη παθολογική κατάσταση κατά την οποία η μερική πίεση του οξυγόνου (O₂) στο αίμα είναι χαμηλή, παράγεται σε αυξημένα ποσά ΕΠΟ και με την σειρά της προκαλεί αύξηση της ερυθροποίησης. Δρα στα ώριμα Burst Forming units-Erythrocyte (BFU-E) και Colony Forming units-Erythrocyte (CFU-E) τα οποία έχουν υποδοχείς για ΕΠΟ. Τα BFU-E και CFU-E κύτταρα είναι μητρικά μονοδύναμα κύτταρα προερχόμενα από το αρέγονο αιμοποιητικό κύτταρο και δίδουν στη συνέχεια την ερυθρά σειρά. Με την δράση της ΕΠΟ τα BFU-E μετατρέπονται σε CFU-E. Τα ώριμα BFU-E και CFU-E διεγείρονται για πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση και παραγωγή ερυθροκυττάρων, αποφεύγοντας την απόπτωση. Σε καταστάσεις αυξημένης μεταφοράς O₂ στους ιστούς η οποία οφείλεται ή σε αυξημένη μάζα ερυθρών ή επειδή η αιμοσφαιρίνη μπορεί να αποδίδει ευκολότερα το οξυγόνο στους ιστούς σε σύγκριση με την σταθερή φυσιολογική κατάσταση, έχουμε ελάττωση της ερυθροποίησης.



Αντίθετα με τους ενήλικες, το εμβρυϊκό αίμα περιέχει υψηλή συγκέντρωση από CFU-Mix, BFU-E, και CFU-GM⁵³. Έχει αποδειχθεί η παρουσία προγονικών κυττάρων της ερυθράς σειράς στο λεκιθικό ασκό⁵⁴, το ήπαρ και τον μυελό των οστών εμβρύων όπως και στο μυελό των οστών και το περιφερικό αίμα στα νεογνά⁵⁵. Η παραγωγή ερυθρών στο λεκιθικό ασκό δεν εξαρτάται από την δράση της ΕΠΟ.

Συγκριτικές μελέτες της *in vitro* ερυθροποίησης σε ιστούς εμβρύων, νεογνών και ενηλίκων έδειξαν ότι στα έμβρυα και τα νεογνά, τα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς είναι πιο ευαίσθητα στην ΕΠΟ από ότι στους ενήλικες⁵⁶.

Το 1977 ο Miyake και συν. απομόνωσαν την ερυθροποιητίνη στα ούρα ανθρώπου⁵⁷. Από το 1985 κυκλοφορεί η ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη στο εμπόριο.

1.2 Η αναιμία της νεογνικής ηλικίας

Τα τελειόμηνα νεογνά κατά την γέννηση εμφανίζουν μια ελαφρά πολυκυτταραιμία η οποία υποχωρεί εντός δύο εβδομάδων μετά τον τοκετό. Συνεπεία τούτου δικτυοερυθροκύτταρα, αιμοσφαιρίνη, αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων και αιματοκρίτης ελαττώνονται ταχέως φθάνοντας σε μια ελάχιστη τιμή τον 3^ο μήνα ζωής. Η αναιμία αυτή μπορεί να χαρακτηριστεί ως φυσιολογική, καθότι το νεογνό δεν εμφανίζει συμπτώματα και η αναπτυξή του είναι κανονική⁵⁸.

Στον πίνακα 5 βλέπουμε τις αλλαγές στην αιμοσφαιρίνη, το μέσο όγκο ερυθρών (MCV), τη μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCH) και τη μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCHC) τους πρώτους 6 μήνες ζωής σε τελειόμηνα νεογνά⁵⁹.

Η κυριώτερη αιτία για αυτή την φυσιολογική αναιμία είναι η ταχεία και μόνιμα αυξημένη μερική πίεση του οξυγόνου στο αρτηριακό αίμα του νεογνού η οποία οφείλεται στην μετάπτωση από την πλακουντιακή στην πνευμονική αναπνοή. Μετά τον 4^ο μήνα ζωής, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης αυξάνει προοδευτικά σαν απάντηση στην αυξημένη συγκέντρωση ερυθροποιητίνης⁵⁹.



Στα πρόωρα νεογνά εν τούτοις η αναιμία αυτή δεν μπορεί να χαρακτηριστεί ως «φυσιολογική», διότι η προσαρμογή στην αναιμία δεν είναι χωρίς επιπλοκές. Συχνότερα παρατηρούνται απνοϊκά επεισόδια και ανεπαρκής ανάπτυξη του νεογνού.

Πίνακας 5: Αλλαγές στην αιμοσφαιρίνη, το μέσο όγκο ερυθρών (Mean Corpuscular Volume- MCV), τη μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (Mean Corpuscular Hemoglobin-MCH), και τη μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration – MCHC) σε τελειόμηνα νεογνά

	Ημέρες					Μήνες			
	1	3	7	14	28	2	3	4	6
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	19,4	18,6	18,7	17,6	13,9	11,2	11,4	12,0	12,1
MCV (fl)	144	110	108	106	101	95	88	84	77
MCH(pg)	36,6	36,7	36,2	33,6	32,5	30,4	30,4	28,1	26,4
MCHC (g/dl)	33,0	33,1	33,9	31,7	32,1	32,0	34,6	33,3	34,2

Δύο κύριες μορφές αναιμίας παρατηρούνται στα πρόωρα νεογνά:

(α) μια πρώιμη αναιμία, που οφείλεται σε απώλειες αίματος κυρίως από τις αιμοληψίες κατά την νοσηλεία αυτών των νεογνών στις Μονάδες Εντατικής Νοσηλείας Νεογνών (MENN) αλλά και στον συνολικά μικρό όγκο αίματος που έχουν τα πρόωρα (80 ml/KBΣ) σε σύγκριση με τους ενήλικες (48-56 ml/KBΣ)*. Σε μια μελέτη ο Shannon το 1990 υπολόγισε ότι αφαιρούνται κατά μέσο όρο 38,9 ml αίματος από κάθε πρόωρο νεογνό την πρώτη εβδομάδα ζωής για ιατρικούς λόγους κατά την νοσηλεία του στις MENN⁶⁰.

(β) μια όψιμα εμφανιζόμενη αναιμία μετά την 3^η εβδομάδα της ζωής τους, που μπορεί να διαρκέσει ως την 12^η και είναι κατά κάποιο λόγο απλαστική λόγω της ανικανότητας του αώρου αιμοποιητικού ιστού να αντιδράσει επαρκώς στο ερέθισμα του μειωμένου ποσού οξυγόνου που μεταφέρει⁶¹. Χαρακτηρίζεται από χαμηλό αιματοκρίτη, μειωμένο αριθμό δικτυερυθροκυττάρων, υποπλασία του μυελού των

οστών και από χαμηλά επίπεδα ερυθροποιητίνης συγκριτικά με τον βαθμό της αναιμίας⁶².

Στην πραγματικότητα η αναιμία στη νεογνική ηλικία φαίνεται ότι οφείλεται συχνότερα στον συνδυασμό των δύο παραπάνω παραγόντων. Έτσι, τα πρόωρα νεογνά έχουν χαμηλότερα επίπεδα ερυθροποιητίνης ορού κατά τον πρώτο μήνα της ζωής τους από ότι ένας ενήλικας με παρόμοια ή χαμηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Μετά την 6^η εβδομάδα ζωής τα επίπεδα ερυθροποιητίνης αυξάνουν, έτσι ώστε τον 2^ο μήνα της ζωής τους τα επίπεδα της ερυθροποιητίνης είναι παρόμοια με αυτά που παρατηρούνται στους ενήλικες, παρ' ότι η αιμοσφαιρίνη ορού είναι χαμηλότερη από ότι σε έναν υγιή ενήλικα⁶³.

Στον πίνακα 6 φαίνεται: η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης, η μέση τιμή του αιματοκρίτη, ο μέσος αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων και ο μέσος όγκος των ερυθρών αιμοσφαιρίων (MCV) κατά τον 1^ο μήνα ζωής στα πρόωρα νεογνά⁶⁴. Η αναιμία της προωρότητας εμφανίζεται συχνότερα στα μικρότερα των 31 εβδομάδων ηλικίας κύησης πρόωρα νεογνά μεταξύ της 3^{ης} και της 4^{ης} εβδομάδας ζωής^{65,66}.

Πίνακας 6: Μεταβολές στην αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη, αριθμό ερυθρών αιμοσφαιρίων, μέσο όγκο ερυθρών και δικτυοερυθροκυττάρων τον 1^ο μήνα ζωής σε πρόωρα νεογνά.

	Ηλικία κύησης (εβδομάδες)			Νεογνική ηλικία (ημέρες)		
	22-25	28-29	34-35	1	7	28
Αιμοσφαιρίνη (g/dl)	12,2	12,9	13,6	19,4	18,7	13,9
Αιματοκρίτης (%)	39	41	45	56	53	43
Ερυθρά αιμοσφαίρια($\times 10^{12}$)	3,1	3,5	5,1	5,3	4,8	4,2
MCV(fl)	125	118	114	110	10	95
ΔΕΚ (%)	15	12	10	7	<1	2



1.2.1 Η φυσιολογία της αναιμίας στη νεογνική ηλικία

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα μόρια αιμοσφαιρίνης (Hb) που είναι αποθηκευμένα σ' αυτά, αποτελούν τον κυριότερο μεταφορέα του οξυγόνου (O_2) στους ιστούς και του διοξειδίου του άνθρακος (CO_2) από τους ιστούς προς τους πνεύμονες για αποβολή. Μία σημαντική δραστηριότητα της πνευμονικής και καρδιαγγειακής δραστηριότητας στον άνθρωπο είναι ο κορεσμός της Hb που περιέχεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια με το εισπνεόμενο O_2 και η μεταφορά του στη συνέχεια στους ιστούς, έτσι ώστε να ικανοποιηθούν οι ανάγκες παραγωγής ενέργειας που απαιτείται για την λειτουργία και αύξηση των κυττάρων. Ανεπαρκής αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων και συνεπώς ελαττωμένο ποσό μεταφερόμενου οξυγόνου στους ιστούς, αποτελεί την κύρια παθοφυσιολογία της αναιμίας⁶⁷.

Η μεταφορική ικανότητα παροχής οξυγόνου, οριζόμενη ως η συστηματική μεταφορά οξυγόνου δια του αίματος (supply oxygen transfer, SOT), εξαρτάται από την συγκέντρωση της Hb στο αίμα και το επί της % ποσοστό κορεσμού της με οξυγόνο στο αρτηριακό αίμα (SaO_2). Αυτό με την σειρά του προσδιορίζει την ολική περιεκτικότητα σε O_2 (CaO_2) του αρτηριακού αίματος και τη συστηματική αιματική ροή (Q_s) ή καρδιακή παροχή που προσδιορίζεται από τον ακόλουθο τύπο:

$$SOT = CaO_2 \times Q_s$$

$$\text{Όπου } CaO_2 = (SaO_2) \times (Hb) \times 1,39 \text{ mL/g Hb}^*$$

SOT: συστηματική μεταφορά οξυγόνου δια του αίματος (μεταφορική ικανότητα).

CaO_2 : ολική περιεκτικότητα σε O_2 (CaO_2) του αρτηριακού αίματος.

SaO_2 : ο επί της % ποσοστό κορεσμού της Hb με οξυγόνο στο αρτηριακό αίμα.

Q_s : συστηματική αιματική ροή ή καρδιακή παροχή.

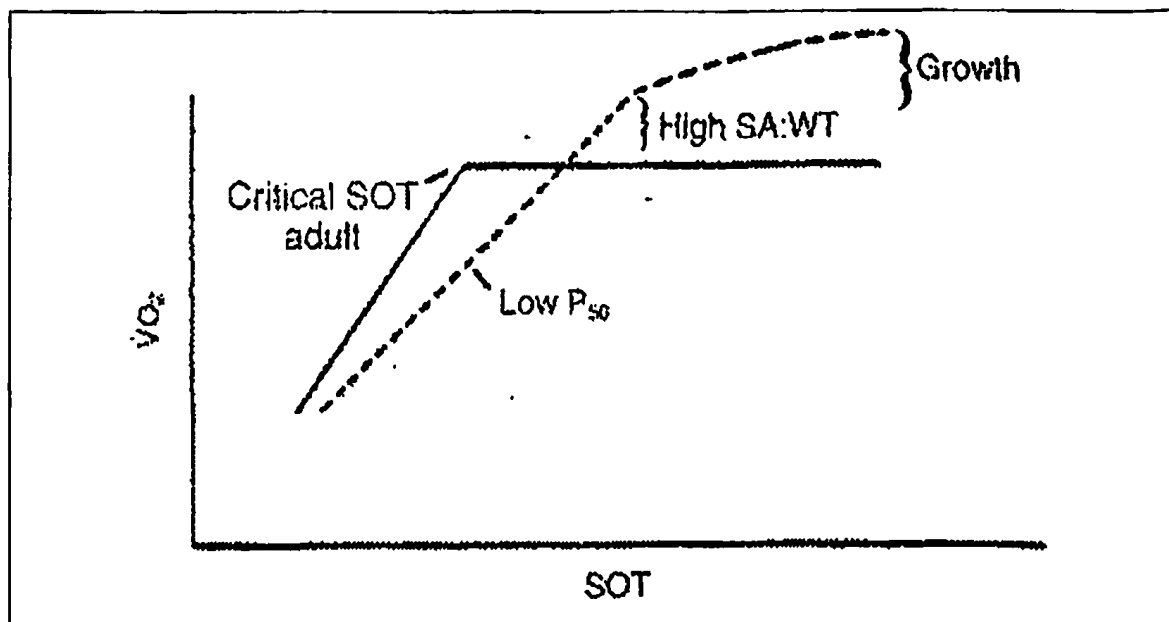
Επαρκής SOT είναι απαραίτητη για την ικανοποίηση της ολικής συστηματικής κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2) που είναι οι ανάγκες των κυττάρων του σώματος σε οξυγόνο, το οποίο απαιτείται για την ιδανική λειτουργία και την επιβίωση τους. Αν η μεταφορική ικανότητα σε οξυγόνο ελαττωθεί, επειδή ελαττώνεται κάποια από τις μεταβλητές Q_s , SaO_2 , Hb (π.χ. χαμηλή καρδιακή παροχή ή υποξαιμία ή αναιμία), η



απόδοση O_2 θα αυξηθεί αντιρροπιστικά για την ικανοποίηση των αναγκών σε O_2 μέχρι του σημείου μέγιστης απόδοσης⁶⁸.

Αν η SOT πέσει κάτω από το κρίσιμο σημείο της μέγιστης απόδοσης O_2 , τότε η ολική συστηματική κατανάλωση οξυγόνου (VO_2) θα μειωθεί παράλληλα με περαιτέρω ελάττωση της SOT. Σ' αυτή την περίπτωση η κατανάλωση O_2 γίνεται εξαρτώμενη από την μεταφορά O_2 . Η λειτουργία του οργανισμού και η VO_2 ελαττώνονται, μέχρι το σύστημα να μην μπορεί πλέον να υποστηρίξει την κυτταρική λειτουργία με επακόλουθο να κινδυνεύει η επιβίωση των κυττάρων. Αν δεν αποκατασταθεί το σύστημα της παράδοσης του O_2 , η κυτταρική λειτουργία εξασθενεί σοβαρά και οδηγεί σε βλάβη των κυττάρων, και κυτταρικό θάνατο και σε μόνιμη βλάβη ή και θάνατο του νεογνού⁶⁸⁻⁶⁹.

Διάγραμμα 2: Η συσχέτιση μεταξύ ολικής συστηματικής κατανάλωσης οξυγόνου (VO_2) και συστηματικής μεταφοράς οξυγόνου δια του αίματος (SOT). Η συνεχής γραμμή περιγράφει την συσχέτιση στους ενήλικες και η διακεκομμένη στα νεογνά⁶⁸.



VO_2 :	συστηματική κατανάλωση οξυγόνου
SOT:	συστηματική μεταφορά οξυγόνου δια του αίματος
Critical SOT adult:	κριτικό σημείο για την μεταφορά οξυγόνου στον ενήλικα
low P_{50} :	χαμηλό P_{50}
high SA: WT:	υψηλή αναλογία επιφάνειας σώματος: βάρος
growth:	αύξηση



Ο προσδιορισμός της κρίσιμης μάζας ερυθρών αιμοσφαιρίων, η οποία να εξασφαλίζει επαρκή SOT ώστε να ικανοποιήσει το VO_2 , εξαρτάται από το ισοζύγιο όλων των μεταβλητών απόδοσης και απαιτήσεων O_2 . Οι συνέπειες αυτών των μεταβλητών διαφέρουν από νεογνό σε νεογνό και μπορεί να αλλάζουν δυναμικά με το χρόνο σε κάθε ένα νεογνό ξεχωριστά, εξαρτώμενες από τα επίπεδα του stress, του μεταβολικού ρυθμού, τις δραστηριότητες, κ.ο.κ. Φυσιολογικά η σχέση απόδοσης O_2 , (VO_2/SOT) κυμαίνεται από 0.15 ως 0.33 δηλαδή το σώμα καταναλώνει 15-33% του μεταφερόμενου O_2 ⁷⁰. Η σχέση απόδοσης O_2 , (VO_2/SOT) ποικίλλει επίσης από όργανο σε όργανο και έχει σχέση με τα επίπεδα δραστηριότητας. Η καρδιά και ο εγκέφαλος έχουν σταθερά υψηλούς ρυθμούς απόδοσης σε O_2 , όταν οι μύες έχουν κυμαινόμενους ρυθμούς και υψηλούς ρυθμούς όταν αυξάνεται η δραστηριότητά τους. Οπως δείχνουν πολλές μελέτες σε ζώα και ανθρώπους, όταν ο ρυθμός απόδοσης ξεπερνά το 0,4, δηλαδή όταν ο οργανισμός απαιτεί περισσότερο από 40% του μεταφερόμενου O_2 , αρχίζει να συμβαίνει κυτταρική δυσλειτουργία και δυσλειτουργία των οργάνων⁷¹. Η κρίσιμη μάζα ερυθρών αιμοσφαιρίων, ή το επίπεδο κλινικά σημαντικής αναιμίας έτσι μπορεί να ποικίλλει, εξαρτώμενη από το επίπεδο της καρδιακής παροχής και τις καρδιακές εφεδρείες για να ικανοποιήσει τις αυξανόμενες ανάγκες σε O_2 , το επίπεδο του ολικού συστηματικού κορεσμού σε O_2 και ολικού επιπέδου του VO_2 . Όλοι οι παραπάνω παράγοντες καθορίζονται από την κλινική κατάσταση του νεογνού, τις φυσιολογικές εφεδρείες και τα επίπεδα του stress. Έτσι, αν η καρδιακή παροχή έχει φθάσει στο μέγιστο επίπεδο και αρτηριακός κορεσμός σε O_2 είναι ο επιθυμητός, η μόνη μεταβλητή που μπορεί να αυξηθεί είναι η μάζα των ερυθρών και η συγκέντρωση της Hb, ώστε να αυξηθεί η συστηματική απόδοση του O_2 . Διαφορετικά, το VO_2 θα πρέπει να ελαττωθεί με επακόλουθο συνέπεια τη δυσλειτουργία και ανεπάρκεια⁷².

Οι μεταβλητές αυτές αλληλεπιδρούν δυναμικά και σε μερικές περιπτώσεις αλληλεξαρτώνται. Συνεπώς είναι δύσκολο να προσδιορισθεί ένα κατώτερο όριο συγκέντρωσης Hb ή αιματοκρίτη ως δείκτης που να δηλώνει σημαντική αναιμία ώστε να χρειάζεται να αυξήσουμε την μάζα των ερυθρών αιμοσφαιρίων με μετάγγιση ή με εξωγενή ερεθισμό της αιμοποίησης με ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη (ΕΠΟ). Ένας δείκτης που αντανάκλα μη επαρκή SOT για την ικανοποίηση αναγκών σε O_2 θα μπορούσε να είναι ένας καλύτερος δείκτης καθορισμού του χρόνου μετάγγισης ή της



απόπειρας διέγερσης της ερυθροποίησης απ' ότι η απόλυτη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης ή αιματοκρίτη⁷³.

Η μετάγγιση αίματος έχει το πλεονέκτημα της ταχείας αύξησης της ερυθροκυτταρικής μάζας και συνεπώς την αύξηση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης, ενώ η εξωγενής διέγερση της ερυθροποίησης αυξάνει με βραδύτερο ρυθμό την ερυθροκυτταρική μάζα και συνεπώς την συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης. Με τις μεταγγίσεις όμως υπάρχει κίνδυνος μετάδοσης ιών, αντιδράσεων στην μετάγγιση, αντίδρασης εναντίον του ξενιστή και κίνδυνος υπερφόρτωσης του νεογνού με υγρά⁷⁴ σε μια ηλικία που ο οργανισμός του νεογνού δεν μπορεί να αποβάλλει υγρά σε σύγκριση με τον οργανισμό του μεγαλύτερου βρέφους, παιδιού ή ενήλικα.

Στην λήψη απόφασης αν θα μεταγγισθεί ή όχι ένα νεογνό, προτάθηκαν αρχικά τα κριτήρια του Strauss²⁴ και κατόπιν τα αυστηρότερα κριτήρια του Shannon¹⁴ που περιγράφονται στον πίνακα 7. Η εφαρμογή αυτών των κριτηρίων έχει ως σκοπό των περιορισμό των μετταγγίσεων στα νεογνά. Στις ΗΠΑ πριν από την εφαρμογή αυτών των κριτηρίων, στα πρόωρα νεογνά γινόταν ετησίως 300.000 μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων και μάλιστα το 80% των νεογνών με βάρος γέννησης <1000 γραμμαρίων υποβαλλόταν σε πολλαπλές μεταγγίσεις⁷⁵.



Πίνακας 7: Ενδείξεις μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων στα νεογνά (Shannon KM, et al.¹⁴)

Μεταγγίζουμε νεογνά με αιματοκρίτη $\leq 20\%$

- (α) αν είναι ασυμπτωματικό και έχει $\Delta\text{ΕΚ} < 100.000/\text{mm}^3$

Μεταγγίζουμε νεογνά με αιματοκρίτη $\leq 30\%$

- (α) αν λαμβάνει $< 35\%$ οξυγόνο.
- (β) αν είναι σε CPAP ή μηχανικό αερισμό και με μέση πίεση αεραγωγών $< 6 \text{ cm H}_2\text{O}$.
- (γ) αν εμφανίζει άπνοιες ή βραδυκαρδίες (> 9 επεισόδια σε 12 ώρες ή 2 επεισόδια σε 24 ώρες που απαιτούν ambu) ενώ λαμβάνουν μεθυλξανθίνες.
- (δ) αν παρουσιάζουν αναπνοές $> 80/\text{λεπτό}$ ή σφύξεις $> 180/\text{λεπτό}$.
- (ε) αν παίρνουν βάρος $< 10 \text{ γραμ. /ημέρα}$ ενώ για 4 ημέρες παίρνουν > 100 θερμίδες ανά κιλό βάρος σώματος.
- (στ) αν πρόκειται να χειρουργηθούν

Μεταγγίζουμε νεογνά με αιματοκρίτη $\leq 35\%$

- (α) αν αν λαμβάνουν $> 35\%$ οξυγόνο
- (β) αν είναι σε CPAP ή μηχανικό αερισμό και με μέση πίεση αεραγωγών $\geq 6 - 8 \text{ cm H}_2\text{O}$.

Δεν μεταγγίζουμε νεογνά

- (α) για αντικατάσταση αίματος που αφαιρέθηκε για εργαστηριακές εξετάσεις
 - (β) για χαμηλό αιματοκρίτη μόνο.
-



1.2.2 Φυσιολογικοί δείκτες της αναιμίας

Η φυσιολογία της αντίδρασης του οργανισμού στην παρουσία αναιμίας περιλαμβάνει δύο φάσεις: α) την αντιρροπιστική (επανορθωτική) απάντηση και β) τα οξέα και τα χρόνια επακόλουθα⁷⁶.

Η αντιρροπιστική απάντηση φανεώνει την προσπάθεια του νεογνού να βελτιώσει την μεταφορά του οξυγόνου ή να βελτιώσει την σχέση SOT/ απαιτήσεων των κυττάρων. Εκδηλώσεις απάντησης της SOT είναι η αύξηση της καρδιακής παροχής η οποία συχνά εκδηλώνεται με ταχυκαρδία, με αύξηση της αναπνευστικής προσπάθειας για βελτίωση της PaO_2/SaO_2 ή με ελάττωση του PCO_2 για να αντιρροπήσει την μεταβολική οξέωση και τότε εκδηλώνεται με ταχύπνοια. Αύξηση της αποδέσμευσης οξυγόνου ή ακόμη ελάττωση της συστηματικής κατανάλωσης οξυγόνου ($\dot{V}O_2$) για να ελαττωθεί η αποδέσμευση οξυγόνου εκδηλώνεται κλινικά με μείωση της ενεργητικότητας του νεογνού⁷⁶. Αύξηση της ερυθροποίησης εκδηλώνεται με αύξηση των ΔΕΚ.

Τα οξέα και χρόνια επακόλουθα της αναιμίας είναι συνδεδεμένα με ανεπαρκή παροχή οξυγόνου στον οργανισμό, ιδιαίτερα, αν έχει αποτύχει η αντιρροπιστική απάντηση⁷⁷. Στην περίπτωση αυτή, οι συνέπειες εκδηλώνονται με: α) δυσλειτουργία οργάνων, β) περιοδική αναπνοή ή άπνοια, γ) ελαττωμένη ενεργητικότητα, λήθαργο και πτωχή διατροφή, δ) ανεπαρκή αύξηση και ανάπτυξη ε) ανεπαρκή ανάρρωση από το stress ή ανεπαρκή εφεδρεία να απαντήσει στο stress που συνδυάζεται με αυξημένη απαίτηση σε οξυγόνο, και στ) αναερόβιο μεταβολισμό και μεταβολική γαλακτική οξέωση.

Αυτά τα επακόλουθα της αναιμίας (αντιρροπιστικά, οξέα και χρόνια) έχουν ή μπορεί να χρησιμοποιηθούν ως δείκτες σημαντικής αναιμίας, που να δικαιολογούν παρέμβαση, για να αυξηθούν οι αντιρροπιστικές απαντήσεις ή η μάζα των ερυθροκυττάρων με μετάγγιση ή εξωγενή ερεθισμό. Παρ' ότι πολλοί από τους δείκτες της κλινικά σημαντικής αναιμίας μπορεί να είναι αρκετά ευαίσθητοι, συχνά είναι μη ειδικοί και επηρεάζονται και από άλλες μεταβλητές ή καταστάσεις. Εσι μία απόλυτη τιμή αιμοσφαιρίνης ή αιματοκρίτη δεν είναι αξιόπιστη ως δείκτης αναιμίας σε μερικά νεογνά⁷⁷.



Ο Wardrop και συνεργάτες⁷⁸ έδειξαν ότι η ποικιλία των συμπτωμάτων ανάμεσα σε νεογνά με τον ίδιο βαθμό αναιμίας συνδέεται με την ποικιλία των επιπέδων του διαθέσιμου οξυγόνου, την καλούμενη λειτουργία παράδοσης οξυγόνου (Oxygen unloading capacity). Η ικανότητα παράδοσης οξυγόνου είναι λειτουργία η οποία σχετίζεται με την συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και την χημική συγγένεια αιμοσφαιρίνης-οξυγόνου και περιγράφεται από την σιγμοειδή καμπύλη στην θέση P 50 (η μερική τάση του οξυγόνου όταν ο κορεσμός της αιμοσφαιρίνης είναι 50%). Ως διαθέσιμο οξυγόνο ορίζεται το ποσόν οξυγόνου που απελευθερώνεται από 100 ml αίματος, υπολογιζόμενο από το αρτηριακό PO_2 και μία κατ' εκτίμηση τιμή φλεβικού PO_2 υπολογιζόμενη στα 20 mmHg⁶⁴. Ο Wardrop και συνεργάτες⁷⁸ παρατήρησαν ότι ο πιο ακριβής δείκτης για συσχέτιση μεταξύ φυσιολογικής και συμπτωματικής αναιμίας ήταν τιμή διαθέσιμου οξυγόνου $< 7 \text{ ml } O_2/\text{dl}$, ή με άλλα λόγια όταν ποσότητα μικρότερη των 7 ml O_2 παραδίδονται μεταξύ της αρτηριακής και της φλεβικής κυκλοφορίας, τότε υπάρχει αναιμία. Αν και μία χαμηλή τιμή διαθέσιμου οξυγόνου συνδέεται στενά με συμπτώματα αναιμίας σε κάποια νεογνά, κανένα από τα επίπεδα διαθέσιμου οξυγόνου δεν σχετίζεται με την απόλυτη συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ή του αιματοκρίτη σε κάθε νεογνό. Αυτή η παρατήρηση θεωρήθηκε από τους ερευνητές ως εξήγηση για την ποικιλία ύπαρξης ή μη συμπτωμάτων σε νεογνά με αναιμία με ποικίλη συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης⁷⁹⁻⁸⁰.



1.3 Ο ΣΙΔΗΡΟΣ ΣΤΟ ΕΜΒΡΥΟ, ΤΟ ΝΕΟΓΝΟ ΚΑΙ ΤΟ ΒΡΕΦΟΣ

1.3.1 Ο μεταβολισμός του σιδήρου στο έμβρυο, στο νεογνό και στο βρέφος

Ο σίδηρος (Fe) είναι παρόν σε κάθε κύτταρο του φυτικού και ζωικού βασιλείου. Παίζει ουσιαστικό ρόλο σε μεταβολικές και ενζυμικές δραστηριότητες, είναι απαραίτητος για την αύξηση και παίζει βασικό ρόλο στην κατασκευή του μορίου της αιμοσφαιρίνης. Ο σίδηρος είναι παρών στο σώμα σε μεγαλύτερα ποσά από κάθε άλλο μέταλλο. Τα βρέφη και τα νήπια είναι η πιο επιρρεπής ομάδα στην εμφάνιση αρνητικού ισοζυγίου σιδήρου με αποτέλεσμα την εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας⁷²⁻⁸¹.

Η σιδηροπενική αναιμία είναι η πιο συχνή τροφική διαταραχή της παιδικής ηλικίας σ' ολόκληρο το κόσμο. Έτσι, στον αναπτυσσόμενο κόσμο⁸² το 60% των παιδιών ηλικίας 1-6 χρόνων εμφανίζουν σιδηροπενική αναιμία λόγω της χαμηλής βιοδιαθεσιμότητας των τροφών σε σίδηρο. Πρόβλημα υπάρχει και σε μερικές ομάδες πληθυσμών στην Ευρώπη⁸³.

Η σιδηροπενική αναιμία εμφανίζεται με μεγαλύτερη συχνότητα στα βρέφη. Αυτό μπορεί να οφείλεται στην περιορισμένη πρόσληψη σιδήρου με τις τροφές σε μερικές δίαιτες, στην περιορισμένη ικανότητα απορρόφησης του σιδήρου των τροφών, στις αυξημένες ανάγκες σιδήρου στους αναπτυσσόμενους οργανισμούς και στις απώλειες αίματος από το γαστρεντερικό σύστημα. Σε μεγάλο κίνδυνο βρίσκονται επίσης βρέφη, τα οποία σιτίζονται με μητρικό γάλα και είχαν κατά την γέννησή τους φερριτίνη $<70 \mu\text{g/L}$ ⁸⁴. Ο Fe συσσωρεύεται στο κεντρικό νευρικό σύστημα μέχρι της ηλικίας των 10 χρονών. Δύσκολα περνά τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό. Η έλλειψη Fe δημιουργεί πρόβλημα στους υποδοχείς της ντοπαμίνης και εκδηλώνεται κλινικά με ευερεθιστότητα του παιδιού. Επίσης προκαλεί δυσλειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος με ελάττωση της IL-2, που έχει ως συνέπεια την εμφάνιση λοιμώξεων. Η περίσσεια Fe προκαλεί επίσης λοιμώξεις, γιατί ο Fe αποτελεί τροφή για τα μικρόβια.



1.3.2 Βιοχημεία του σιδήρου

Ο σίδηρος μπορεί να ταξινομηθεί στις παρακάτω κατηγορίες ανάλογα με την λειτουργία που επιτελεί⁸⁵.

1. Ως συστατικό της αιμοσφαιρίνης και μυοσφαιρίνης για την μεταφορά του οξυγόνου.
2. Ως συστατικό των κυτοχρωμάτων a, b, c για την μεταφορά ηλεκτρονίων.
3. Ο σίδηρος της υπεροξειδάσης ως μεταφορέας δύο ηλεκτρονίων.
4. Ο σίδηρος των καταλασών, οι οποίες μετατρέπουν το H_2O_2 σε H_2O και O^- .
5. Ως συστατικό της σουξινικής δεϋδρογονάσης, της γαλακτικής δεϋδρογονάσης και της οξειδάσης της ξανθίνης, όπου είναι δέκτης ηλεκτρονίων.
6. Ως συστατικό της τρανσφερρίνης, φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης που είναι μεταφορείς και αποθήκες σιδήρου.

Κατά μέσο όρο το σώμα ενός ενήλικα περιέχει 3-5 g σιδήρου, από τα οποία τα 2-3 g περιέχονται στην αιμοσφαιρίνη, 1-1,5 g στις αποθήκες ως φερριτίνη και αιμοσιδηρίνη⁸⁶.

Τα συστατικά του οργανισμού που περιέχουν σίδηρο μπορεί να ταξινομηθούν σε 2 κύριες ομάδες: (α) σε εκείνα που συμμετέχουν στην μεταφορά και αποθήκευση του σιδήρου και (β) σε εκείνα που συμμετέχουν σε μεταβολικές και ενζυμικές λειτουργίες⁸⁷.

1.3.3 Αποθηκευτική και μεταφορική λειτουργία του σιδήρου

Εδώ περιλαμβάνονται η φερριτίνη, η αιμοσιδηρίνη και η τρανσφερρίνη.

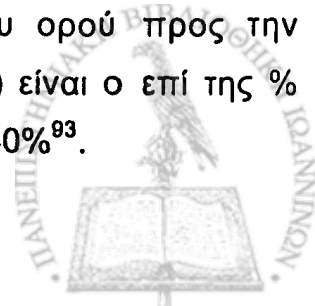
Φερριτίνη: Υπάρχει κυρίως στο ήπαρ, στο μυελό των οστών και στα δικτυοερυθροκύτταρα. Κατά προσέγγιση, το 1/3 είναι αποθηκευμένο στο ήπαρ, 1/3 στον μυελό και το υπόλοιπο 1/3 στο σπλήνα και τους άλλους ιστούς. Το ολικό ποσό του αποθηκευμένου σιδήρου στο σώμα υπόκειται σε αξιοσημείωτες μεταβολές. Η φερριτίνη αποτελείται από 1 πρωτεϊνικό μόριο την αποφερριτίνη, η οποία αποτελείται από 24 υπομονάδες. Η φερριτίνη περιέχει σίδηρο σε ποσοστό περισσότερο από το 25% και έχει MB 900.000 daltons⁸⁸⁻⁸⁹. Το ποσό της φερριτίνης στο αίμα, δείχνει τον



ολικό σίδηρο του οργανισμού που είναι αποθηκευμένος και μπορεί να χρησιμοποιηθεί εκ νέου. Χαμηλά επίπεδα φερριτίνης ορού ($<10-20\mu\text{g/L}$) σχετίζονται κατά βάση με ανεπάρκεια σιδήρου, επειδή όμως η φερριτίνη είναι μια οξείας φάσεως πρωτεΐνη, μπορεί να είναι αυξημένη και σε φλεγμονώδεις καταστάσεις. Έτσι σε ασθενείς με φλεγμονή η αυξημένη συγκέντρωση φερριτίνης στον ορό δεν αποκλείει την σιδηροπενία⁹⁰.

Αιμοσιδηρίνη: Χημικώς αποτελεί ετερογενή ομάδα από αθροίσματα πρωτεϊνικών αλάτων του σιδήρου. Ο όρος χρησιμοποιείται για το σίδηρο εκείνο που φαίνεται σαν μπλέ κοκκία σε τομές ήπατος και μυελού μετά από βαφή με σιδηροκυανικό κάλιο. Αναλογικά περιέχει 30% σίδηρο (άρα περισσότερο από την φερριτίνη) και έχει λιγότερα νιτρικά και περισσότερο φωσφόρο. Χρησιμοποιείται ως αποθήκη σιδήρου, όμως ο Fe δύσκολα μπορεί να ξαναχρησιμοποιηθεί⁸⁹.

Τρανσφερρίνη: Αποτελεί μικρό κλάσμα (1%) του συνολικού σιδήρου του σώματος. Είναι μία β1-σφαιρίνη με MB 75.000 - 90.000 daltons. Αποτελείται από 678 αμινοξέα. Είναι ικανή να συνδέεται με 2 άτομα τρισθενούς σιδήρου (Fe^{+++}) σε ειδικές θέσεις τις πρωτεΐνης. Παίζει σημαντικό ρόλο στη μεταφορά του σιδήρου για την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης στο μυελό των οστών. Ο σίδηρος αυτός προέρχεται από τον καταβολισμό της αιμοσφαιρίνης, από τον απορροφούμενο σίδηρο του εντέρου. Ο ελεύθερος Fe είναι τοξικός και για αυτό δεσμεύεται από την τρανσφερρίνη. Η σύνθεση της τρανσφερρίνης γίνεται στο ήπαρ αν και έχει αποδειχθεί παραγωγή της και από άλλους ιστούς⁹¹⁻⁹². Κάθε μόριο τρανσφερρίνης περιλαμβάνει 2 σιδηροδεσμευτικές περιοχές. Όταν η τρανσφερρίνη είναι συνδεδεμένη με δύο μόρια σιδήρου, είναι περισσότερο απολεσματική στην απόδοση σιδήρου στους ιστούς από ότι όταν είναι συνδεδεμένη με ένα μόριο σιδήρου. Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η τρανσφερρίνη είναι κορεσμένη με σίδηρο στο 20-45%. Το ποσοστό της τρανσφερρίνης που είναι ελεύθερη σιδήρου είναι γνωστό ως «σιδηροδεσμευτική ικανότητα τρανσφερρίνης» {unsaturated iron binding capacity}. Το άθροισμα της δεσμευμένης με σίδηρο τρανσφερρίνης και της σιδηροδεσμευτικής ικανότητας της τρανσφερρίνης αποτελεί την ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα της τρανσφερρίνης (total iron binding capacity - TIBC). Η σχέση του σιδήρου ορού προς την σιδηροδεσμευτική ικανότητα της τρανσφερρίνης (Fe ορού/TIBC) είναι ο επί της % κορεσμός της τρανσφερρίνης και φυσιολογικά κυμαίνεται στο 20-40%⁹³.



Λακτοφερρίνη: Είναι μία τρανσφερρίνη που βρίσκεται κυρίως στο γάλα και στα ουδετερόφιλα. Η λειτουργία της είναι ακόμη αδιευκρίνιστη και είναι πιθανόν πέραν της μεταφορικής ικανότητας να έχει και βακτηριοστατική δράση⁸⁸.

1.3.4 Μεταβολικές και ενζυμικές λειτουργίες του σιδήρου

Στην ομάδα αυτή περιλαμβάνονται η αιμοσφαιρίνη, η μυοσφαιρίνη, τα κυτοχρώματα a, b και c, οι υπεροξειδάσες και οι καταλάσες.

Αιμοσφαιρίνη (Hb): Είναι το πιο άφθονο συστατικό και αντιπροσωπεύει περισσότερο από το 65% του συνολικού σιδήρου του σώματος. Η λειτουργία της είναι να μεταφέρει οξυγόνο μέσω του αίματος στην περιφέρεια. Περιέχει 4 μόρια σφαιρίνης, κάθε δε μόριο σφαιρίνης συνδέεται με 1 μόριο αίμης. Κάθε μόριο αίμης αποτελείται από τετραπυρρολικό δακτύλιο ενωμένο με 1 μόριο σιδήρου. Η σφαιρίνη αποτελείται από 4 πολυπεπτιδικές αλυσείς, κάθε δε αλυσος περιέχει τουλάχιστον 141 αμινοξέα. Οι αλυσείς φέρονται κατά ζεύγη, και εκάστη αλυσος συνδέεται με 1 μόριο αίμης. Το μοριακό βάρος (MB) της αιμοσφαιρίνης (Hb) είναι 64450 daltons. Το 1 gm Hb περιέχει 3,4 mg σιδήρου⁹⁴.

Μυοσφαιρίνη: Βρίσκεται στους γραμμωτούς μύες και αποτελεί την αποθήκη οξυγόνου το οποίο θα χρησιμοποιηθεί κατά την μυική σύσπαση. Αποτελεί το 3% του συνολικού σιδήρου του σώματος. Έχει MB 17000 daltons. Η συγκέντρωση της στον ανθρώπινο μυ είναι 1-3 mg/gm μυός⁹⁵.

Κυτοχρώματα: Είναι μεταφορείς ηλεκτρονίων, βρίσκονται δε στα μιτοχόνδρια και στις άλλες κυτταρικές μεμβράνες⁸⁸.

Καταλάσες και υπεροξειδάσες: Είναι ευρέως κατανεμημένες στο σώμα και λειτουργία τους είναι να ελαττώνουν το ενδογενώς παραγόμενο H_2O_2 , διασπώντας το σε νερό και οξυγόνο. Η καταλάση έχει MB 240000 daltons και περιέχει 4 μόρια αίμης κάθε ένα από τα οποία περιέχει ένα άτομο σιδήρου. Η σύσταση των διαφόρων υπεροξειδασών δεν είναι με ακρίβεια καθορισμένη. Η μυελοϋπεροξειδάση περιέχει σίδηρο, ενώ η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης στα ερυθρά δεν περιέχει σίδηρο. Επί πλέον, υπάρχει μία ομάδα από σιδηροπρωτεΐνες στις οποίες ο σίδηρος δεν είναι υπό



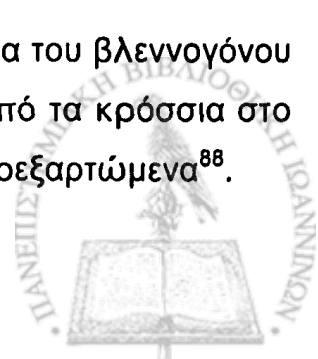
μορφή αίμης. Σ' αυτή την ομάδα περιλαμβάνεται η NADH δεϋδρογονάση και η σουξινική δεϋδρογονάση⁹⁶.

1.3.5 Απορρόφηση του σιδήρου

Το κλειδί στη βιολογική δράση του σιδήρου βρίσκεται στην ικανότητά του να υπάρχει σε δύο οξειδωτικές μορφές: τον δισθενή σίδηρο (Ferrous) και τον τρισθενή (Ferric). Η ιδιότητά του αυτή του επιτρέπει στο σίδηρο να δρα ως καταλύτης δίνοντας ή παίρνοντας ένα ηλεκτρόνιο. Όταν ο δισθενής σίδηρος βρίσκεται στο νερό, μετατρέπεται σε τρισθενή σίδηρο που είναι αδιάλυτο άλας. Για να αποκτήσει διαλυτότητα, πρέπει να συνδεθεί με παράγοντες που ονομάζονται χηλικές ενώσεις. Οι χηλικές ενώσεις είναι απαραίτητες για την απορρόφηση και αποθήκευση του σιδήρου στο σώμα⁸⁸.

Ο σίδηρος μπορεί πιθανώς να απορροφάται σε οποιοδήποτε τμήμα του εντέρου. Όμως η απορρόφηση του είναι μεγαλύτερη στο 12δάκτυλο και ελαττώνεται σταδιακά στα πιο απομακρυσμένα τμήματα⁹⁷. Υπάρχουν δύο ευδιάκριτοι τύποι απορρόφησης του σιδήρου. Ο ένας για τον τρισθενή σίδηρο που είναι ενωμένος με την αίμη και ο άλλος αφορά τον δισθενή. Ο σίδηρος των τροφών, για να απορροφηθεί, πρέπει να μετατραπεί σε μία από τις δύο μορφές. Ο σίδηρος, ο συνδεδεμένος με αίμη, περιέχεται στις τροφές και προέρχεται κυρίως από την αιμοσφαιρίνη, μυοσφαιρίνη και τις άλλες αιμο-πρωτεΐνες. Ο παραπάνω σίδηρος είναι ζωϊκής προέλευσης και αποτελεί την πιο σπουδαία πηγή σιδήρου για τον άνθρωπο. Κατά την απορρόφηση του αιμοσφαιρινικού σιδήρου, η αίμη αποχωρίζεται από την αποπρωτεΐνη (σφαιρίνη) υπό την επίδραση των πρωτεασών και των οξέων του γαστρικού υγρού. Η αίμη εισέρχεται στο κύτταρο και τότε διασπάται ο σίδηρος από τον πορφυρινικό δακτύλιο με ένα ενζυματικό μηχανισμό, στον οποίο συμμετέχει οξειδάση της ξανθίνης. Υπάρχει ρύθμιση της απορρόφησης του σιδήρου από τον βλεννογόνο του εντέρου σε σχέση με τον αιμοσφαιρινικό σίδηρο του πλάσματος. Ο ακριβής μηχανισμός της μεταφοράς του σιδήρου παραμένει άγνωστος, παρά τις εκτεταμένες έρευνες⁹⁸.

Στην σταδιακή απορρόφηση του σιδήρου τα επιθηλιακά κύτταρα του βλεννογόνου του εντέρου έχουν δύο σπουδαίες λειτουργίες: την πρόσληψη από τα κρόσσια στο εσωτερικό και από εκεί στο πλάσμα. Και τα δύο στάδια είναι ενεργοεξαρτώμενα⁸⁸.



1.3.6 Κινητική του σιδήρου

Η συγκέντρωση του σιδήρου στο πλάσμα αντανακλά το ισοζύγιο μεταξύ (α) του σιδήρου που ελευθερώνεται στη κυκλοφορία από την απορρόφηση μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα, την διάσπαση της αιμοσφαιρίνης, του σιδήρου των αποθηκών και των εξωκυτταρίων υγρών και (β) του σιδήρου που αφαιρείται για την σύνθεση της αίμης, τον κυτταρικό μεταβολισμό και την εναποθέσή του στις αποθήκες και τα εξωκυττάρια υγρά ⁸⁸.

Η φαρμακοκινητική του σιδήρου έχει μελετηθεί με ραδιενεργό ⁵⁹Fe. Έχει μελετηθεί η απομάκρυνση του ⁵⁹Fe από το πλάσμα, η ενσωμάτωσή του εντός των ερυθροκυττάρων και η παρουσία του σε πολλά μέρη του σώματος όπως το ιερόν οστόν, τον σπλήνα, και το ήπαρ. Η στενή σύνδεση του ⁵⁹Fe με την αιμοσφαιρίνη επιτρέπει τον προσδιορισμό της θέσης και της συχνότητας ερυθροποίησης όπως επίσης και εκτίμηση της αποτελεσματικότητας ή μη της ερυθροποίησης. Η ένεση ραδιενεργού ⁵⁹Fe στο πλάσμα ακολουθείται από μια ταχεία πτώση του ⁵⁹Fe μέσα σε 3-5 ώρες, με μία κάθαρση 50% εντός 90 λεπτών. Αυτό αποτελεί και τον χρόνο ημίσειας ζωής του ⁵⁹Fe που είναι 86 λεπτά. Ο ρυθμός με τον οποίο μεταφέρεται από το πλάσμα ο σίδηρος προς τον μυελό, είναι 26mg/ημέρα ή 0,70 mg/ημέρα/dl αίματος⁸⁸⁻⁹⁹. Ο ρυθμός με τον οποίο μεταφέρεται ο ⁵⁹Fe από τον μυελό προς τα κυκλοφορούντα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι 21 mg/day ή 0,56 mg/ημέρα/dl αίματος⁹⁹. Η χρησιμοποίηση του απομακρυνόμενου από το πλάσμα σιδήρου είναι περίπου 80%, γιατί το συνολικό ποσό σιδήρου που αφαιρείται από το πλάσμα, δεν ενσωματώνεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια, αφού είναι πιθανόν να υπάρχει και ανεπιτυχής ερυθροποίηση. Ο χρόνος μεταφοράς του ⁵⁹Fe από τον μυελό στην κυκλοφορία είναι 3,5 ημέρες και μπορεί να εκτιμήσει την ερυθροκυτταρική απάντηση⁸⁸.

1.3.7 Ο σίδηρος του εμβρύου και του νεογνού

Ο σίδηρος που μεταφέρεται από την μητέρα στο έμβρυο, εξαρτάται πλήρως από τον πλακούντα. Αυτό το όργανο αφαιρεί από την μητρική κυκλοφορία τον αναγκαίο σίδηρο ακόμη και όταν υπάρχει ένδεια σιδήρου στη μητέρα¹⁰⁰. Ο μηχανισμός μεταφοράς του σιδήρου μέσω του πλακούντα παραμένει άγνωστος¹⁰¹.



Υπάρχει γραμμική συσχέτιση μεταξύ του περιεχομένου ολικού σιδήρου και του σωματικού βάρους (ΒΣ) στο έμβρυο και το νεογνό. όπως φαίνεται στον παρακάτω πίνακα 8.

Πίνακας 8: Συσχέτιση βάρους γέννησης και αποθηκευμένου σιδήρου.

Βάρος γέννησης (Kg)	Αποθηκευμένος Fe (mg)
1,5	120
2	160
2,5	200
3	240
3,5	280

Αν και ο σίδηρος που μεταφέρεται στο έμβρυο τα 2 πρώτα τρίμηνα της κύησης είναι αμελητέος, στο τρίτο τρίμηνο αυτός αυξάνει στα 4 mg/ημέρα, έτσι ώστε το συνολικό ποσό να πλησιάζει στα τελειόμηνα τα 300 mg. Η αύξηση του σιδήρου του σώματος είναι παράλληλη με την ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους του εμβρύου στο τρίτο τρίμηνο¹⁰⁰. Στα πρόωρα νεογνά το έλλειμμα του σιδήρου κατά την γέννηση είναι σε άμεση αναλογία με το έλλειμμα του σωματικού βάρους. Αφού ο σίδηρος του εμβρύου και το σωματικό βάρος αυξάνουν αναλογικά, το έμβρυο διατηρεί μια σταθερή σχέση περίπου 75 mg Fe/kg εμβρύου σ' ολόκληρη την κύηση. Το 75% του σιδήρου με το οποίο "προικίζεται" το νεογνό είναι στα ερυθρά αιμοσφαίρια ενώ το 25% στις αποθήκες και κυρίως στο ήπαρ¹⁰¹.

Το ποσό του σιδήρου στο νεογέννητο εξαρτάται από το συνολικό όγκο των ερυθρών και την συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης. Ο όγκος των ερυθρών εξαρτάται από τον όγκο του αίματος που κυκλοφορεί. Ο όγκος του αίματος καθορίζεται από το βάρος γέννησης, τον χρόνο και την μέθοδο απολίνωσης του ομφάλιου λώρου¹⁰², καθώς και από τον όγκο της μητροεμβρυϊκής μετάγγισης¹⁰³.



Στα τελειόμηνα νεογνά αμέσως μετά τον τοκετό ο όγκος αίματος ποικίλλει από 70-100 ml/KBΣ με μέση τιμή τα 85 ml/KBΣ. Στα πρόωρα νεογνά ο όγκος αίματος ποικίλλει από 89-105 ml/KBΣ τις πρώτες λίγες ημέρες ζωής¹⁰⁴. Ο αυξημένος όγκος αίματος στα πρόωρα νεογνά, είναι αποτέλεσμα του αυξημένου όγκου πλάσματος με τον όγκο των ερυθρών ανά κιλό βάρους σώματος να βρίσκεται ουσιαστικά στα επίπεδα του τελειόμηνου. Στα πρόωρα νεογνά παρατηρείται μια σταδιακή ελάττωση του όγκου πλάσματος με την αύξηση της ηλικίας κύησης. Τα νεογνά, με ενδομήτρια καθυστέρηση της αύξησης έχουν μεγαλύτερο όγκο πλάσματος αμέσως μετά την γέννηση σε σύγκριση με νεογνά με κατάλληλο για την ηλικία κύησης βάρος γέννησης. Στα τελειόμηνα νεογνά ο όγκος αίματος υπολογίζεται στα 73-77 ml/KBΣ τον 1^ο μήνα ζωής.

Στα νεογέννητα, ο ολικός όγκος αίματος αυτορυθμίζεται ταχέως μετά τον τοκετό, ο όγκος του πλάσματος ελαττώνεται και ο όγκος των ερυθρών ουσιαστικά παραμένει σταθερός. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα μια αύξηση της μάζας ερυθρών, του Ht καί της Hb.

Η συνολική μάζα της αιμοσφαιρίνης μπορεί να υπολογισθεί αν πολλαπλασιάσουμε τον όγκο του αίματος (περίπου 85ml/KBΣ) με την συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης ανά 100 ml αίματος. Με δεδομένο ότι κάθε γραμμάριο αιμοσφαιρίνης περιέχει 3,4 mg Fe, μπορούμε να υπολογίζουμε το συνολικό ποσό του σιδήρου του σώματος. Ετσι για παράδειγμα, σε ένα νεογνό με βάρος σώματος (BΣ) 4 κιλά υπάρχουν 232 mg Fe που κυκλοφορούν αίμα. Τα 51 mg Fe είναι στο ήπαρ και τον σπλήνα και 16 mg Fe στη μυοσφαιρίνη και τα άλλα ένζυμα. Σε ένα νεογνό με B.Σ 3 κιλά, περιέχονται 106 mg Fe στην αιμοσφαιρίνη, 11mg στις αποθήκες και 12mg ως μη-αιμικός σίδηρος. Στα νεογνά (πρόωρα & τελειόμηνα) οι μεταβολές του όγκου αίματος είναι τέτοιες, ώστε να φθάσουν στα επίπεδα ενηλίκου στο τέλος του 1ου μήνα ζωής. Ο μέσος όγκος αίματος τον 1ο μήνα αναφέρεται ότι κυμαίνεται στα 70-73 ml/Kg ενώ στους ενήλικες είναι περίπου 77 ml/Kg¹⁰⁴.

Στον όγκο αίματος του νεογέννητου επιδρά και ο χρόνος απολίνωσης του ομφάλιου λώρου λόγω της πλακουντιακής μετάγγισης. Τα πλακουντιακά αγγεία περιέχουν 75-125 ml αίματος κατά την γέννηση ή το 1/2 ως το 1/3 του συνολικού αίματος του εμβρύου¹⁰².



Η μέθοδος απολίνωσης του ομφάλιου λώρου μεταβάλλει τον όγκο αίματος του νεογέννητου. Νεογνό που κρατιέται κάτω από το επίπεδο του πλακούντα, μπορεί να πάρει επιπλέον αίμα λόγω διαφοράς στην υδροστατική πίεση. Ο Υαο και συν.¹⁰³ απέδειξαν ότι η υδροστατική πίεση που παράγεται, όταν τοποθετήσουμε το νεογνό 40 cm κάτω από την είσοδο του κόλπου, είναι ικανή να μεταφέρει όλο το αίμα του πλακούντα σε 30 δευτερόλεπτα, ενώ, αν κρατιέται σε ψηλότερο επίπεδο από την είσοδο του κόλπου η μεταφορά αίματος σταδιακά ελαττώνεται ή και σταματά τελείως. Έχει αποδειχθεί ότι τα νεογνά στα οποία καθυστέρησε να κοπεί ο ομφάλιος λώρος, έχουν υψηλότερη αιμοσφαιρίνη κατά την 1η εβδομάδα της ζωής. Ο Lanzkowsky¹⁰⁵ απέδειξε, όπως φαίνεται και στον πίνακα 9, ότι υπάρχει στατιστικά χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη από την 13η ως την 24η ώρα ζωής και από την 72η ως την 96 ώρα σε 63 νεογνά στα οποία ο ομφάλιος λώρος κόπηκε αμέσως μετά τον τοκετό συγκρινόμενος με 68 νεογνά που ο ομφάλιος λώρος κόπηκε μετά τον πλακουντιακό διαχωρισμό. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά από την γέννηση ως την 12η ώρα ζωής. Ο αιματοκρίτης και η αιμοσφαιρίνη δεν διέφεραν στις μητέρες και των δύο ομάδων. Το στράγγισμα με το χέρι του ομφάλιου λώρου μπορεί να προσθέσει 75 ml αίματος ή 40 mg Fe στις αποθήκες του νεογνού. Με αυτή την τεχνική αυξάνεται η ποσότητα αίματος που παίρνει το νεογνό, ακόμη και αν καθυστερήσει η απολίνωση του ομφάλιου λώρου.

Πίνακα 9: Τιμές Hb(g/dl) σε νεογνά με διαφορετικό χρόνο απολίνωσης.

	N	0-12	13-24	72-96
Άμεση απολίνωση	63	19.8 ± 2.2	18.2 ± 2.0	18.1 ± 1.9
Καθυστερημένη απολίνωση	68	20.1 ± 2.0	19.9 ± 1.9	19.7 ± 1.8
P		NS	<0.001	<0.001



Ο όγκος της εμβρυο-μητρικής μετάγγισης μπορεί να έχει μεγάλη επίδραση στον όγκο αίματος του νεογνού. Όπως είναι σήμερα γνωστό, στο 50% των εγκύων ανιχνεύονται εμβρυϊκά κύτταρα στη μητρική κυκλοφορία σε κάποιο στάδιο της κύησης ή κατά τον τοκετό⁸⁷. Στο 8% των εγκύων αυτές οι απώλειες είναι μεγάλες για το έμβρυο και ως ποσότητα ποικίλει από 0,5 -40 ml και στο 1% φθάνει τα 100 ml. Πιο σπάνια μπορεί να μεταφερθεί αίμα και από την μητέρα προς το νεογνό οπότε έχουμε σαν αποτέλεσμα την αύξηση του όγκο αίματος τους και την εμφάνιση πολυκυτταραιμίας.

Αυτές οι αλλαγές στο όγκο αίματος καθορίζουν και το ποσόν του σιδήρου που υπάρχει στο νεογνό κατά τη γέννηση.

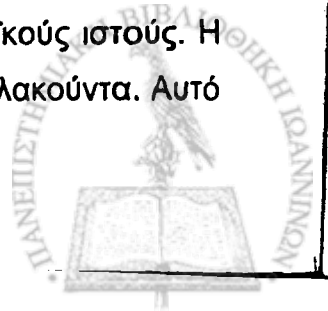
Ο συνολικός σίδηρος που έχει το νεογνό στη γέννηση ποικίλλει από 50-100 mg/Kg με μια μέση τιμή 78 mg/Kg, αν το νεογνό είναι μεγαλύτερο από 2 Kg. Από το ποσό αυτό, στις αποθήκες βρίσκονται τα 15 mg/Kg¹⁰⁶.

Φαίνεται ότι ο πιο πρακτικός δείκτης για να προσδιοριστεί το ποσό του σιδήρου στο νεογέννητο είναι το βάρος σώματος και τα αρχικά επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Μετρήσεις του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης πρέπει να γίνονται κατά την γέννηση.

Τα επίπεδα Fe στο έμβρυο τους πρώτους 5-6 μήνες της κύησης είναι χαμηλότερα από τα επίπεδα Fe στη μητέρα. Μετά τα επίπεδα Fe αυξάνονται βαθμιαία και τους τελευταίους 2 μήνες της κύησης είναι υψηλότερα στο έμβρυο από ότι στη μητέρα. Ομοίως, η φερριτίνη που δείχνει το ποσόν του αποθηκευμένου σιδήρου, είναι πολύ υψηλότερη στο έμβρυο από ότι στη μητέρα¹⁰⁷. Κατά την διάρκεια της πρώτης ημέρα της ζωής, συμβαίνει μία ταχεία πτώση στα επίπεδα σιδήρου. Τα επίπεδα σιδήρου κατόπιν σταδιακά αυξάνουν, έτσι ώστε την 2η εβδομάδα το εύρος κυμαίνεται από 125 ως 141 mg/dl¹⁰⁷.

1.3.8 Η μεταφορά σιδήρου από την μητέρα στο έμβρυο

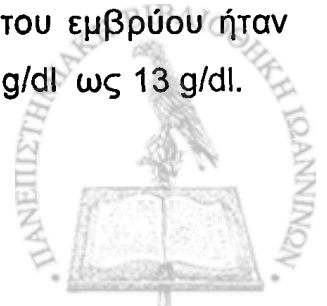
Περίπου 1 γραμμάριο σιδήρου απαιτείται κατά την ανάπτυξη ενός τελειόμηνου νεογνού και από αυτό τα 300 mg είναι αποθηκευμένα στους εμβρυϊκούς ιστούς. Η μεταφορά του σιδήρου στο έμβρυο εξαρτάται αποκλειστικά από τον πλακούντα. Αυτό



το όργανο αφαιρεί το σίδηρο, που είναι αναγκαίος για την εμβρυϊκή ανάπτυξη, από τη μητρική κυκλοφορία, ακόμα και σε καταστάσεις με ανεπάρκεια σιδήρου στη μητέρα
100-108

Ο καθοριστικός παράγοντας για την απορρόφηση του σιδήρου από το γαστρεντερικό σωλήνα της μητέρας είναι ο PIT (plasma iron turnover). Συνήθως οι ανάγκες σε σίδηρο των κυττάρων της ερυθράς σειράς που βρίσκονται στο μυελό ρυθμίζουν και τον PIT. Κατά την διάρκεια της κύησης, εν τούτοις, η πλακουντιακή πρόσληψη σιδήρου αυξάνει τον PIT και αυτό με την σειρά του την γαστρεντερική απορρόφηση του σιδήρου. Αυτή η φυσιολογική αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου από το γαστρεντερικό σωλήνα της εγκύου έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του διαθέσιμου ποσού σιδήρου για το έμβρυο⁸⁸. Ο πλακούντας είναι πλήρης σε υποδοχείς τρανσφερρίνης (transferrin receptors), που διευκολύνουν την πρόσληψη του σιδήρου¹⁰⁹. Ο μηχανισμός όμως μεταφοράς του σιδήρου μέσω του πλακούντα παραμένει άγνωστος¹⁰¹. Μία υπόθεση είναι ότι μετά την πρόσληψη ο σίδηρος αποχωρίζεται από την πλακουντιακή φερριτίνη και μεταφέρεται στην περιοχή της εμβρυϊκής κυκλοφορίας. Αφού η έκφραση των υποδοχέων της τρανσφερρίνης του πλακούντα αυξάνει, σε απάντηση των αυξανόμενων αναγκών του εμβρύου, ο μηχανισμός ρύθμισης της απορρόφησης του σιδήρου πρέπει να είναι ενιαίος για την πλακουντο-εμβρυϊκή μονάδα¹¹⁰. Άγνωστος είναι επίσης ο μηχανισμός με τον οποίο ο σίδηρος συνδέεται με την τρανσφερρίνη στην εμβρυϊκή κυκλοφορία. Ο σίδηρος μεταφέρεται δια μέσου του πλακούντα προς μία κατεύθυνση. Μεταφορά του σιδήρου από το έμβρυο στη μητέρα δεν έχει αποδειχθεί.

Όταν υπάρχει ανεπάρκεια σιδήρου στη μητέρα, ο πλακούντας φροντίζει μόνον για την ευημερία του εμβρύου. Το όργανο αυτό αφαιρεί όλο τον απαραίτητο για το έμβρυο σίδηρο από την μητέρα, ακόμη και σε βάρος της ισορροπίας σιδήρου στη μητέρα. Για χρόνια, οι ερευνητές συζητούσαν την επίδραση της ανεπάρκειας σιδήρου της μητέρας στο έμβρυο. Ένα σημείο στο οποίο υπήρξε καθολική συμφωνία, ήταν ότι είναι σπάνια νεογνική αναιμία που να οφείλεται σε ανεπάρκεια σιδήρου της εγκύου¹¹¹⁻¹¹². Η απάντηση σ' αυτό δόθηκε από μία μελέτη γυναικών που είχαν εκλεκτική αποβολή του εμβρύου¹¹³. Βρέθηκε ότι τα αποθέματα σιδήρου του εμβρύου ήταν φυσιολογικά, όταν οι μητέρες τους είχαν τιμή αιμοσφαιρίνης από 6 g/dl ως 13 g/dl.



Ο Bothwell και συν.¹¹⁴ μελετώντας έγκυα κουνέλια απέδειξε ότι το ποσόν του Fe που μεταφέρεται από το μητρικό πλάσμα αυξάνει προοδευτικά με την ηλικία κύησης και το βάρος του εμβρύου.

Ο Lanzkowsky και συν.¹⁰⁵ δεν βρήκαν σημαντική διαφορά στους αιματολογικούς δείκτες τις πρώτες 96 ώρες ζωής και τον τρίτο μήνα, σε νεογνά που οι μητέρες τους είχαν λάβει σίδηρο κατά την κύηση σε σχέση με τα νεογνά μητέρων που δεν είχαν λάβει σίδηρο.

Οι Rios και συν.¹¹¹ δεν βρήκαν διαφορά στα νεογνά που οι μητέρες τους είχαν λάβει σίδηρο στην κύηση σε σχέση με νεογνά μητέρων που δεν είχαν λάβει σίδηρο στις τιμές φερριτίνης. Αυτό δείχνει ότι δεν επηρεάζονται ούτε και τα αποθέματα σιδήρου στα νεογνά.

Από τις παραπάνω μελέτες, φαίνεται ότι η ανεπάρκεια σιδήρου στην μητέρα δεν προκαλεί σιδηροπενική αναιμία στο νεογνό κατά την νεογνική και την βρεφική ηλικία. Παράγοντες, όπως το βάρος γέννησης και ο ρυθμός αύξησης, η περιεκτικότητα της διατροφής σε σίδηρο και οι απώλειες αίματος, φαίνεται να παίζουν σπουδαιότερο ρόλο από ότι το ισοζύγιο σιδήρου στη μητέρα.

1.3.9 Οι μεταβολές στο σίδηρο του νεογνού μετά την γέννηση

Η ερυθροποίηση στο έμβρυο και στο νεογνό βρίσκεται υπό την επίδραση της ερυθροποιητίνης. Στο σχετικά υποξικό περιβάλλον του εμβρύου τα επίπεδα ερυθροποιητίνης είναι υψηλά και η ερυθροποίηση είναι ενεργός⁵⁶.

Κατά την γέννηση, 75% του Fe του σώματος βρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη. Ο κορεσμός του αρτηριακού αίματος νεογνού σε οξυγόνο αυξάνει από το 45% της εμβρυϊκής ζωής στο 95% και μετά την πρώτη εβδομάδα η ερυθροποιητίνη καθίσταται ανενεργής¹¹⁵. Αμέσως μετά την γέννηση μειώνεται σταδιακά η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και φθάνει στο κατώτερο όριο στα πρόωρα την 7η εβδομάδα και στα τελειόμηνα τον 2ο-3ο μήνα. Αυτή η φάση, αποτελεί την «φυσιολογική αναιμία» του νεογνού και συμβάλλει στην εξοικονόμηση Fe για τον οργανισμό, αφού κατά τις πρώτες 6 εβδομάδες της ζωής υπάρχει καταστολή του μυελού, η οποία οφείλεται στην αυξημένη οξυγόνωση του αίματος¹¹⁶.



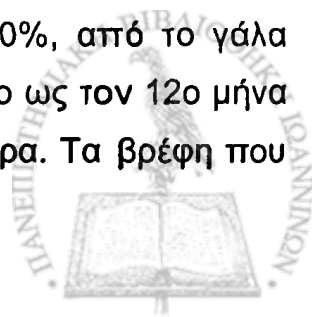
Ο σίδηρος, που απελευθερώνεται από την καταστροφή των ερυθρών, αποθηκεύεται στο ήπαρ, τον σπλήνα, και τον μυελό, για να χρησιμοποιηθεί αργότερα. Κατά την 6η εβδομάδα ζωής, μόνο το 40% του Fe του σώματος χρησιμοποιείται στην αιμοσφαιρίνη. Η αιμοσφαιρίνη φθάνει στα χαμηλότερα επίπεδα την 8η εβδομάδα της ζωής. Πρέπει να δοθεί έμφαση στο ότι η αναιμία αυτού του σταδίου οφείλεται σε καταστολή της ερυθροποίησης και της σύνθεσης αιμοσφαιρίνης, κατά την διάρκεια της οποίας η καταστροφή των ερυθρών είναι φυσιολογική ή ελαφρώς αυξημένη. Μετά αυτό το στάδιο, επανέρχεται στα φυσιολογικά η ερυθροποίηση¹¹⁷.

Στον 4ο μήνα της ζωής η ποσότητα του Fe στην αιμοσφαιρίνη είναι περίπου ίδια με αυτή που υπάρχει στη γέννηση. Καθώς συνεχίζεται η ταχεία αύξηση του σώματος τον πρώτο χρόνο ζωής σε ένα φυσιολογικό βρέφος, ιδιαίτερα δε σε ένα χαμηλού βάρους γέννησης νεογνό, απαιτείται διπλασιασμός του ποσού σιδήρου στην αιμοσφαιρίνη κατά το χρονικό αυτό διάστημα. Ο επιπλέον σίδηρος που απαιτείται, πρέπει να προσληφθεί δια των τροφών. Η αποτυχία πρόσληψης σιδήρου μέσω των τροφών, οδηγεί σε σιδηροπενική αναιμία. Έτσι, σιδηροπενική αναιμία παρατηρείται σε βρέφη, που αυξάνουν ταχέως και τρέφονται αποκλειστικά με γάλα και δημητριακά τα οποία έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε σίδηρο¹¹⁸.

Το κυριότερο αίτιο σιδηροπενικής αναιμίας στη βρεφική ηλικία οφείλεται στην κατανάλωση των αποθεμάτων σιδήρου, λόγω της ταχείας αύξησης και της πτωχής δίαιτας σε σίδηρο¹¹⁹.

Στις τροφές ο σίδηρος περιέχεται με 2 μορφές: (α) ο σίδηρος της αίμης περιέχεται στο κρέας και σπάνια αναλογεί σε περισσότερο από το 1/4 του σιδήρου που προσλαμβάνουν τα βρέφη. Η απορρόφηση αυτού του σιδήρου δεν επηρεάζεται από τα συστατικά άλλων τροφών. (β) ο μη ενσωματωμένος σίδηρος στην αίμη που βρίσκεται στις τροφές με μορφή αλάτων. Την απορρόφηση του αυξάνει το ασκορβικό οξύ, τα σάκχαρα και τα αμινοξέα και μειώνουν τα άλατα φυτικού οξέως, τα οξαλικά και τα τανικά άλατα¹²⁰.

Η απορρόφηση του σιδήρου από το μητρικό γάλα είναι 50%, από το γάλα αγελάδας 10% και από τα εμπλουτισμένα γάλατα 4%. Από τον 4ο ως τον 12ο μήνα ζωής απορροφώνται ημερήσια περίπου 0,9 mg σιδήρου την ημέρα. Τα βρέφη που



θηλάζουν σπάνια εξαντλούν τα αποθέματα σιδήρου πριν τον έκτο μήνα ζωής. Όταν προστίθενται στερεές τροφές στη διατροφή του βρέφους, τότε πρέπει να χορηγείται και σίδηρος. Η ηλικία που συχνότερα παρατηρείται σιδηροπενική αναιμία στα βρέφη είναι μεταξύ 6 και 9 μηνών. Η σύσταση της Αμερικάνικης Παιδιατρικής Ακαδημίας είναι να χορηγείται σίδηρος στα τελειόμηνια 1 mg/Kg από τον 4ο μήνα και 2 mg/Kg στα πρόωρα, όχι αργότερα από τον 2ο μήνα. Σύμφωνα με τους Αμερικάνους, φόρμουλες που περιέχουν σίδηρο 12mg/dl προλαμβάνουν την αναιμία στα τελειόμηνια νεογνά κατά τη βρεφική ηλικία ¹¹⁸.

Σε μία μελέτη που έγινε στη Χιλή¹²¹, η οποία περιελάμβανε περισσότερα από 800 βρέφη που γεννήθηκαν με βάρος γέννησης μεγαλύτερο από 3 κιλά που θήλαζαν μέχρι τον 6ο μήνα και κατόπιν χορηγήθηκαν εναλλάξ δύο φόρμουλες που περιείχαν, η πρώτη 12,7 mg/L σίδηρο και η δεύτερη 2,3 mg/L, δεν παρατηρήθηκε τον 12ο μήνα ζωής διαφορά στην συχνότητα εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας (2,8% έναντι 3,8%). Σε άλλη μελέτη που έγινε στην Ιταλία¹²², σε νεογνά που θήλαζαν αποκλειστικά από τον 6ο μήνα ως τον 12^ο, το 30% των νεογνών παρουσίαζαν σιδηροπενική αναιμία. Στην ηλικία των 2 χρόνων 12% των παιδιών στη Βρετανία παρουσίαζαν σιδηροπενική αναιμία, ενώ στους ασιατικούς πληθυσμούς το 29%. Μεταξύ τεσσάρων και δώδεκα μηνών, ο σίδηρος αυξάνει κατά 130 mg.

Για την εργαστηριακή εκτίμηση του ισοζυγίου του σιδήρου είναι χρήσιμος ο προσδιορισμός των παρακάτω παραγόντων: Ht, Hb, ΔΕΚ, μέσος όγκος ερυθρών (MCV-Mean Corpuscular Volume), μέση ποσότητα αιμοσφαρίνης ανά ερυθρό (MCH-Mean Corpuscular Hemoglobin), μέση πυκνότητα αιμοσφαρίνης ανά ερυθρό (MCHC-Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration), σίδηρος ορού, φερριτίνη, τρανσφερρίνη, σιδηροπλασμίνη, και οι υποδοχείς τρανσφερρίνης.

Οι υποδοχείς τρανσφερρίνης (transferin receptors-TfR)) είναι γλυκοπρωτεΐνες που βρίσκονται στην επιφάνεια των κυττάρων. Χρησιμεύουν στην μεταφορά του σιδήρου μέσω της κυτταρικής μεμβράνης στο εσωτερικό του κυττάρου. Οι υποδοχείς τρανσφερρίνης συνδέονται ισχυρά με την τρανσφερρίνη. Η ένωση αυτή γίνεται στον ορό. Οι υποδοχείς τρανσφερρίνης που κυκλοφορούν στο ορό, πριν να ενωθούν με την τρανσφερρίνη, αποτελούν τους διαλυτούς υποδοχείς τρανσφερρίνης (soluble transferrin receptors-sTfR). Το ποσόν των κυκλοφορούντων sTfR είναι σε αναλογία με το ποσόν των υποδοχέων τρανσφερρίνης που βρίσκονται στην επιφάνεια του

κυττάρου¹²³. Το σύμπλεγμα «υποδοχέων τρανσφερρίνης και τρανσφερρίνης» εισέρχεται στο εσωτερικό του κυττάρου, όπου η τρανφερρίνη απελευθερώνει τον σίδηρο στα κυτοχρώματα. Οι υποδοχείς της τρανσφερρίνης που απελευθερώνονται, επανέρχονται στην επιφάνεια του κυττάρου επιτρέποντας σε άλλο σύμπλεγμα «υποδοχέων τρανσφερρίνης και τρανσφερρίνης» να εισέλθει στο κύτταρο. Έτσι η ικανότητα των κυττάρων να προσλαμβάνουν σίδηρο, εξαρτάται από δύο παράγοντες: α) τη συγκέντρωση και τον % κορεσμό της τρανσφερρίνης και β) τον αριθμό των TfR στην επιφάνεια του κυττάρου. Ο αριθμός των υποδοχέων τρανσφερρίνης στην επιφάνεια του κυττάρου εξαρτάται από την συγκέντρωση του σιδήρου στο κυτόχρωμα του κυττάρου¹²⁴. Η συγκέντρωσή των sTfR στο πλάσμα είναι ένας δείκτης που αυξάνει σε σιδηροπενικές καταστάσεις και δεν συσχετίζεται με τα επίπεδα σιδήρου ορού και φερριτίνης^{125,126}. Αυξάνει επίσης σε καταστάσεις αυξημένης ερυθροποίησης. Δεν σχετίζεται επίσης με το ΒΓ και την ηλικία κύησης στο γεογέννητο. Σε υγιείς ενήλικες η συγκέντρωση του κυμαίνεται από 7,6-37,7 nmol/L με μέση τιμή $19,6 \pm 5,0$ nmol/L¹²⁷.



2. ΦΩΣΦΟΡΟΣ

2.1 Ο μεταβολισμός του φωσφόρου

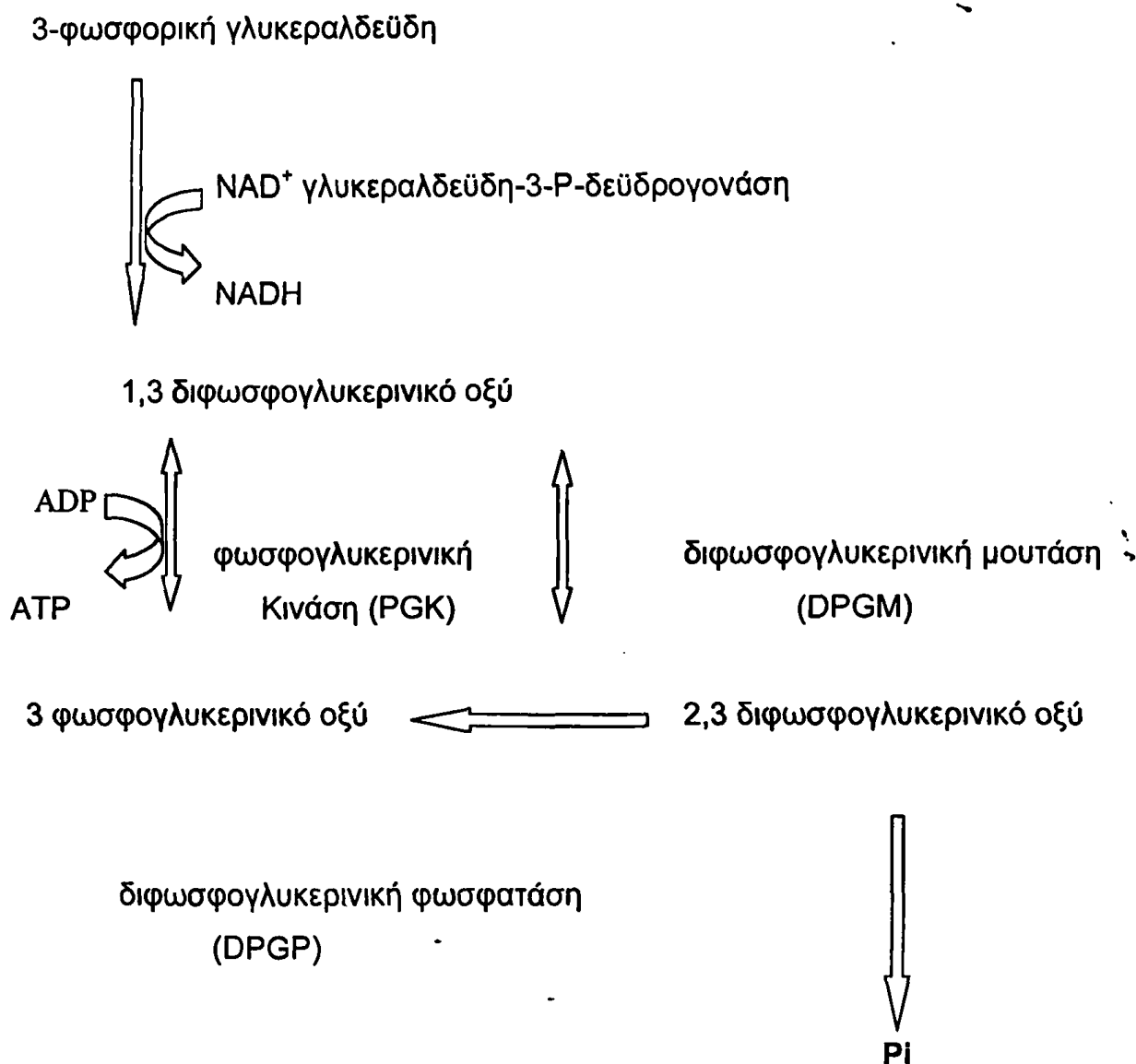
Ο φωσφόρος παίζει σημαντικό ρόλο στη δομή και τη λειτουργία όλων των ζωντανών κυττάρων. Βρίσκεται σε οργανική και ανόργανη μορφή μέσα και έξω από τα κύτταρα¹²⁸. Το 85% του ολικού φωσφόρου του οργανισμού βρίσκεται στα οστά σε μορφή υδροξυαπατίτη και το 15% βρίσκεται στους μαλακούς ιστούς. Επομένως η σχέση οστικής προς μη οστική συγκέντρωση φωσφόρου είναι 85/15^{129,130}. Στα ερυθρά αιμοσφαίρια οι οργανικές ενώσεις του ATP και 2,3 DPG, είναι απαραίτητες για την μορφολογία των κυττάρων και την αποδέσμευση του οξυγόνου προς τους ιστούς.

Στον ενδοκυττάριο χώρο, ο φωσφόρος αποτελεί το κύριο ενδοκυττάριο ανιόν και βρίσκεται σε ανόργανη μορφή σαν φωσφορικό κάλιο και φωσφορικά άλατα. Σαν ελεύθερο ιόν υπάρχει σε πολύ μικρή συγκέντρωση. Το μεγαλύτερο μέρος όμως του ενδοκυττάριου φωσφόρου είναι οργανικό¹³¹. Αυτό αποτελεί σημαντικό δομικό οργανικό συστατικό διαφόρων μακρομορίων, όπως τα νουκλεϊκά οξέα, τα φωσφολιπίδια, οι φωσφοπρωτεΐνες, το γλυκογόνο και τα ενδιάμεσα προϊόντα του μεταβολισμού των υδατανθράκων ATP, το 2,3 διφωσφογλυκερινικό οξύ (2,3 DPG), των λιπών, των πρωτεϊνών και πολλών συνενζύμων¹⁰⁸. Το 2,3 DPG και λιγότερο το ATP και το αδενοσινοδιφωσφορικό οξύ (ADP) ελαττώνουν τη χημική συγγένεια οξυγόνου-αιμοσφαιρίνης μετακινώντας δεξιά την καμπύλη απελευθέρωσης O₂ όταν αυξάνεται, οδηγώντας σε αυξημένη απελευθέρωση O₂ προς τους ιστούς.^{131,132}

2.2 2,3 - DPG

Το 2,3 DPG είναι μία οργανική φωσφορική ένωση «χαμηλής ενέργειας» που βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στα ερυθρά. Στο σχήμα 3 φαίνεται διαγραμματικά η σύνθεση του 2,3-DPG. Η σύνθεση του αποτελεί παρέκκλιση από την κύρια γλυκολυτική οδό (Embded-Meyerhof) και σχηματίζεται από το 1,3 DPG μέσω του κύκλου Rapoport-Luebering¹³³.





Σχήμα 3: Ο κύκλος του Rapoport-Luebering στα ερυθροκύτταρα και η σχέση του με την κατά Embden-Meyerhof οδό της γλυκόλυσης στο επίπεδο των φωσφορικών ριζών.

Έχει βρεθεί ότι το 90% της γλυκόζης που προσλαμβάνεται από τα ερυθρά αιμοσφαίρια, μετατρέπεται σε 2,3 DPG. Τη σύνθεση του 2,3 DPG ρυθμίζουν οι συγκεντρώσεις του 1,3 DPG, του 2,3 DPG και λιγότερο του 3 φωσφογλυκερινικού οξέος και των ανόργανων φωσφορικών. Ένας άλλος σημαντικός παράγοντας που ρυθμίζει την παραγωγή του 2,3 DPG είναι το δυναμικό ενέργειας του κυττάρου, δηλαδή η αναλογία ATP/ADP μέσα στα ερυθρά αιμοσφαίρια. Μείωση αυτής της αναλογίας έχει αρνητική επίδραση στη σύνθεση του 2,3 DPG¹³⁴. Τά ένζυμα που ρυθμίζουν την σύνθεση και την αποσύνθεση του 2,3 DPG, η διφωσφορογλυκερινική συνθετάση/φωσφατάση έχει μελετηθεί παλαιότερα¹³⁵. Πρόσφατα μελετήθηκε η κινητική

της διφωσφορογλυκερινικής συνθετάσης/φωσφατάσης και ανεπτυχθή μαθηματικό μοντέλο που να ερμηνεύει τις μεταβολές του 2,3 DPG σε διαφορετικές συνθήκες ^{136,137,138}.

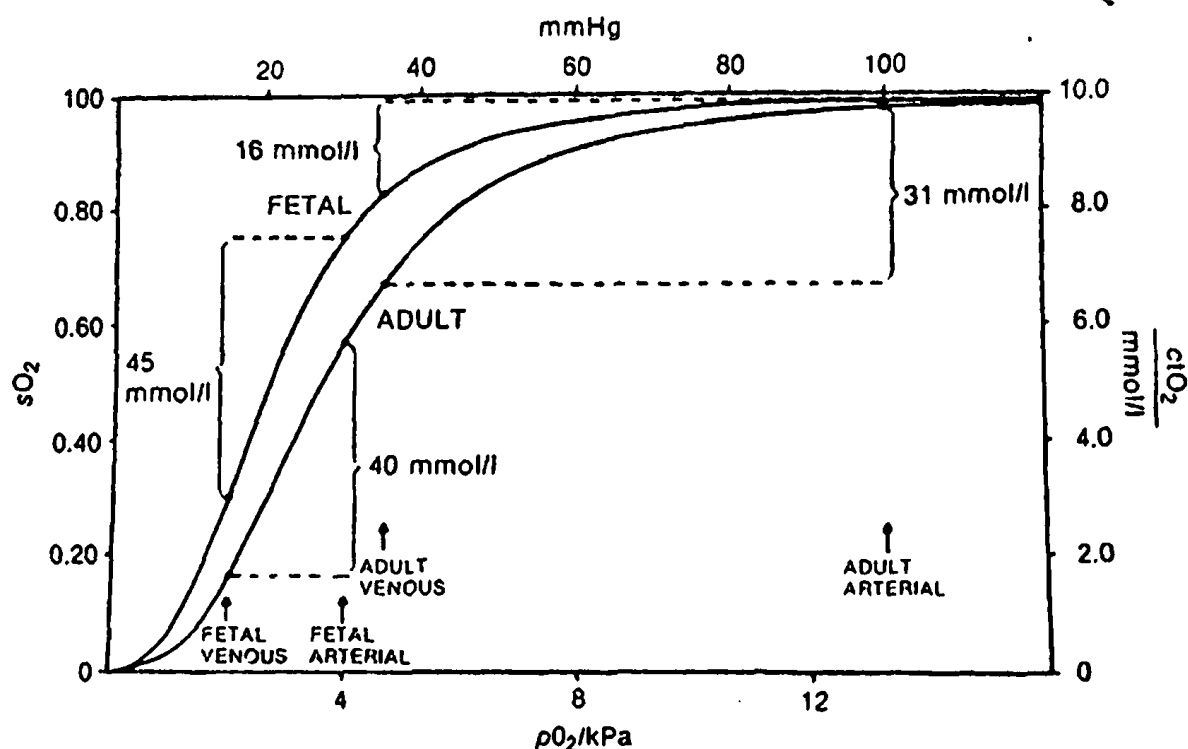
Μόλις το 2,3 DPG σχηματισθεί, δεσμεύεται από τη δεοξυαιμοσφαιρίνη (μοριακή σχέση 1:1 υπό φυσιολογικό pH: 7,25-7,45). Συνδεόμενο με τη μη οξυγονωμένη μορφή της αιμοσφαιρίνης (Hb), σταθεροποιεί το μόριό της και ελαττώνει την τάση της να ενωθεί με το οξυγόνο (O₂)¹³⁹.

Το 2,3 DPG των ερυθρών αιμοσφαιρίων παίζει σημαντικό ρόλο στην απελευθέρωση O₂ στους ιστούς¹⁴⁰. Επίσης το 2,3 DPG είναι πιο αποτελεσματικό στο να ελαττώνει τη χημική συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο σε σύγκριση με το ATP, ADP, AMP και το πυροφωσφορικό οξύ. Ποσοτικά το 2,3 DPG είναι η σημαντικότερη οργανική φωσφορική ένωση των ερυθροκυττάρων, γιατί αποτελεί το 60% περίπου όλων των οργανικών φωσφορικών ενώσεων¹²⁹. Η συγκέντρωσή του στα ερυθρά αιμοσφαίρια ανέρχεται σε 5 μmol/ml ερυθρών κατά μέσο όρο και μεταβάλλεται κατά την εμβρυϊκή και την πρώτη νεογνική περίοδο¹⁴¹. Τα επίπεδα της Hb, το pH, η οξυγόνωση των ιστών και η δραστηριότητα των ενζύμων των ερυθροκυττάρων επηρεάζουν το 2,3 DPG. Τα γηρασμένα ερυθρά έχουν μικρότερη συγκέντρωση 2,3 DPG από τα νεαρά κύτταρα και επομένως μεγαλύτερη τάση σύνδεσης της Hb με το O₂¹⁴².

Το 2,3 DPG μετατοπίζει την καμπύλη κορεσμού της Hb προς τα δεξιά (Σχήμα 4) με δύο μηχανισμούς: με την ένωσή του στο μόριο της Hb και με την ελάττωση του pH των ερυθροκυττάρων λόγω αρνητικού φορτίου του μορίου του. Στη δεύτερη περίπτωση, δημιουργείται το φαινόμενο του BOHR κατά το οποίο η αύξηση του PCO₂ (υπερκαπνία) και η ελάττωση του pH μετατοπίζει την καμπύλη προς τα δεξιά σε αίμα ενήλικα αλλά και εμβρύου¹⁴³.

Η μείωση του 2,3 DPG εμποδίζει την απελευθέρωση οξυγόνου σε κυτταρικό επίπεδο και ως εκ τούτου προκαλεί μείωση της παράδοσης οξυγόνου στους ιστούς¹⁴⁴. Σε περίπτωση υποφωσφαταιμίας έχουμε ελαττωματική κατασκευή των ερυθροκυττάρων που οδηγεί σε μικροσφαιροκυττάρωση, τα καθιστά δύσκαμπτα και σε σπάνιες περιπτώσεις αιμολύονται. Στις περιπτώσεις που συμβαίνει αιμόλυση, η συγκέντρωση των κυττάρων σε ATP είναι μικρότερη από το 15% του φυσιολογικού¹⁴⁵.





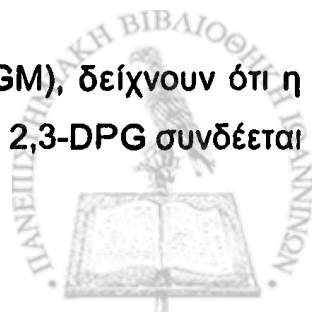
fetal: εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη, adult: αιμοσφαιρίνη ενήλικα, fetal venous: εμβρυϊκό φλεβικό, fetal arterial: εμβρυϊκό αρτηριακό, adult venous: φλεβικό ενήλικα, adult arterial: αρτηριακό ενήλικα

Σχήμα 4: Η καμπύλη κορεσμού της Hb με O_2 και της μερικής πίεσης του O_2 στους ιστούς κάτω από σταθερές συνθήκες pH, PCO_2 (40 mmHg) και θερμοκρασία 37°C.

Χαμηλά επίπεδα ανόργανου φωσφόρου ορού κάτω των φυσιολογικών επιπέδων αναφέρεται ότι ελαττώνουν το γλυκολυτικό ρυθμό και τα επίπεδα του ATP και του 2,3 DPG. Επίσης, αναφέρεται ότι τα επίπεδα του φωσφόρου του ορού σχετίζονται καλά με τον ενδοκυτταριο ανόργανο φωσφόρο (RBCPi) των ερυθροκυττάρων στο πρόωρο νεογνό¹⁴⁶.

Το ερυθροκύτταρο συνθέτει το 2,3 DPG από το 1,3 DPG, παρουσία τού ενζύμου 2,3 διφωσφογλυκερινική μουτάση. Το 2,3 DPG στη συνέχεια υδρολύεται σε 3-φωσφογλυκερινικό και ανόργανο φωσφόρο από το ένζυμο 2,3 διφωσφογλυκερινική φωσφατάση¹³³.

Μελέτες για τη 2,3 διφωσφογλυκερινική μουτάση (2,3 DPGM), δείχνουν ότι η δράση της αναστέλλεται από το ίδιο το προϊόν 2,3 DPG¹⁴⁰. Όταν το 2,3-DPG συνδέεται



με τη δεοξυαιμοσφαιρίνη, τότε σταματά να εμποδίζει τη δράση της 2,3 DPGM. Αυτό φαίνεται να εξηγεί τα αυξημένα επίπεδα του 2,3DPG, που παρατηρούνται σε καταστάσεις υποξαιμίας, όπως σε κυανωτικές καρδιοπάθειες, χρόνια νοσήματα του πνεύμονα, έκθεση σε μεγάλα ύψη και χρόνια αναιμία, δηλαδή σε καταστάσεις όπου η συγκέντρωση της δεοξυαιμοσφαιρίνης αυξάνεται. Επίσης, αύξηση του pH διεγείρει τη γλυκόλυση των ερυθροκυττάρων και την παραγωγή του 2,3 DPG, ενώ στην οξέωση συμβαίνει το αντίθετο¹⁴¹.

Σε πρόωρα νεογνά ηλικία κύησης μικρότερα των 36 εβδομάδων, το 2,3 DPG είναι σημαντικά χαμηλότερο από τα τελειόμηνα νεογνά και μάλιστα πιο χαμηλό στα ηλικία κύησης 28-30 εβδομάδων απ'ότι στα ηλικίας κύησης 34-36 εβδομάδων¹⁴⁷. Οι συγκεντρώσεις 2,3 DPG στα ερυθροκύτταρα του τελειομήνου νεογνού είναι ίδιες και μεγαλύτερες από αυτές του φυσιολογικού ενήλικα. Κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της ζωής το επίπεδο του 2,3 DPG των ερυθροκυττάρων αυξάνεται, ενώ κατά τη δεύτερη με τρίτη εβδομάδα της ζωής επιστρέφει στα επίπεδα που βρισκόταν κατά τη γέννηση¹³⁴.

Στη μελέτη των Barretto και συν βρέθηκε ότι το 2,3 DPG αυξάνει μετά τη γέννηση παράλληλα με την αύξηση του φωσφόρου¹⁴⁸. Επίσης έχει παρατηρηθεί ότι υπάρχει ελάττωση της δραστηριότητας της 2,3 DPG φωσφατάσης, στην οποία μπορεί να οφείλεται η αύξηση του 2,3 DPG λόγω μειωμένης διάσπασης αυτού.

Η ανεπάρκεια Pi στον εξωκυττάριο χώρο μπορεί να επιδράσει στο ρυθμό της γλυκόλυσης, με αποτέλεσμα την πτώση του 2,3 DPG και του ATP των ερυθροκυττάρων. Η ελάττωση του 2,3 DPG έχει ιδιαίτερα σημαντική επίπτωση στους ιστούς που χρησιμοποιούν O₂ για παραγωγή ενέργειας και ιδιαίτερα στον εγκέφαλο, όπου ο αερόβιος μεταβολισμός της γλυκόζης και η σύνθεση του ATP μέσω του κύκλου του Krebs απαιτεί O₂¹⁴⁹.

Στην υποξαιμία αυξάνεται ο εξωκυττάριος Pi, ενώ ο ενδοκυττάριος Pi (RBCPi) παραμένει στα ίδια επίπεδα. Το ATP ελαττώνεται, πιθανόν λόγω ελάττωσης της ταχύτητας της γλυκόλυσης και το 2,3 DPG αυξάνεται. Η σχέση RBCPi/PIPi είναι σημαντικά χαμηλότερη στα ασφυκτικά νεογνά (υποξαιμία και υπερκαπνία) σε σχέση με τους μάρτυρες. Ο μεταβολισμός του ενδοκυττάρου φωσφόρου δεν ακολουθεί τις μεταβολές του εξωκυττάρου. Σε νεογνά με ΣΑΔ και τα οποία ελάμβαναν οξυγόνο με hood, παρατηρήθηκε ότι κατά την διάρκεια χορήγησης του οξυγόνου μειώνεται τόσο ο φωσφόρος του πλάσματος, όσο το ATP και το 2,3 DPG των ερυθρών



αιμοσφαιρίων¹⁵⁰. Αντίθετα σε έρευνες που έγιναν στο παρελθόν σε ενήλικες όπου το RBCPi ακολουθεί παράλληλα τις μεταβολές του εξωκυττάριου P_i ¹⁴⁹.

Ο τρόπος με τον οποίον ο φωσφόρος εισέρχεται μέσα στα κύτταρα δεν είναι απόλυτα γνωστός. Φαίνεται πως υπάρχει μια διευκολυνόμενη μεταφορά και παράγοντες όπως το pH, η συγκέντρωση των πρωτεϊνών και το 2,3 DPG έχουν αναφερθεί να επηρεάζουν τα επίπεδα του RBCPi.

Το φυσιολογικό πρόωρο νεογνό έχει ελαττωμένη συγκέντρωση του 2,3 DPG που οφείλεται στην ελαττωμένη σύνθεσή του ή /και σε αυξημένη αστάθεια του. Τα επίπεδα του 2,3 DPG ελαττώνονται περαιτέρω σε καταστάσεις υποξαιμίας ή /και οξέωσης.

Η ανάλυση των γλυκολυτικών ενδιαμέσων παραγόντων στα πρόωρα νεογνά, δείχνει μία σημαντική αύξηση της συγκέντρωσης της G-6-P και των TTP (total triose phosphate) σε σχέση με τα τελειόμηνια. Η δραστηριότητα της πυρουβικής κινάσης (pyruvate kinase-PK) είναι επίσης σημαντικά αυξημένη στα πρόωρα νεογνά. Η αυξημένη συγκέντρωση της G-6-P και των TTP σχετίζεται με ένα πληθυσμό ερυθροκυττάρων μικρότερης μέσης ηλικίας. Η μέση συγκέντρωση του 3-PG (3-phosphoglycerate) των ερυθροκυττάρων και το ATP είναι ψηλότερα στα πρόωρα

146,151



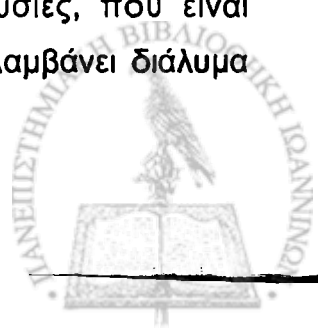
3. ΟΛΙΚΗ ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ

3.1 Η Ολική Παρεντερική Διατροφή στη νεογνική ηλικία

Η Ολική Παρεντερική Διατροφή (ΟΠΔ) ενδείκνυται σε εκείνα τα νεογνά που δεν μπορούν να σιτιστούν από το στόμα για κάποιο χρονικό διάστημα. Στόχοι της χορήγησης ΟΠΔ είναι: α) η χορήγηση των κατάλληλων θερμίδων και θρεπτικών ουσιών, ώστε να αποτρέπεται ο καταβολισμός καλύπτοντας τον βασικό μεταβολισμό και να διατηρούν ένα θετικό ισοζύγιο αζώτου στα νεογνά που μεγαλώνουν σε θερμοκρασία ουδετέρου θερμικού περιβάλλοντος και β) η σωματική ανάπτυξη των νεογνών¹⁵². Η χορήγηση ΟΠΔ ενδείκνυται σε νεογνά με βάρος γέννησης <1500 γραμμαρίων, σε νεογνά με σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας (ΣΑΔ), νεκρωτική εντεροκολίτιδα, σε νεογνά με συγγενείς ανωμαλίες του γαστρεντερικού σωλήνα και σε προεγχειρητικές και μετεγχειρητικές καταστάσεις όπως γαστρόσχιση, ατρησία εντέρου, διαφραγματοκήλη και συστροφή του εντέρου. Η ΟΠΔ μπορεί να χορηγηθεί και ως συμπλήρωμα της εντερικής διατροφής σε νεογνά με βάρος γέννησης <1200 γραμμαρίων κατά την νεογνική περίοδο όταν η θερμιδική κάλυψη δεν μπορεί να επιτευχθεί μόνο με την εντερική σίτιση¹⁵³.

Η εφαρμογή της ΟΠΔ στις νεογνικές μονάδες έχει επιτρέψει την αύξηση της επιβίωσης των πολύ χαμηλού βάρους γέννησης και των βαρέως πασχόντων νεογνών. Χορηγείται από περιφερική ή κεντρική φλέβα. Οι παράγοντες που λαμβάνονται υπ' όψιν για την επιλογή της πιο κατάλληλης οδού χορήγησης είναι η αναμενόμενη διάρκεια χορήγησής της και οι θερμιδικές ανάγκες που θα πρέπει να καλυφθούν. Η κεντρική φλεβική οδός είναι κατάλληλη για μακράς διάρκειας χορήγησης και για την ικανοποίηση αυξημένων θερμιδικών αναγκών του νεογνού, λόγω της δυνατότητας χορήγησης πυκνών διαλυμάτων. Δεν χρησιμοποιείται για την χορήγηση ΟΠΔ ο αρτηριακός ομφαλικός καθετήρας γιατί έχει συνδεθεί με την εμφάνιση νεκρωτικής εντεροκολίτιδας σε αυξημένη συχνότητα και υψηλότερης θνητότητας¹⁵⁴. Η περιφερική οδός προτιμάται όταν προβλέπεται σύντομη διάρκεια χορήγησης, λιγότερο από 10 ημέρες, με κύριο σκοπό την διατήρηση της υπάρχουσας κατάστασης θρέψης και αποτροπής του καταβολισμού¹⁵⁵.

Τα παρεντερικά διαλύματα περιέχουν όλες εκείνες τις ουσίες, που είναι απαραίτητες για την διατήρηση και την αύξηση των νεογνών. Περιλαμβάνει διάλυμα



αμινοξέων (L- αμινοξέα) σε κρυσταλλική μορφή, διάλυμα γλυκόζης, γαλάκτωμα λιπιδίων 20%, ηλεκτρολύτες, μέταλλα, βιταμίνες και ιχνοστοιχεία.

Το ποσόν της ΟΠΔ που χορηγείται εξαρτάται από την ημέρα της ζωής του νεογνού, την ηλικία κύησης και τα προβλήματα που παρουσιάζει το νεογνό. Το νεογνό, εφ' όσον η νοσηλεία του γίνεται σε ουδέτερο θερμικό περιβάλλον, χρειάζεται ενέργεια 45-55 Kcal ανά κιλό βάρους σώματος (ΚΒΣ) την ημέρα για την συντήρησή του (βασικός μεταβολισμός). Οι θερμίδες αυτές επαρκούν, αν η ΟΠΔ διαρκέσει για χρονικό διάστημα μικρότερο της μιας εβδομάδας. Μετά το χρονικό αυτό διάστημα οι θερμίδες πρέπει να αυξηθούν, έτσι ώστε να επιτυγχάνεται η αύξηση του νεογνού. Για να επιτευχθεί αύξηση ίση με την ενδομήτρια (15 γραμμάρια/ ΚΒΣ/ ημέρα) χρειάζονται επί πλέον 75 Kcal/ ΚΒΣ/ ημέρα. Οι θερμίδες αυτές πρέπει να προέρχονται κατά 55% από τους υδατάνθρακες, 33% από τα λίπη και 12% από τις πρωτεΐνες¹⁵⁶.

Η μονοϋδρική γλυκόζη είναι ο υδατάνθρακας που χρησιμοποιείται στα περεντερικά διαλύματα των νεογνών. Είναι η κύρια πηγή ενέργειας της ΟΠΔ παρέχοντας το 45-55% των ολικών θερμίδων. Χρησιμοποιείται σαν άμεση πηγή ενέργειας από όλα τα συστήματα του οργανισμού, κυρίως όμως από τα ερυθροκύτταρα, το κεντρικό νευρικό σύστημα, τα νεφρά και τον αμφιβληστροειδή. Όταν υπάρχει έλλειψη γλυκόζης, οι προαναφερόμενοι ιστοί μπορεί να προσαρμοστούν και να χρησιμοποιήσουν κετονικά σώματα. Επειδή όμως τα νεογνά έχουν χαμηλά αποθέματα λίπους, η παραγωγή κετονικών σωμάτων είναι περιορισμένη και έτσι η εξωγενής παροχή γλυκόζης είναι απαραίτητη. Με την καύση ενός γραμμαρίου γλυκόζης απελευθερώνονται 3,4 Kcal, με την πρωτεΐνη 4,1 Kcal και με το λίπος 9,1 Kcal. Στα πρόωρα η έγχυση γλυκόζης διατηρείται μεταξύ 4-6 mg/ΚΒΣ/λεπτό. Τα πρόωρα νεογνά έχουν ανάγκη σχετικά μεγάλες ποσότητες γλυκόζης λόγω της υψηλής σχέσης του βάρους εγκεφάλου προς το βάρος του σώματος. Η ικανότητά τους όμως να μεταβολίσουν την γλυκόζη είναι περιορισμένη. Τα επίπεδα γλυκόζης του ορού πρέπει να διατηρούνται μεταξύ 45mg% και 130mg%¹⁵⁷.

Σήμερα στην ΟΠΔ χρησιμοποιούνται τα συνθετικά L-αμινοξέα, τα οποία περιέχουν τα απαραίτητα και μη αμινοξέα. Απαραίτητα αμινοξέα είναι η φαινυλαλανίνη, η βαλίνη, η λευκίνη, η ισολευκίνη, η θρεονίνη, η μεθειονίνη, η τρυπτοφάνη και η λυσίνη. Τα ημι-απαραίτητα αμινοξέα είναι η ιστιδίνη, η τυροσίνη, η κυστεΐνη και η ταυρίνη, και τα μη απαραίτητα είναι η γλυκίνη, η αλανίνη, η προλίνη, η σερίνη, η αργινίνη, το ασπαρτικό οξύ και το γλουταμινικό οξύ^{158,159}. Τα πρόωρα νεογνά εμφανίζουν

καθυστέρηση στη σύνθεση της κυστεΐνης, γιατί το ένζυμο συνθετάση της κυστεΐνης – θρεονίνης αρχίζει να συνθέτεται στο τέλος της εμβρυϊκής ζωής¹⁶⁰. Επίσης τα πρόωρα νεογνά έχουν ελαττωμένη ικανότητα μεταβολισμού της τυροσίνης και μεθειονίνης¹⁶¹.

Τα διαλύματα κρυσταλλικών αμινοξέων 4^{ης} γενιάς έχουν καλύτερη βιοδιαθεσιμότητα, χαμηλή ωσμωτικότητα και είναι ελεύθερα ηλεκτρολυτών. Έτσι είναι πιο κατάλληλα προσαρμοσμένα για τα πρόωρα νεογνά¹⁶². Στα νεογνά με βάρος γέννησης <1000 γραμμαρίων συνιστάται τ' αμινοξέα να χορηγούνται σε ποσότητες ως και 3,5 γραμμάρια/ΚΒΣ/ημέρα. Όταν δίδεται αυτή η δόση και τουλάχιστον 60 Kcal/ΚΒΣ/ημέρα σε μορφή γλυκόζης και λίπους, τότε τα αμινοξέα χρησιμοποιούνται ως δομικό υλικό από τα νεογνά¹⁶³.

Η χορήγηση λίπους είναι αναγκαία στην ΟΠΔ, γιατί επιτυγχάνεται αύξηση των θερμίδων και θετικό ισοζύγιο αζώτου με λιγότερο όγκο υγρών. Με τα λίπη παρέχεται το λινολενικό και το λινιλεϊκό οξύ τα οποία αποτελούν δομικά συστατικά της κυτταρικής μεμβράνης και είναι πρόδρομες ουσίες για την παραγωγή άλλων λιπαρών οξέων, (όπως το αραχιδονικό οξύ) και των μακράς αλύσου λιπαρών οξέων. Η χορήγηση ξεκινά προοδευτικά από 1 γραμμάρια/ΚΒΣ/ημέρα και φτάνει τα 3,5 γραμμάρια/ΚΒΣ/ημέρα. Τα λίπη πρέπει να παρέχουν το 50% της μη πρωτεϊνικής ενέργειας¹⁶⁴.

Με την ΟΠΔ πρέπει επίσης να χορηγούνται ηλεκτρολύτες, μέταλλα, ιχνοστοιχεία και βιταμίνες σε δόσεις ανάλογες με τις ανάγκες του νεογνού. Κατά την χορήγηση της ΟΠΔ στο νεογνό χρειάζεται στενή παρακολούθηση, γιατί παρατηρούνται αρκετά συχνά επιπλοκές. Οι κυριότερες επιπλοκές είναι η σηψαιμία, οι μεταβολικές επιπλοκές, (υπεργλυκαιμία, υπογλυκαιμία, διαταραχές Na, K, Cl, Ca, και P), η υπερλιπιδαιμία, η ελάττωση της λειτουργίας του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος (ΔΕΣ), ο χολοστατικός ίκτερος και η οστεοπενία της προωρότητας.

Η παρασκευή της ΟΠΔ πρέπει να γίνεται κάτω από αυστηρά άσηπτες συνθήκες, χρησιμοποιώντας τράπεζα νηματικής ροής (Laminar flow) και φίλτρα μικροβίων. Η επιτυχία της ΟΠΔ εξαρτάται από την εμπειρία του προσωπικού και πρέπει να εφαρμόζεται σε κέντρα που έχουν καταλληλο εξοπλισμό.



4. ΣΚΟΠΟΣ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Είναι γνωστό ότι η χορήγηση ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης (ΕΠΟ) σε δόση μεγαλύτερη των 500 U/ΚΒΣ σε νεογνά με χαμηλό βάρος γέννησης οδηγεί σε μείωση των μεταγγίσεων^{5,165,166,167,168}. Ενώ στις περισσότερες μελέτες η ΕΠΟ χορηγήθηκε σε πρόωρα νεογνά μετά την τρίτη εβδομάδα ζωής (όταν η κατάσταση της υγείας τους ήταν σταθεροποιημένη), υπάρχουν αμφιλεγόμενα αποτελέσματα από χορήγηση ΕΠΟ σε νεογνά από την τρίτη ημέρα ζωής, αν δηλαδή μειώνει τον αριθμό των μεταγγίσεων^{169,170,171,172}. Επειδή δεν υπάρχουν στη βιβλιογραφία μελέτες που να μελετούν ταυτόχρονα τα επίπεδα του ATP και του 2,3-DPG των ερυθροκυττάρων, σε πρόωρα νεογνά που έλαβαν ΕΠΟ, τον πρώτο χρόνο ζωής ο σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να εκτιμήσει:

(1) τον μεταβολισμό του φωσφόρου στα ερυθρά αιμοσφαίρια που παράγονται μετά από χορήγηση ΕΠΟ σε πρόωρα νεογνά.

(2) να εκτιμήσει τα επίπεδα των sTfR τον πρώτο χρόνο ζωής, σε απάντηση στην χορήγηση ανασυνδυασμένης ΕΠΟ και

(3) την επίδραση της πρώιμης χορήγησης ΕΠΟ στις ανάγκες για μεταγγίσεις σε πρόωρα νεογνά που λαμβάνουν ολική παρεντερική διατροφή κατά την διάρκεια χορήγησης της ΕΠΟ.



ΕΙΔΙΚΟ

ΜΕΡΟΣ



5.1 ΥΛΙΚΟ - ΜΕΘΟΔΟΙ

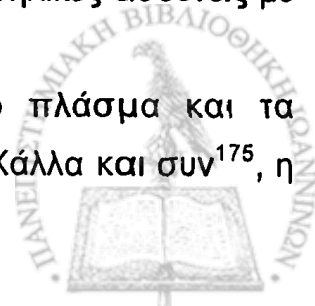
Σαράντα οκτώ πρόωρα νεογνά που γεννήθηκαν με ΒΓ<1750g μελετήθηκαν προδρομικά. Η επιλογή των νεογνών στα οποία χορηγήθηκε ΕΠΟ έγινε τυχαία, εναλλάξ σε κάθε δεύτερο νεογνό με την σειρά εισόδου στη ΜΕΝΝ το χρονικό διάστημα 1/1/95 ως 31/12 96 (Ομάδα Α, n=25). Τα νεογνά τα οποία δεν έλαβαν ΕΠΟ ήταν 23 και αποτέλεσαν την ομάδα Β (Ομάδα Β, n=23).

Τα κριτήρια για εισαγωγή των νεογνών στη μελέτη ήταν: να είναι αναπνευστικά σταθερά (pH 7.25-7.40, P_{aO_2} 50-70 Torr, P_{aCO_2} <55 Torr), να έχουν επαρκή αρτηριακή πίεση και διούρηση (1-4 ml/KBΣ/ώρα). Από την μελέτη αποκλείσθηκαν τα νεογνά με συγγενή κυανωτική καρδιοπάθεια, χρωμοσωμική ανωμαλία, αιμολυτική νόσο, και τα νεογνά που απεβίωσαν πριν την 3^η ημέρα ζωής. Στα νεογνά που δεν σιτιζόταν από το στόμα, χορηγούνταν φώσφορος συμπληρωματικά με την παρεντερική διατροφή, για να διατηρήσουν τον φωσφόρο του πλάσματος σταθερό¹⁴⁶. Η ΕΠΟ χορηγήθηκε σε δόση 300 μονάδων /KBΣ, τρεις φορές την εβδομάδα κάθε δεύτερη ημέρα, για να επιτευχθεί επαρκές ερέθισμα της ερυθροποίησης¹⁶⁶, αρχίζοντας από την 3^η ημέρα και συνεχιζόταν μέχρι την 45^η ημέρα ζωής (μετά την 6^η εβδομάδα ζωής αρχίζει η ενδογενής παραγωγή ερυθροποιητίνης⁶³). Από τη 14^η ημέρα ζωής χορηγούνταν σίδηρος από το στόμα σε δόση 4 mg/KBΣ και στις δύο ομάδες τις μελέτης.

Ενα δεύτερο τμήμα της μελέτης περιέλαβε 25 από τα αρχικά 48 νεογνά, τα οποία κατά την διάρκεια της νοσηλείας τους έλαβαν ολική παρεντερική διατροφή (ΟΠΔ), λόγω της πρωτοπαθούς νόσου (σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας, νεκρωτική εντεροκολίτιδα, μη ανοχή σίτισης από το στόμα). Τα 12 από τα 25 νεογνά είχαν λάβει ΕΠΟ (ΟΜΑΔΑ Γ) και τα υπόλοιπα 13 ήταν από τούς μάρτυρες που έπαιρναν ΟΠΔ χωρίς την χορήγηση ΕΠΟ (ΟΜΑΔΑ Δ).

Οι παράμετροι που μετρήθηκαν ήταν: επίπεδα ΕΠΟ, αιματοκρίτης, αιμοσφαιρίνη, αιματολογικό πλακάκι, δικτυοερυθροκύτταρα (ΔΕΚ), σίδηρος ορού, sTfR, επίπεδα φερριτίνης, φωσφόρος ορού, φωσφόρος ερυθρών αιμοσφαιρίων, 2,3-DPG, ATP και επίπεδα φυλλικού οξέος. Επίσης υπολογίστηκε ο δείκτης TfR-F (sTfR/log Ferritin), που έχει επιβεβαιωθεί σαν ένας καλός δείκτης σιδηροπενίας σε ενήλικες ασθενείς με μειωμένες αποθήκες σιδήρου¹²⁸.

Για τον προσδιορισμό του ανόργανου φωσφόρου στο πλάσμα και τα ερυθροκύτταρα χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος που ανέπτυξαν οι Χάλλα και συν¹⁷⁵, η



οποία βασίζεται στη φωτομετρική μέθοδο προσδιορισμού φωσφοανιόντων των Fiske και Subarrow. Οι απαιτήσεις της μεθόδου σε ολικό αίμα και πλάσμα προσαρμόστηκαν στις ελάχιστες ποσότητες του διαθέσιμου δείγματος, έτσι ώστε για όλες τις μετρήσεις χρησιμοποιήθηκαν συνολικά 200 μl ολικού αίματος και 200 μl πλάσματος. Η διαδικασία ήταν η παρακάτω: Αποπρωτεΐνωση δειγμάτων του ηπαρινισμένου αίματος και πλάσματος, γίνεται ξεχωριστά, με υπερχλωρικό οξύ (1N) και εξουδετέρωση του υπερκείμενου με ρυθμιστικό διάλυμα βάσης (KOH/ιμιδαζόλη). Ακολουθεί αντίδραση του ανόργανου φωσφόρου με οξυνισμένο μολυβδαινικό αμμώνιο για το σχηματισμό σύμπλοκου άλατος, το οποίο στη συνέχεια εκχυλίζεται σε οργανικό διαλύτη (Ισοβουτανόλη/Πετρελαϊκός αιθέρας). Κατόπιν γίνεται αναγωγή του συμπλόκου αυτού με χλωριούχο κασσίτερο (SnCl_2), το οποίο δίνει μπλε χρώμα ανάλογα με την περιεκτικότητά του σε φωσφόρο. Με τη βοήθεια της πρότυπης καμπύλης αναφοράς και του αιματοκρίτη υπολογίζεται η περιεκτικότητα του ανόργανου φωσφόρου στο πλάσμα και τα ερυθρά αιμοσφαίρια.

Το ATP και 2,3-DPG μετρήθηκαν με την μέθοδο Sigma με συντελεστή μεταβλητότητας 0.93% και 2.6% αντίστοιχα. Επίπεδα αιμοσφαιρίνης F μετρήθηκαν με ηλεκτροφόρηση χρησιμοποιώντας ένα ανιχνευτή gel scanner (Sebia, France).

Τα επίπεδα ΕΠΟ προσδιορίστηκαν με ραδιοανοσολογική μέθοδο (kit of Diagnostic System Laboratories Inc., Webster, Texas, USA) χρησιμοποιώντας ευαίσθητο και ειδικό αντι-ορό για ΕΠΟ (μεταξύ μετρήσεων συντελεστής μεταβλητότητας 7.6% και εντός της μέτρησης συντελεστής μεταβλητότητας 3.9%). Τα επίπεδα φερριτίνης μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας μία μικρομοριακή ανοσοενζυμική μέθοδο σε ένα αυτόματο αναλυτή (IMX, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL). Η μέθοδος έχει εντός της μεθόδου συντελεστή μεταβλητότητας 3.4% και μεταξύ μετρήσεων συντελεστή μεταβλητότητας 3.5%. Οι sTfR μετρήθηκαν με ανθρώπινη sTfR ανοσοαντίδραση (R&D Systems, Mineapolis, MA) με μεταξύ μετρήσεων συντελεστή μεταβλητότητας 6.4% και εντός της μέτρησης συντελεστή μεταβλητότητας 7.2%. Τα επίπεδα σιδήρου μετρήθηκαν με μία χρωματογραφική μέθοδο χρησιμοποιώντας kit της Elitech Diagnostics (61500, Sees, France).

Όλες οι εξετάσεις γινόνταν την 3^η και 14^η ημέρα ζωής, τον 1^ο μήνα και ανά μήνα μέχρι τον 6ο μήνα, τον 9ο μήνα και τον 12ο μήνα ζωής.



5.2 Στατιστική ανάλυση

Η στατιστική ανάλυση και η επεξεργασία των αποτελεσμάτων έγιναν σε υπολογιστή Macintosh με τη χρήση του προγράμματος Statview SE+Graphics, Abacus Concepts, Inc. Τα ευρήματα αναλύθηκαν χρησιμοποιώντας μία μέθοδο στατιστικής ανάλυσης των βιομετρικών παραμέτρων της Statview SE+graph (Abacus Concepts, USA). Η μέθοδος ANOVA χρησιμοποιήθηκε για πιθανές μεταβολές κατά τη διάρκεια της μελέτης, ενώ το Student's t-test και απλή regression ανάλυση, χρησιμοποιήθηκαν για να αναδειχθούν διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων μελέτης.



6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

6.1. Ο μεταβολισμός του φωσφόρου στα ερυθρά αιμοσφαίρια που παράγονται μετά την χορήγηση ΕΠΟ σε πρόωρα νεογνά

Η μέση ηλικία κύησης και το μέσο βάρος γέννησης στις ομάδες Α (με ΕΠΟ) και Β (χωρίς ΕΠΟ) φαίνονται στον πίνακα 10 και δεν διαφέραν στατιστικά σημαντικά μεταξύ τους.

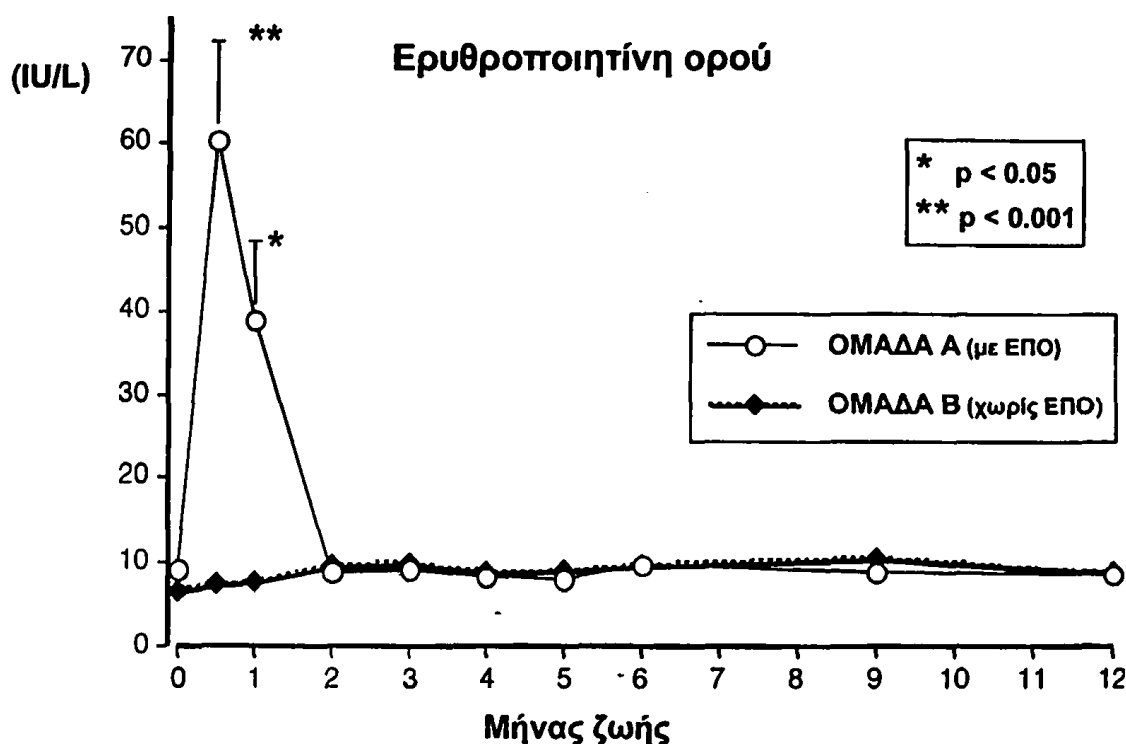
Πίνακας 10. Η ηλικία κύησης και το βάρος γέννησης των νεογνών στις ομάδες Α (n=25) και Β (n=23)

	ΗΚ ($\pm$ SD) (εβδομάδες)	ΒΓ ($\pm$ SD) (γραμμάρια)	P
ΟΜΑΔΑ Α (με ΕΠΟ)	31,4 $\pm$ 1,9	1360 $\pm$ 277	NS
ΟΜΑΔΑ Β (χωρίς ΕΠΟ)	32,2 $\pm$ 2,3	1436 $\pm$ 192	NS

Οι πίνακες 13, 14, 15, 16, 17, (σελίδες 96 ως 100) δείχνουν τις μετρηθείσες μέσες τιμές $\pm$ SD σε πρόωρα νεογνά με χορήγηση ΕΠΟ (Ομάδα Α) και χωρίς χορήγηση ΕΠΟ (ομάδα Β, μάρτυρες).

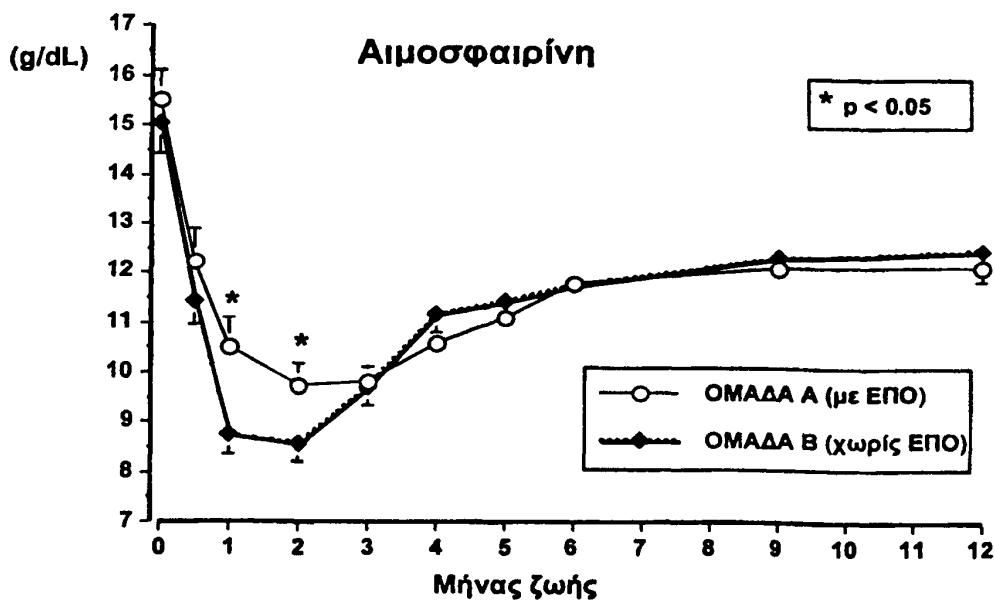


Στο σχήμα 5 παρουσιάζονται οι μεταβολές των επιπέδων ΕΠΟ τον πρώτο χρόνο της ζωής. Τα επίπεδα ΕΠΟ ήταν σημαντικά υψηλότερα ($p < 0.001$) στην ομάδα που έλαβε ΕΠΟ κατά το χρονικό διάστημα της χορήγησής της αλλά δύο εβδομάδες μετά την διακοπή της χορήγησης ΕΠΟ ήταν όμοια με τα επίπεδα στην ομάδα Β.

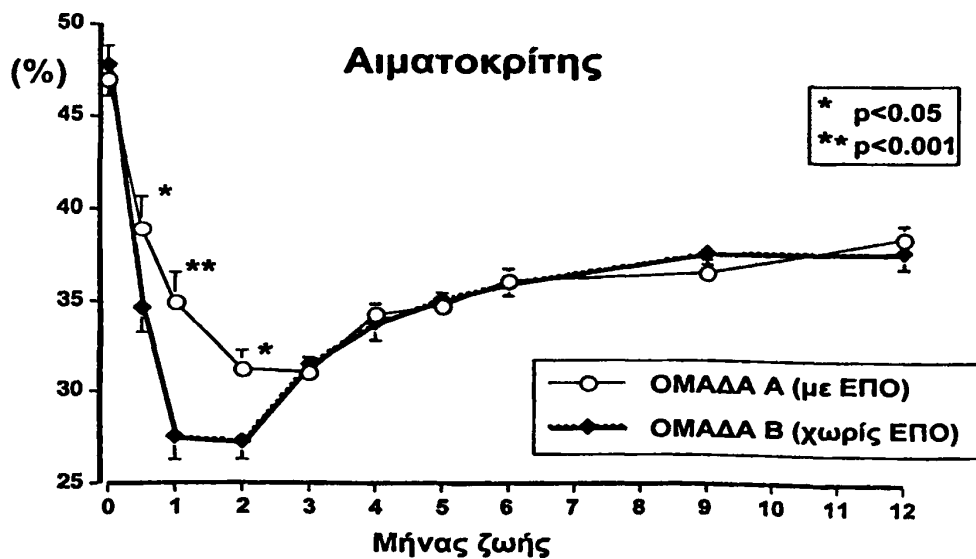


Σχήμα 5: Η διακύμανση της μέσης τιμής των επιπέδων της ερυθροποιητίνης ορού στις δύο ομάδες παιδιών της μελέτης κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής

Στα σχήματα 6 και 7 παρουσιάζονται οι διακυμάνσεις των μέσων τιμών των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη στις δύο ομάδες μελέτης.

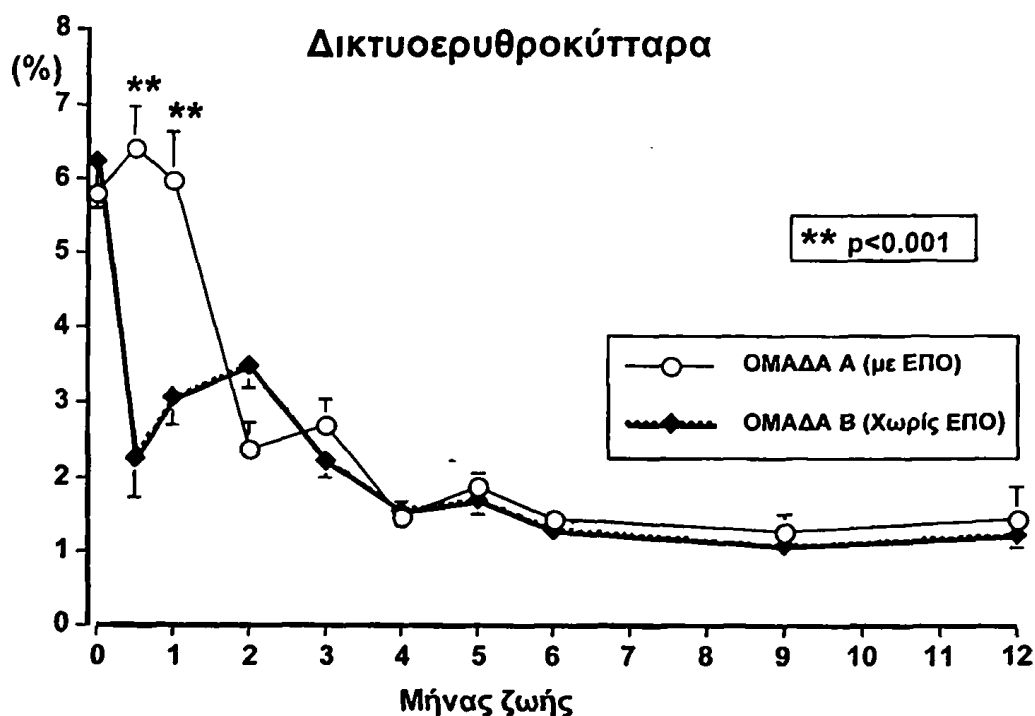


Σχήμα 6: Η διακύμανση της μέσης τιμής των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης στις δύο ομάδες παιδιών της μελέτης κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής.



Σχήμα 7: Η διακύμανση της μέσης τιμής του αιματοκρίτη (%) στις δύο ομάδες παιδιών της μελέτης κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής

Τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης (σχήμα 6) ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στην ομάδα Α από την 14η ημέρα ζωής, συγκρινόμενα με τις τιμές της ομάδας Β ($p < 0.02$). Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης παρέμειναν αυξημένα ως και τον 2ο μήνα ζωής ($p < 0.05$), ενώ κατά την υπόλοιπη χρονική περίοδο της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων. Τα επίπεδα του αιματοκρίτη (σχήμα 7) ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα στην ομάδα Α από την 14η ημέρα ζωής ως και τον 2ο μήνα ζωής ενώ κατά την υπόλοιπη χρονική περίοδο της μελέτης ήταν παρόμοια μεταξύ των δύο ομάδων.

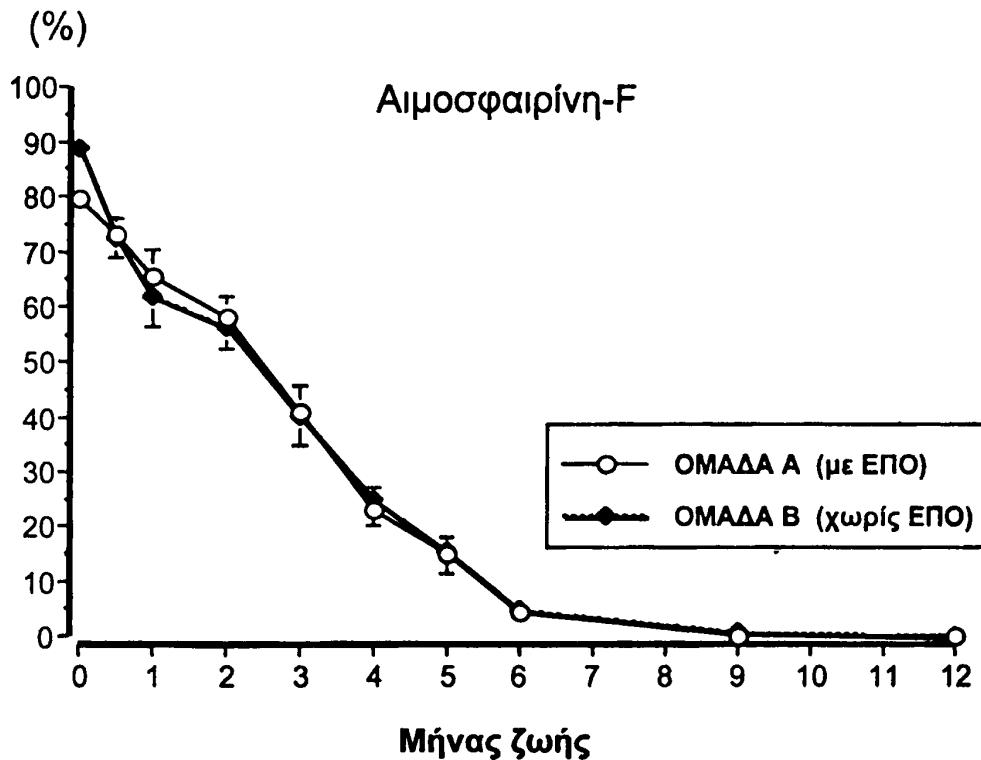


Σχήμα 8: Η διακύμανση της μέσης τιμής του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων (%) στις δύο ομάδες παιδιών της μελέτης κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής.

Στο σχήμα 8 φαίνονται οι διακυμάνσεις των μέσων τιμών των ΔΕΚ στις δύο ομάδες της μελέτης κατά τον πρώτο χρόνο ζωής. Τα δικτυοερυθροκύτταρα παρέμειναν σημαντικά αυξημένα κατά την διάρκεια χορήγησης ΕΠΟ (14η ημέρα και 1ο μήνα), μετά δε την διακοπή χορήγησης της ΕΠΟ δεν διέφεραν μεταξύ των δύο ομάδων μετά τον 2ο μήνα ζωής.

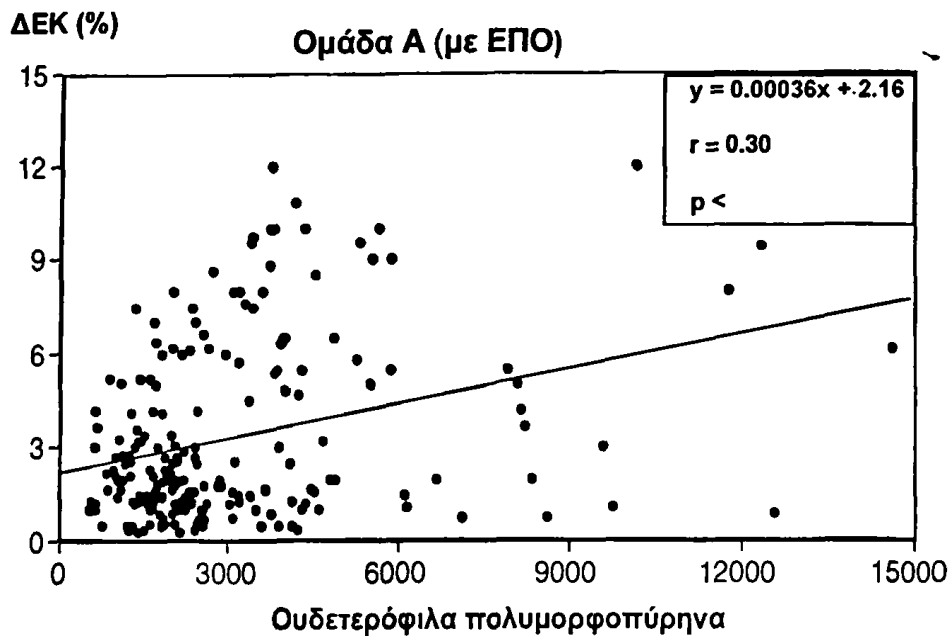


Στο σχήμα 9 φαίνεται η απουσία επίδρασης της χορηγούμενης ΕΠΟ στον ρυθμό μείωσης της αιμοσφαιρίνης F κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής. Η μεταβολή της HbF δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των νεογνών των δύο ομάδων κατά το χρονικό διάστημα της μελέτης.

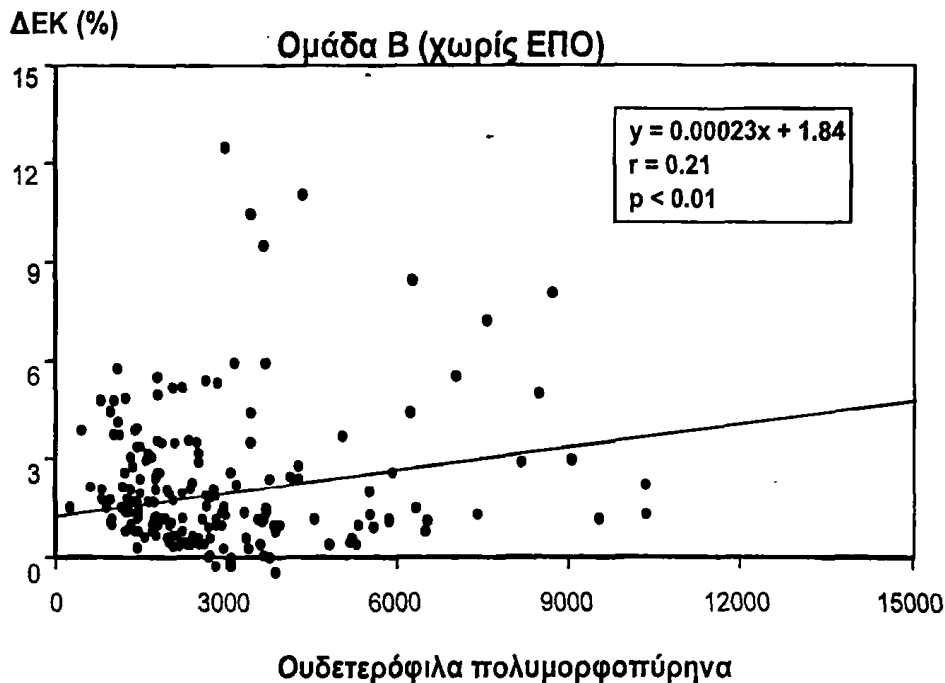


Σχήμα 9: Η διακύμανση της μέσης τιμής του εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης (Hb-F%) στις δύο ομάδες παιδιών της μελέτης κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής

Όσον αφορά τον αριθμό των ουδετεροφίλων πολυμορφοκυττάρων, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον μεταξύ της ομάδας Α (με ΕΠΟ) και ομάδας Β (χωρίς ΕΠΟ). Στο σχήμα 10 βλέπουμε την γραμμική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των ουδετερόφιλων πολυμορφοκυττάρων αιμοσφαιρίων και των δικτυοερυθροκυττάρων των παιδιών της ομάδας Α που έλαβαν ΕΠΟ. Παρατηρήθηκε μία θετική συσχέτιση μεταξύ ουδετεροφίλων και ΔΕΚ και στις δύο ομάδες ($r=0.30$ $p<0.0001$).



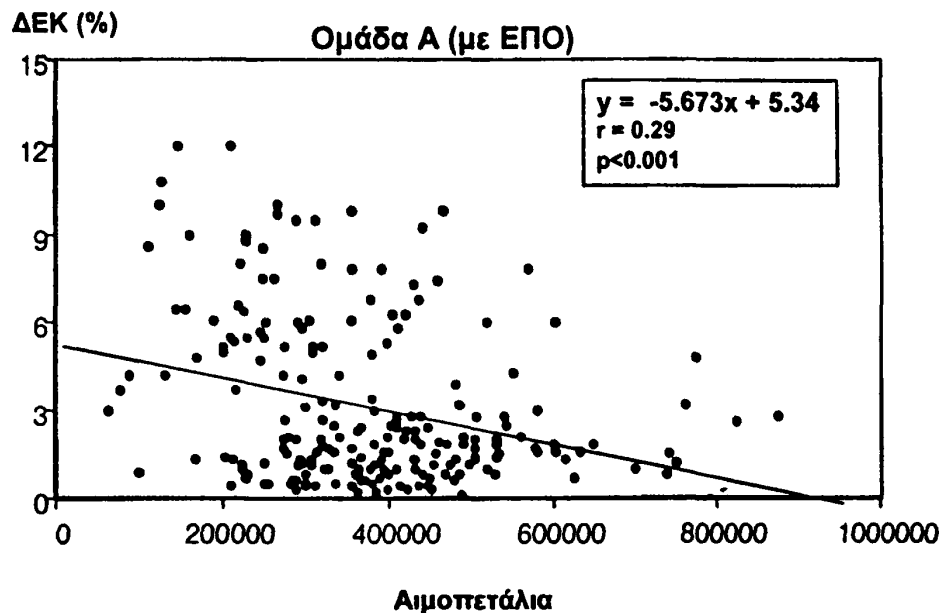
Σχήμα 10: Η γραμμική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων αιμοσφαιρίων και των δικτυοερυθροκυττάρων των παιδιών της ομάδας Α (με χορήγηση ερυθροποιητίνης) κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής.



Σχήμα 11: Η γραμμική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων αιμοσφαιρίων και των δικτυοερυθροκυττάρων των παιδιών της ομάδας Β (χωρίς ΕΠΟ) κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής

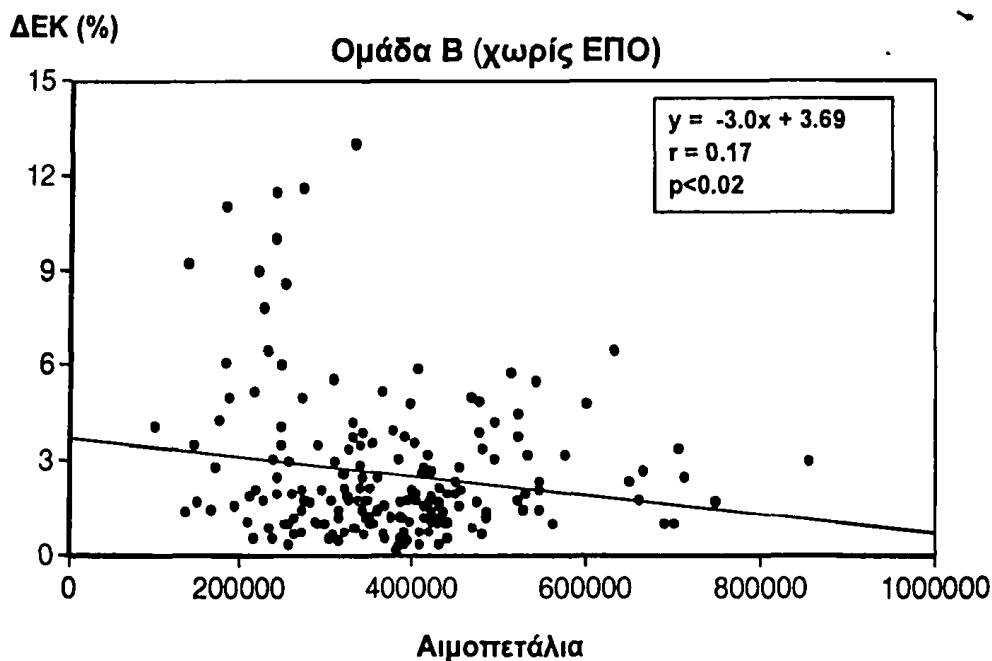


Στο σχήμα 11 βλέπουμε την γραμμική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των ουδετερόφιλων πολυμορφοπύρηνων αιμοσφαιρίων και των δικτυοερυθροκυττάρων των παιδιών της ομάδας Β που δεν έλαβαν ΕΠΟ. Παρατηρήθηκε μία θετική συσχέτιση μεταξύ των ουδετεροφίλων πολυμορφοπύρηνων και ΔΕΚ και στις δύο ομάδες ($r=0.21$ $p<0.01$).



Σχήμα 12: Η γραμμική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων και των δικτυοερυθροκυττάρων των παιδιών της ομάδας Α (με χορήγηση ερυθροποιητίνης) κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής

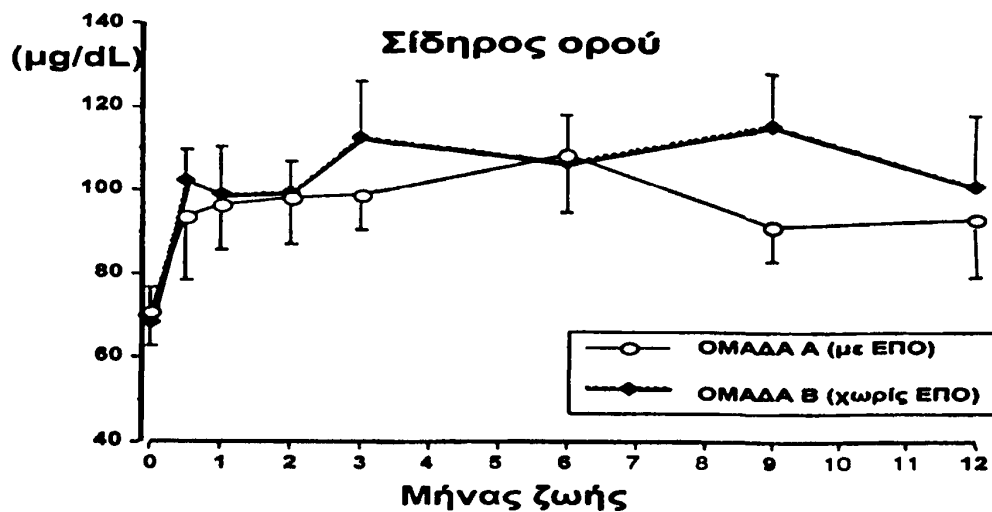
Όσον αφορά τον αριθμό των αιμοπεταλίων, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στον μεταξύ της ομάδας Α (με ΕΠΟ) και ομάδας Β (χωρίς ΕΠΟ). Στο σχήμα 12 φαίνεται η γραμμική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων και των δικτυοερυθροκυττάρων των παιδιών της ομάδας Α (με ΕΠΟ). Μια σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ ΔΕΚ και αριθμού των αιμοπεταλίων σ' αυτή την ομάδα ($r=0,29$ $P<0,001$)



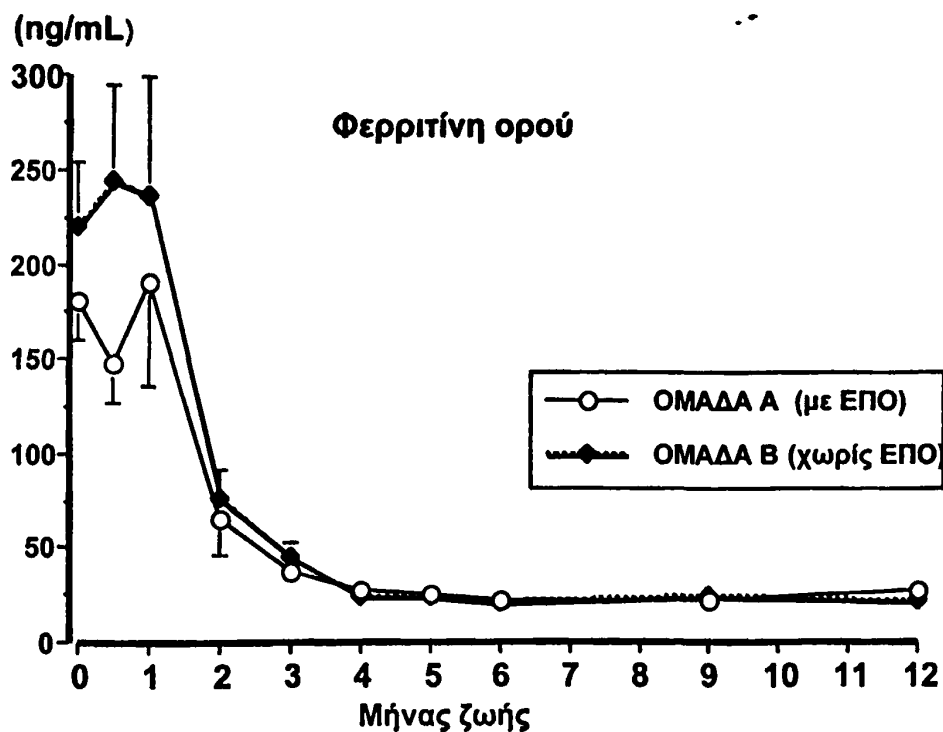
Σχήμα 13: Η γραμμική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων και των δικτυοερυθροκυττάρων των παιδιών της ομάδας Β (μάρτυρες) κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής.

Στο σχήμα 13 φαίνεται η γραμμική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των αιμοπεταλίων και των δικτυοερυθροκυττάρων των παιδιών της ομάδας Β (χωρίς ΕΠΟ). Μια λιγότερο σημαντική αρνητική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ αιμοπεταλίων και ΔΕΚ στην ομάδα Β (χωρίς ΕΠΟ) ($r=0,17$ $P<0,02$)

Στα σχήματα 14 και 15 περιγράφονται οι μεταβολές του σιδήρου και της φεριπτίνης ορού κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις δύο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές τόσο στο σίδηρο ορού όσο και στη φεριπτίνη ορού στις δύο ομάδες κατά την διάρκεια της μελέτης.

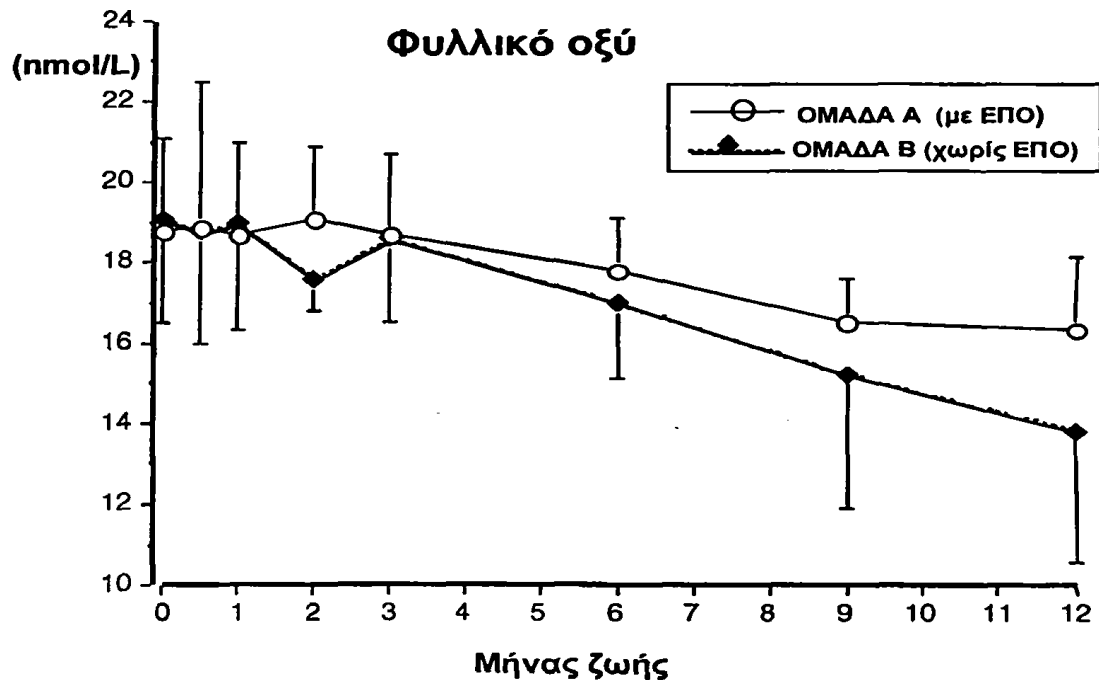


Σχήμα 14: Οι μεταβολές του σιδήρου ορού κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις ομάδες Α (με ΕΠΟ) και Β (χωρίς ΕΠΟ).



Σχήμα 15: Η διακύμανση της μέσης τιμής της φερριτίνης στις δύο ομάδες της μελέτης κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής

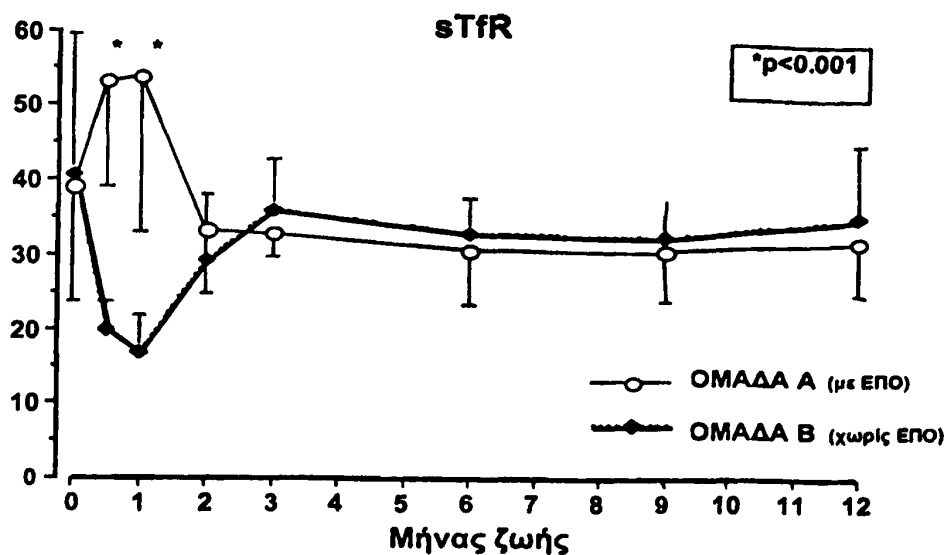
Στο σχήμα 16 περιγράφονται τα επίπεδα φυλλικού οξέος κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις δύο ομάδες. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές μεταβολές μεταξύ των ομάδων Α και Β καθ'όλη την διάρκεια της μελέτης.



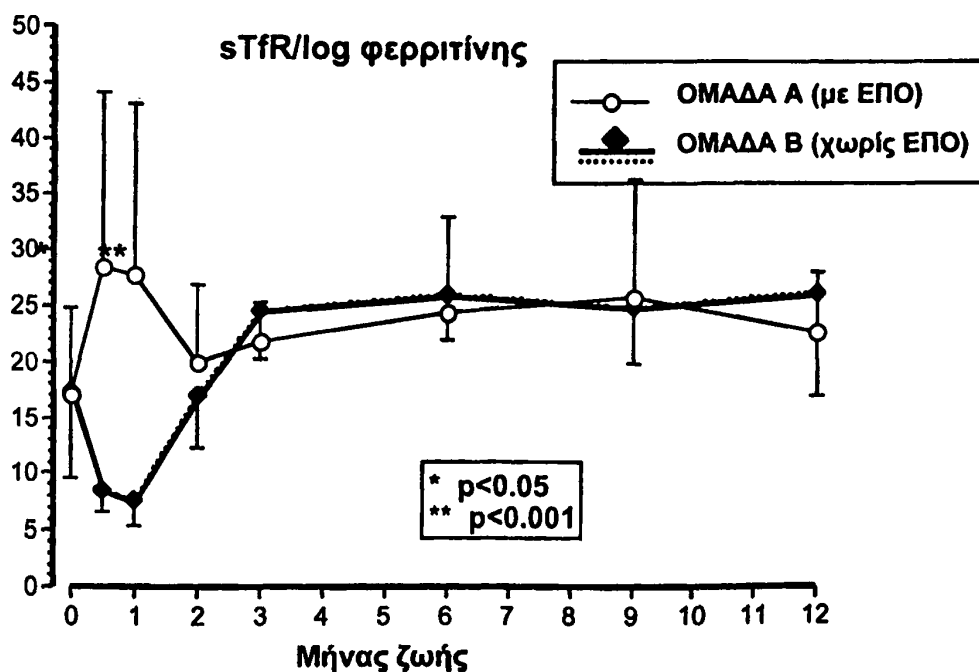
Σχήμα 16: Οι μεταβολές των μέσων τιμών του φυλλικού οξέως κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις ομάδες που μελετήθηκαν.

Στα σχήματα 17 και 18 περιγράφονται οι μεταβολές στις τιμές τρανσφερίνης και της σχέσης sTfR/log φερριτίνης κατά τον 1^ο χρόνο της ζωής. Τα επίπεδα των sTfR ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερα ($p < 0.001$) την 14^η ημέρα και τον 1^ο μήνα ζωής στην ομάδα Α όπως και η σχέση sTfR/log φερριτίνης τα ίδια χρονικά διαστήματα ($p < 0,05$ και $p < 0.001$ αντίστοιχα).

(nmol/L)

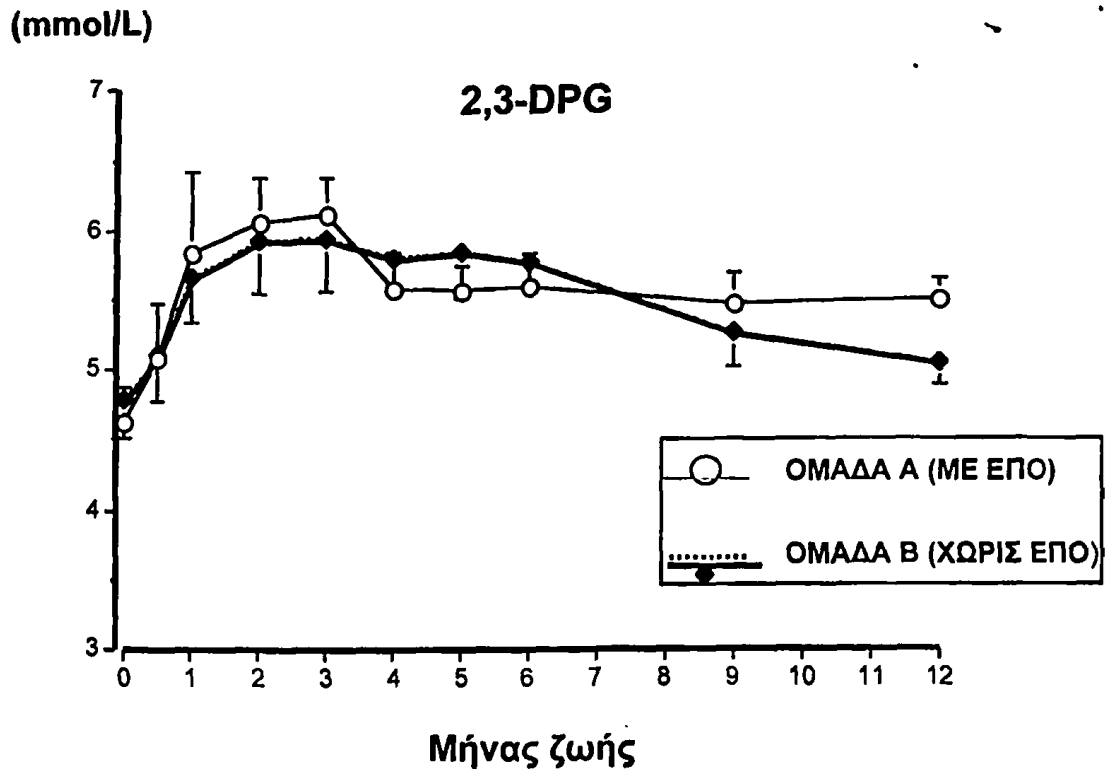


Σχήμα 17: Οι μεταβολές των διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης (sTfR) κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις ομάδες Α (με ΕΠΟ) και Β (χωρίς ΕΠΟ).

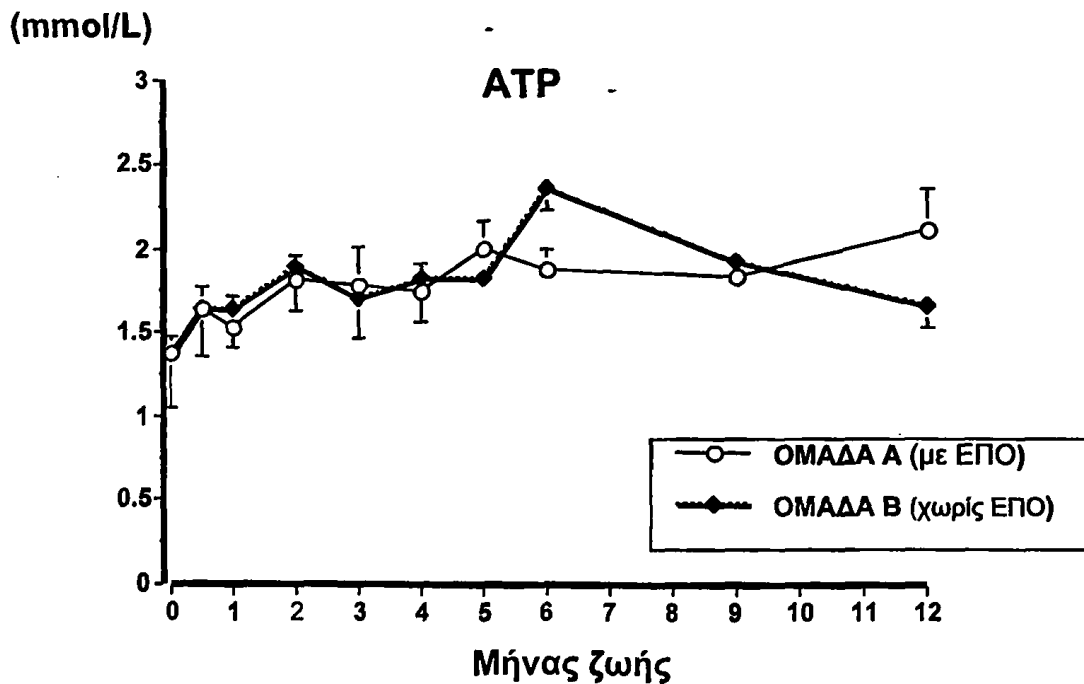


Σχήμα 18: Οι μεταβολές του δείκτη TRF (sTfR/log φερριτίνη) κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις ομάδες Α (με ΕΠΟ) και Β (χωρίς ΕΠΟ).





Σχήμα 19: Οι μεταβολές του 2,3-DPG κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις ομάδες Α (με ΕΠΟ) και Β (χωρίς ΕΠΟ).

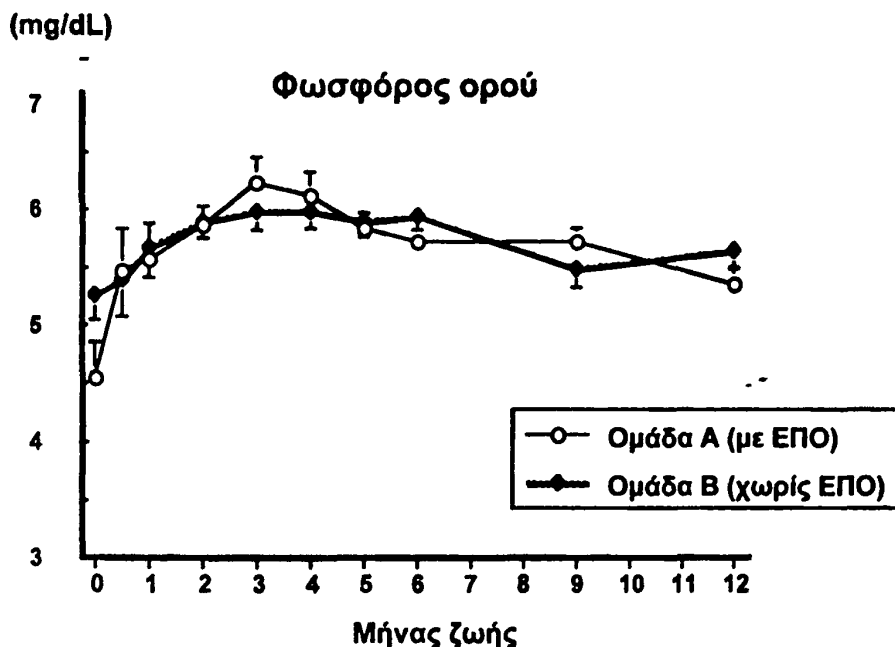


Σχήμα 20: Οι μεταβολές του ATP κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις ομάδες Α (με ΕΠΟ) και Β (χωρίς ΕΠΟ).



Στα σχήματα 19 και 20 περιγράφονται οι μεταβολές των μέσων τιμών του 2,3-DPG και ATP αντίστοιχα κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις δύο ομάδες νεογνών της μελέτης. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική συσχέτιση καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης μεταξύ 2,3-DPG και ΕΠΟ σε καμία ομάδα.

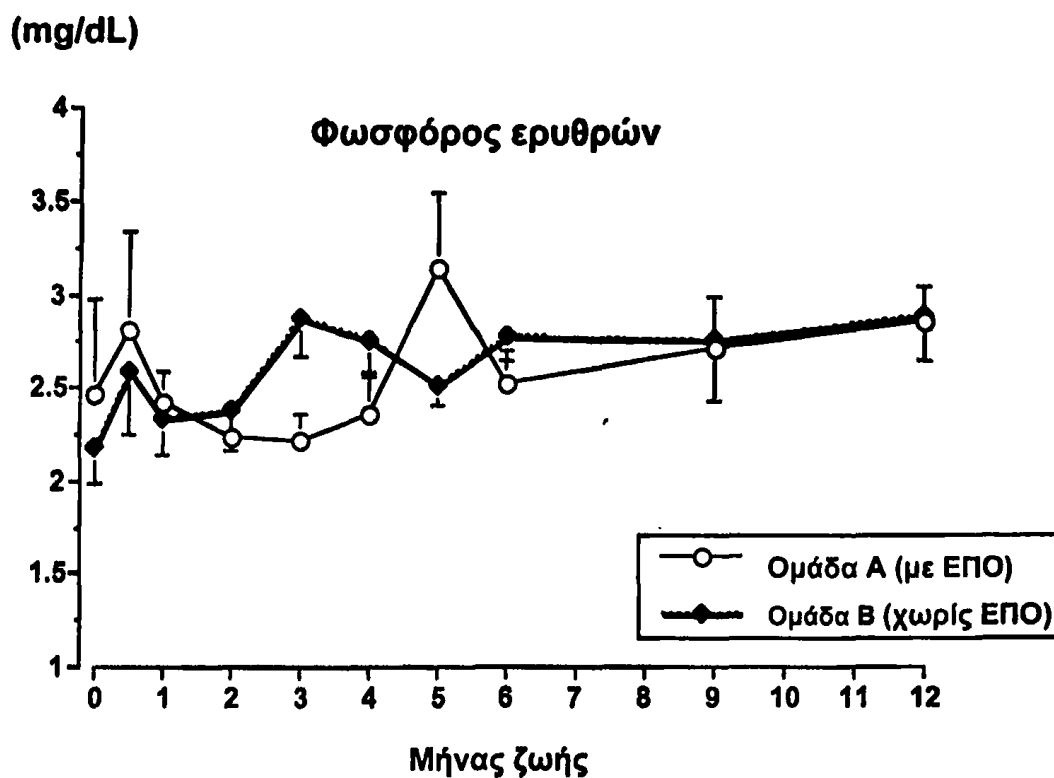
Στο σχήμα 21 φαίνονται οι μεταβολές των μέσων τιμών του φωσφόρου ορού κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις ομάδες Α (με ΕΠΟ) και Β (χωρίς ΕΠΟ).



Σχήμα 21: Οι μεταβολές του φωσφόρου ορού κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής στις ομάδες Α (με ΕΠΟ) και Β (χωρίς ΕΠΟ).

Τα επίπεδα φωσφόρου ορού ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες και παρέμειναν υψηλότερα των 5 mg/dl καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης.

Στο σχήμα 22 φαίνονται οι μεταβολές των μέσων τιμών του ενδοκυτταρίου φωσφόρου των ερυθρών στις δύο ομάδες της μελέτης.



Σχήμα 22: Οι μεταβολές του ενδοκυτταρίου φωσφόρου των ερυθρών αιμοσφαιρίων κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής στις ομάδες Α (με ΕΠΟ) και Β (χωρίς ΕΠΟ).

Τα επίπεδα του ενδοκυτταρίου φωσφόρου των ερυθρών αιμοσφαιρίων ήταν παρόμοια στις δύο ομάδες καθ' όλη την διάρκεια της μελέτης.



6.2 Η επίδραση της πρώιμης χορήγησης ΕΠΟ στις ανάγκες για μεταγγίσεις προώρων νεογνών

Στον πίνακα 11 βλέπουμε τον αριθμό των νεογνών που χρειάστηκε να μεταγγισθούν, τον συνολικό αριθμό των μεταγγίσεων και τον αριθμό των νεογνών που μεταγγίσθηκε, πριν από την έναρξη της χορήγησης ΕΠΟ στις ομάδες Α και Β. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Α και Β στις παραπάνω παραμέτρους.

Πίνακας 11: Συνολικός αριθμός μεταγγίσεων και αριθμός νεογνών που μεταγγίσθηκε στις ομάδες Α και Β.

	ΟΜΑΔΑ Α (με ΕΠΟ)	ΟΜΑΔΑ Β (χωρίς ΕΠΟ)	P
Αριθμός νεογνών (N)	25	23	NS
Νεογνά που μεταγγίσθηκαν	8	11	NS
Νεογνά χωρίς μετάγγιση	17	12	NS
Συνολικές μεταγγίσεις	21	50	NS
Μεταγγίσεις <3 ημερών	4	6	NS

Κάθ' όλη την διάρκεια της μελέτης τα νεογνά της ομάδας Α χρειάστηκαν κατά μέσο όρο 0,84 μεταγγίσεις ανά νεογνό, ενώ τα νεογνά της ομάδας Β 2,14 μεταγγίσεις ανά νεογνό, διαφορά μη στατιστικώς σημαντική ($P=0,068$).

Τις πρώτες 14 ημέρες της ζωής τα νεογνά της ομάδας Α χρειάστηκαν κατά μέσο όρο 0,4 μεταγγίσεις ανά νεογνό, ενώ τα νεογνά της ομάδας Β 0,6 μεταγγίσεις ανά νεογνό, διαφορά μη στατιστικώς σημαντική ($p=0,4$).



Μετά την 21^η ημέρα της ζωής τα νεογνά της ομάδας Α χρειάσθηκαν κατά μέσο όρο 0,34 μεταγγίσεις ανά νεογνό, ενώ τα νεογνά της ομάδας Β 1,36 μεταγγίσεις ανά νεογνό, διαφορά που ήταν στατιστικώς σημαντική ($p=0,03$).

6.3 Η επίδραση της πρώιμης χορήγησης ΕΠΟ στις ανάγκες για μεταγγίσεις προώρων νεογνών που λαμβάνουν ολική παρεντερική διατροφή

Στον πίνακα 12 παρατηρούμε τα χαρακτηριστικά των νεογνών που έλαβαν ΟΠΔ. Δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά μεταξύ των ομάδων Γ (ΟΠΔ με ΕΠΟ) και Δ (ΟΠΔ χωρίς ΕΠΟ) ως προς το βάρος γέννησης, την ηλικία κύησης, τις ημέρες νοσηλείας και τις ημέρες που χρειάσθηκαν μηχανικό αερισμό και ΟΠΔ.

Πίνακας 12: Τα χαρακτηριστικά των νεογνών των ομάδων Γ και Δ

ΠΑΡΑΜΕΤΡΟΣ	ΟΜΑΔΑ Γ (με ΕΠΟ)	ΟΜΑΔΑ Δ (χωρίς ΕΠΟ)	P
Αριθμός νεογνών	12	13	
Βάρος Γέννησης ($\pm$ SD)	1262,5 $\pm$ 305,2	1217,3 $\pm$ 283,0	(0,7) NS
Ηλικία Κύησης ($\pm$ SD)	30,7 $\pm$ 1,8	29,8 $\pm$ 2,1	(0,2) NS
Ημέρες νοσηλείας ($\pm$ SD)	58,2 $\pm$ 22,1	66,9 $\pm$ 21,8	(0,3) NS
Ημέρες σε αναπνευστήρα	15,5 $\pm$ 12,7	20,4 $\pm$ 17,4	(0,4) NS
Ημέρες Ολικής Παρεντερικής Διατροφής	20,6 $\pm$ 11,8	25,0 $\pm$ 15,3	(0,4) NS
Ημέρα έναρξης χορήγησης Fe	21,2 $\pm$ 4,8	26,8 $\pm$ 3,1	(0,3) NS

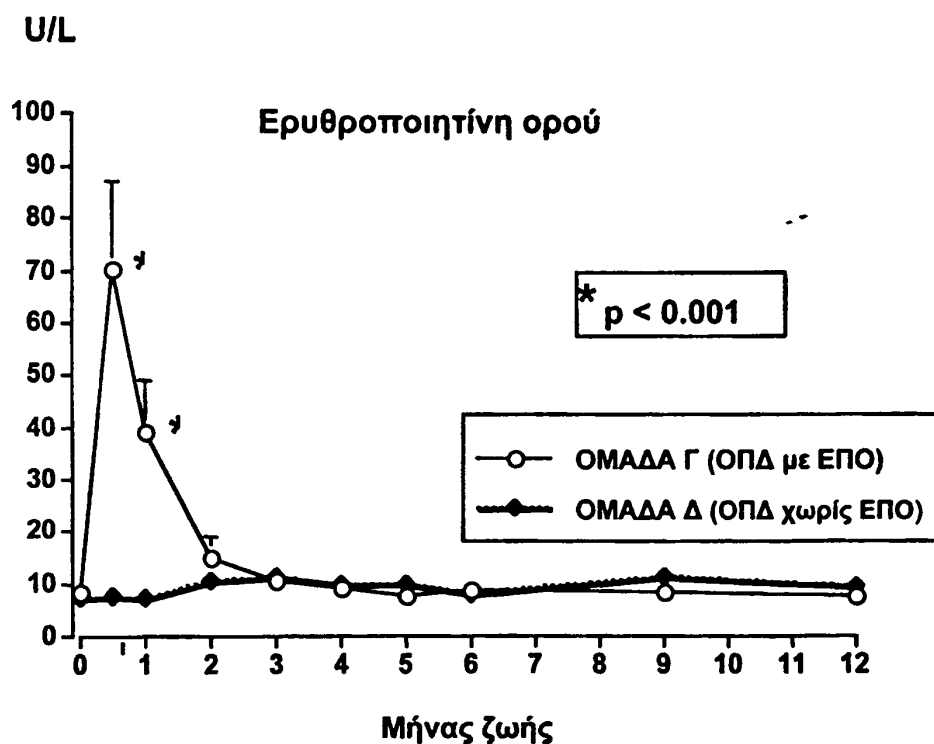
Κάθ' όλη την διάρκεια της μελέτης ζωής τα νεογνά της ομάδας Γ χρειάσθηκαν κατά μέσο όρο 1,75 μεταγγίσεις ανά νεογνό ενώ τα νεογνά της ομάδας Δ 4,0 μεταγγίσεις ανά νεογνό, διαφορά μη στατιστικώς σημαντική ($P=0,064$).



Τις πρώτες 14 ημέρες ζωής τα νεογνά της ομάδας Γ χρειάσθηκαν κατά μέσο όρο 0,8 μεταγγίσεις ανά νεογνό, ενώ τα νεογνά της ομάδας Δ 1,0 μεταγγίσεις ανά νεογνό, διαφορά μη στατιστικώς σημαντική ($p=0,7$).

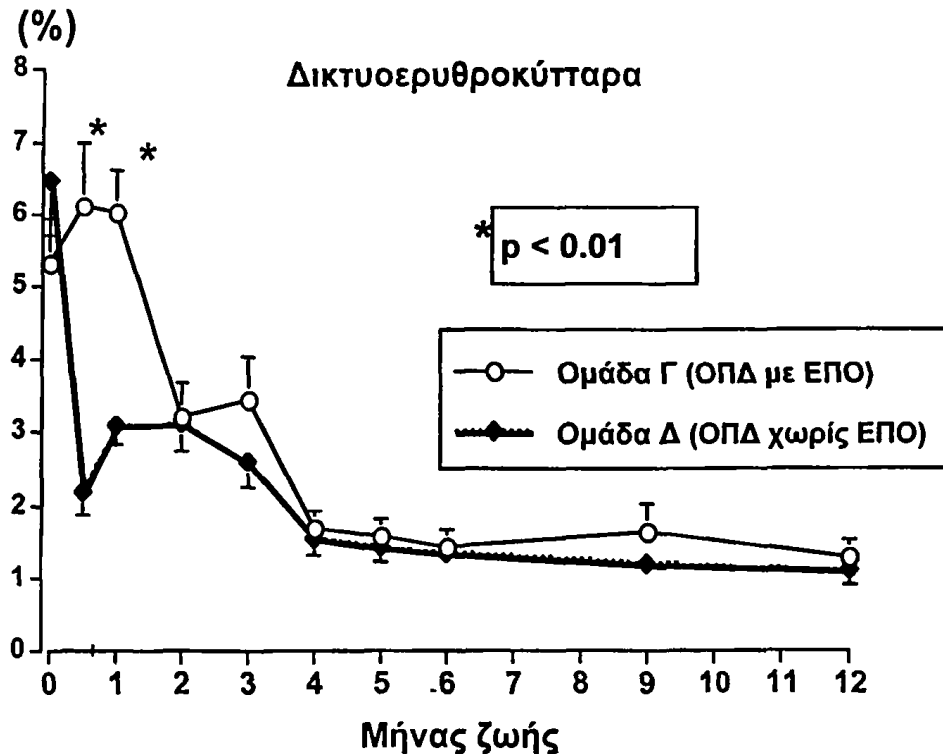
Μετά την 21^η ημέρα ζωής τα νεογνά της ομάδας Γ χρειάσθηκαν κατά μέσο όρο 0,5 μεταγγίσεις ανά νεογνό και τα νεογνά της ομάδας Δ 2,3 μεταγγίσεις ανά νεογνό, διαφορά στατιστικώς σημαντική ($p<0,05$).

Στο σχήμα 23 παρουσιάζονται οι μεταβολές της μέσης τιμής των επιπέδων ΕΠΟ τον πρώτο χρόνο ζωής. Τα επίπεδα ΕΠΟ ορού αυξήθηκαν σημαντικά ($p<0.01$) στην ομάδα Γ την 14η ημέρα και τον 1^ο μήνα ζωής και ήταν παρόμοια και στις 2 ομάδες πρόωρων μετά την διακοπή χορήγησης ΕΠΟ από τον 2^ο ως τον 12^ο μήνα ζωής.



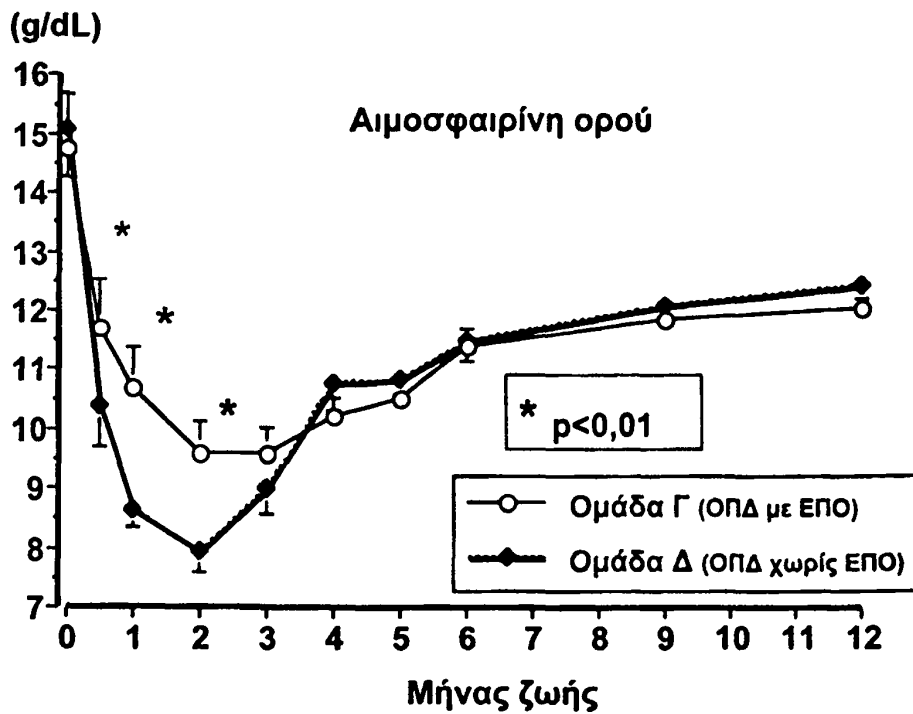
Σχήμα 23: Η διακύμανση της μέσης τιμής των επιπέδων της ερυθροποιητίνης ορού στις ομάδες Γ (ΟΠΔ με ΕΠΟ) και Δ (ΟΠΔ χωρίς ΕΠΟ) των παιδιών της μελέτης κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής

Στο σχήμα 24 παρουσιάζονται οι μεταβολές των ΔΕΚ τον πρώτο χρόνο της ζωής στις ομάδες Γ (ΟΠΔ με ΕΠΟ) και Δ (ΟΠΔ χωρίς ΕΠΟ). Οι τιμές των ΔΕΚ ακολούθησαν παράλληλη πορεία με τα επίπεδα της ΕΠΟ. Ήταν στατιστικώς σημαντικά υψηλότερες ($p < 0.01$) την 14^η ημέρα και τον 1^ο μήνα στην ομάδα Γ και παρόμοια μετά τον 2^ο μήνα της ζωής στις ομάδες Γ και Δ.

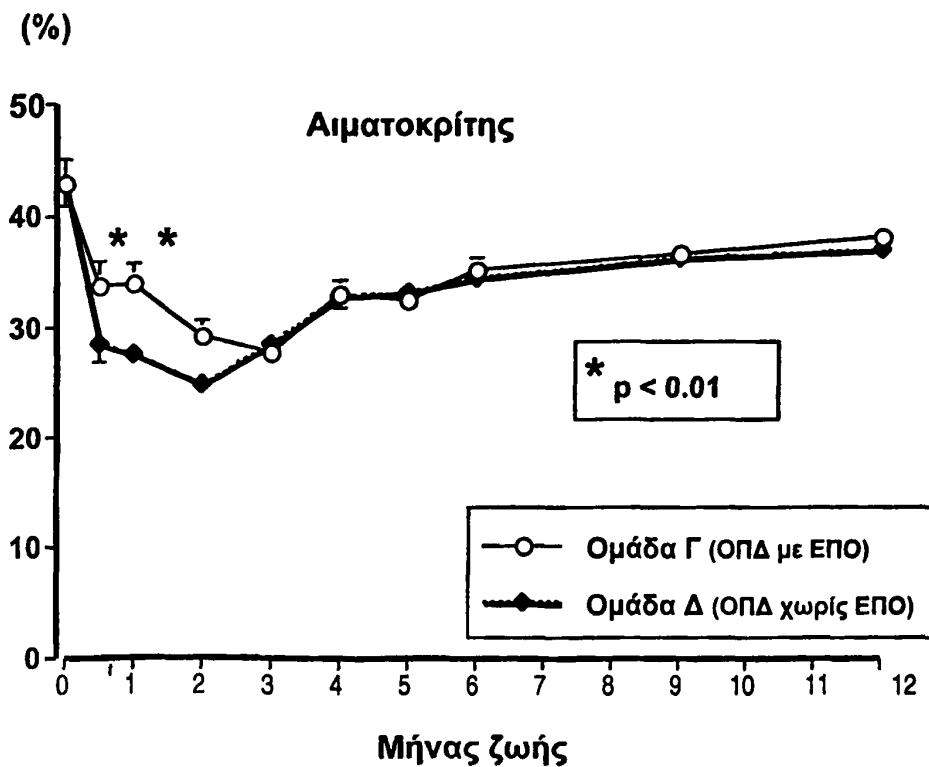


Σχήμα 24: Η διακύμανση της μέσης τιμής του αριθμού των δικτυοερυθροκυττάρων (%) στις ομάδες Γ και Δ των παιδιών της μελέτης κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής.

Στα σχήματα 25 και 26 φαίνονται οι διακυμάνσεις των μέσων τιμών αιμοσφαρίνης και αιματοκρίτη στις ομάδες Γ (ΟΠΔ με ΕΠΟ) και Δ (ΟΠΔ χωρίς ΕΠΟ) τον πρώτο χρόνο της ζωής. Τα πρόωρα με ΟΠΔ και στα οποία χορηγήθηκε ΕΠΟ είχαν σημαντικά υψηλότερες τιμές Hct και Hgb τους 2 πρώτους μήνες της ζωής, σε σύγκριση με τα πρόωρα σε ΟΠΔ που δεν πήραν ΕΠΟ και καμμία στατιστικώς σημαντική διαφορά από τον 3^ο ως τον 12^ο μήνα της ζωής.

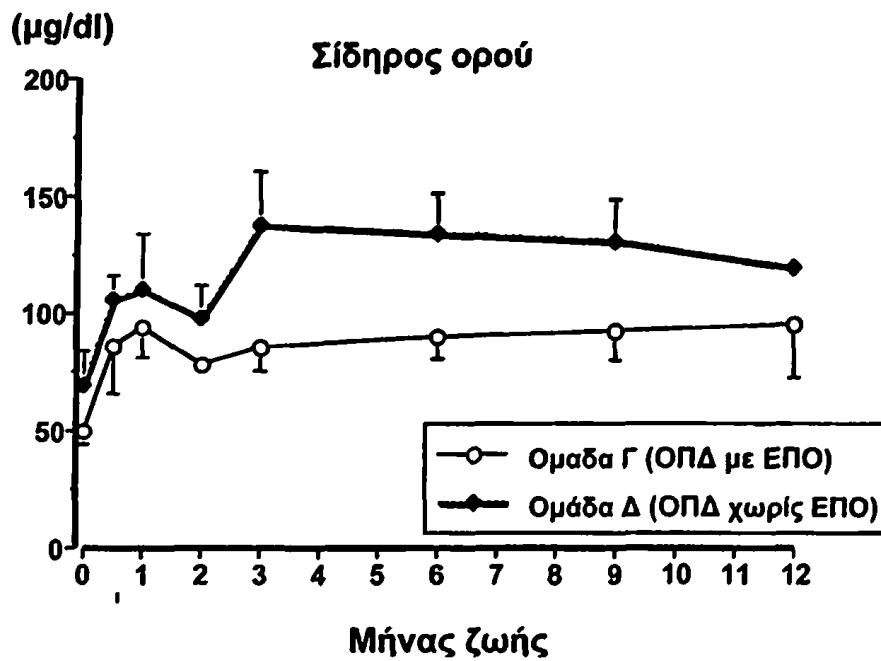


Σχήμα 25: Η διακύμανση της μέσης τιμής των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης στις ομάδες Γ (ΟΠΔ με ΕΠΟ) και Δ (ΟΠΔ χωρίς ΕΠΟ) κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής.

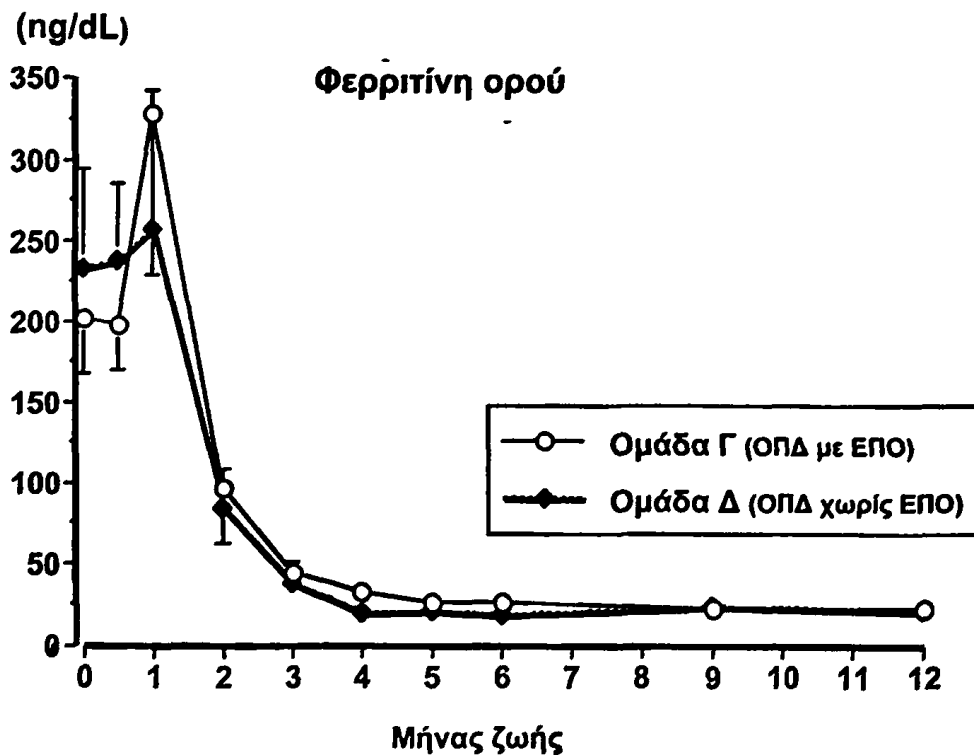


Σχήμα 26: Η διακύμανση της μέσης τιμής των επιπέδων της αιματοκρίτη στις ομάδες Γ (με ΕΠΟ) και Δ (χωρίς ΕΠΟ) κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής.





Σχήμα 27: Η διακύμανση της μέσης τιμής των επιπέδων του σιδήρου ορού στις ομάδες Γ (ΟΠΑ με ΕΠΟ) και Δ (ΟΠΑ χωρίς ΕΠΟ) κατά τον πρώτο χρόνο ζωής.

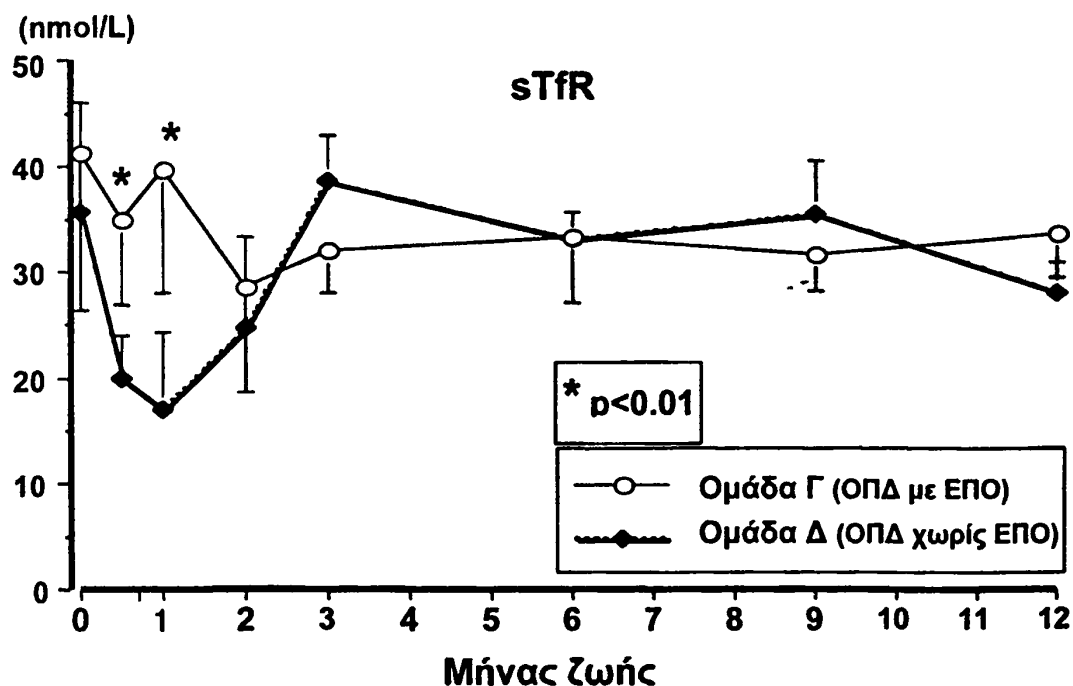


Σχήμα 28: Η διακύμανση της μέσης τιμής των επιπέδων φερριτίνης στις ομάδες Γ (ΟΠΑ με ΕΠΟ) και Δ (ΟΠΑ χωρίς ΕΠΟ) κατά τον πρώτο χρόνο ζωής.

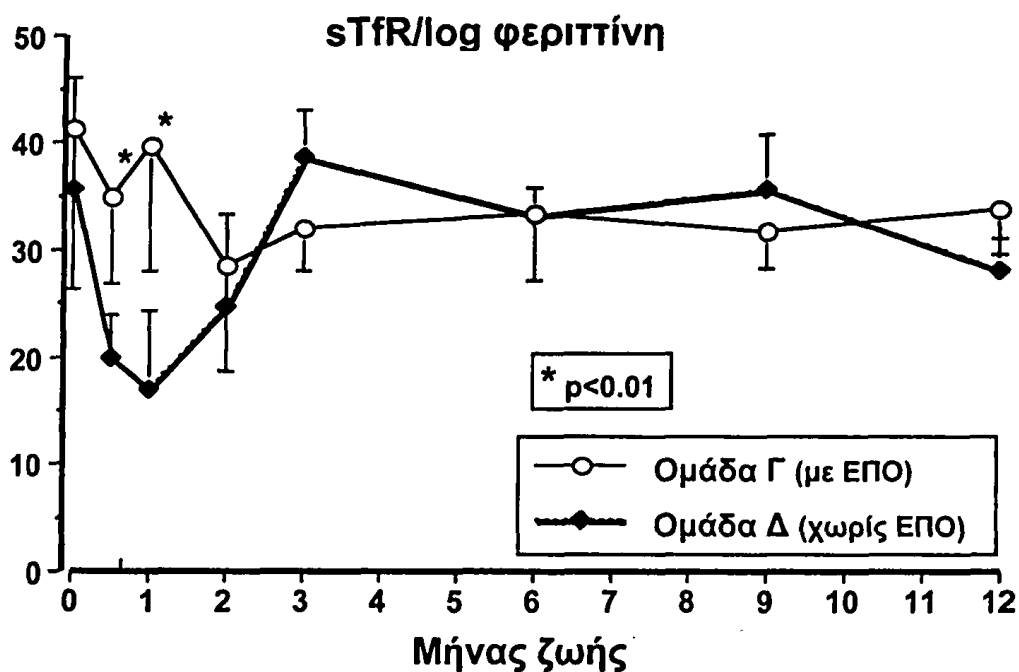


Στα σχήματα 27 και 28 φαίνονται οι διακυμάνσεις των μέσων τιμών σιδήρου και φερριτίνης στις ομάδες Γ (με ΕΠΟ) και Δ (χωρίς ΕΠΟ) τον πρώτο χρόνο ζωής σε νεογνά που έλαβαν ΟΠΔ. Παρατηρήθηκαν υψηλότερα επίπεδα Fe ορού στην ομάδα Δ (χωρίς ΕΠΟ) ενώ η ομάδα Γ (με ΕΠΟ) είχε υψηλότερα επίπεδα φερριτίνης.

Στα σχήματα 29 και 30 περιγράφονται οι διακυμάνσεις των μέσων τιμών του δείκτη sTfR και του δείκτη sTfR/log φερριτίνη κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις ομάδες Γ (με ΕΠΟ) και Δ (χωρίς ΕΠΟ).



Σχήμα 29: Οι μεταβολές των μέσων τιμών των διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης (sTfR) κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις ομάδες Γ (ΟΠΔ με ΕΠΟ) και Δ (ΟΠΔ χωρίς ΕΠΟ).



Σχήμα 30: Οι μεταβολές του δείκτη TRF (sTfR/log φερριτίνη) κατά τον πρώτο χρόνο ζωής στις ομάδες Γ (ΟΠΑ με ΕΠΟ) και Δ (ΟΠΑ χωρίς ΕΠΟ).

Παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική αυξημένη διαφορά του δείκτη sTfR και του δείκτη TRF (sTfR/log φερριτίνη) την 14^η ημέρα και τον 1^ο μήνα της ζωής στην ομάδα Γ (ΟΠΑ με ΕΠΟ) ($p < 0,01$).

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Την τελευταία δεκαετία στην προσπάθεια να περιορισθούν οι μεταγγίσεις στα πρόωρα νεογνά, έχουν γίνει πολλές μελέτες με την χορήγηση ΕΠΟ υποδορίως για την αξιολόγηση της δράσης της^{14,15,17,18, 19,20,21,22,117}. Η ΕΠΟ στα νεογνά εκτός από την υποδόρια οδό χορήγησης, έχει χορηγηθεί και ενδοφλεβίως¹⁷⁶. Δεν υπάρχει ομοιομορφία στο σχεδιασμό αυτών των μελετών. Οι μελέτες διακρίνονται σε πρώιμης χορήγησης ΕΠΟ με έναρξη χορήγησης ΕΠΟ από την 2^η ως την 4^η ημέρα ζωής^{15,17,21} και σε μελέτες όψιμης χορήγησης με έναρξη χορήγησης ΕΠΟ από την 3^η ως την 4^η εβδομάδα^{14,18,20,22}. Η παρούσα μελέτη με έναρξη χορήγησης της ΕΠΟ την 3^η ημέρα ζωής, αποτελεί μελέτη πρώιμης χορήγησης. Η δόση της ΕΠΟ που χορηγήσαμε είναι από τις μεγαλύτερες σε εβδομαδιαία βάση, έχουν όμως χορηγηθεί και υψηλότερες δόσεις^{20,21}. Η ημερήσια δόση του σιδήρου που χορηγήσαμε από το στόμα (4 mg/KBΣ) είναι ημέση δόση που χορήγησαν οι περισσότεροι μελετητές^{17,21}, έχουν όμως χορηγηθεί και δόσεις μέχρι 16 mg/KBΣ/ημέρα¹⁷⁷.

Τα επίπεδα της ΕΠΟ κατά το χρονικό διάστημα της χορήγησής της αυξήθηκαν σημαντικά στην ομάδα των νεογνών που έλαβαν ΕΠΟ (ομάδα Α), αλλά 15 ημέρες μετά την διακοπή της χορήγησής της επανήλθαν σε παρόμοια επίπεδα με την ομάδα των μαρτύρων (ομάδα Β). Αυτό παρατηρήθηκε σε όλες σχεδόν τις μελέτες^{15,17} οφείλεται στο πολύ μικρό χρόνο ημίσειας ζωής (8½ ώρες) της χορηγούμενης ΕΠΟ¹⁷⁸. Σε μερικά νεογνά παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα ΕΠΟ, πολύ υψηλότερα από εκείνα που έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία και αυτό μπορεί να οφείλεται σε τροποποιημένο μεταβολισμό της ΕΠΟ ή να πρόκειται για ατομική απάντηση του νεογνού στο «διαθέσιμο οξυγόνο» το οποίο δεν είναι φανερό και μετρήσιμο στην κλινική πρακτική⁷³. Σε επαλήθευση αυτής της παρατήρησης είναι ένα νεογνό της ομάδας που δεν έλαβε ΕΠΟ (ομάδα Β), (βλέπε παράρτημα αναλυτικών τιμών σελίδες 119 και 120) το οποίο τον 2ο, τον 3ο και τον 4ο μήνα της ζωής είχε τιμές τετραπλάσιες, δεκαπλάσιες και διπλάσιες σε σύγκριση με τη μέση τιμή των άλλων νεογνών της ίδιας ομάδας. Ο όρος «διαθέσιμο οξυγόνο» αναφέρεται στην ικανότητα του αίματος να απελευθερώνει οξυγόνο στους ιστούς και λαμβάνει υπ' όψιν την ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου που είναι ανάλογο της συγκέντρωσης του οξυγόνου στο αίμα και της χημικής συγγένειας του με την αιμοσφαιρίνη (P₅₀). Οι Brown και συν⁶⁵ μέτρησαν ΕΠΟ, αιμοσφαιρίνη, αιματοκρίτη και P₅₀ σε πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (ΠΧΒΝ) ξεκινώντας από την 1^η εβδομάδα ζωής περίοδο που η



αιμοσφαιρίνη πέφτει στα χαμηλότερα επίπεδα από οποιαδήποτε άλλη περίοδο ανάπτυξης⁶⁵. Η ομάδα αυτή των προώρων συγκρίθηκε με ενήλικες υγιείς που δεν κάπνιζαν. Η πτώση της αιμοσφαιρίνης, που παρατηρείται μετά την γέννηση, οφείλεται στην βελτίωση της παροχής οξυγόνου στους ιστούς, το οποίο συμβαίνει αμέσως μετά τον τοκετό και την σύστοιχη μείωση της ΕΠΟ, ορμόνη που εκλύεται σε απάντηση στην υποξία και διεγείρει την παραγωγή ερυθροκυττάρων. Η πτώση της αιμοσφαιρίνης είναι μεγαλύτερη στα βρέφη σε σύγκριση με τους ενήλικες και στα πρόωρα σε σχέση με τα τελειόμηνα νεογνά. Οι ίδιοι συγγραφείς έδειξαν ότι τα πρόωρα νεογνά είχαν της ίδιες τιμές ΕΠΟ με τους ενήλικες, αν και παρά του ότι οι μέσες τιμές αιμοσφαιρίνης ήταν λιγότερες των 2/3 των επιπέδων του ενήλικα. Εν τούτοις κατά την σύγκριση τιμών αιμοσφαιρίνης των προώρων σε σύγκριση με τις τιμές στους ενήλικες, πρέπει να λαμβάνονται υπ' όψιν οι διαφορές στην P_{50} των δύο ομάδων. Επίσης η P_{50} μεταβάλλεται σε πρόωρα που έχουν μεταγγισθεί⁷³. Η μελέτη αυτή έδειξε «διαθέσιμο οξυγόνο» στους ενήλικες 13,1 ml/dl αίματος και μέση τιμή επιπέδων ΕΠΟ 15,2 mU/ml. Τα επίπεδα ΕΠΟ στα βρέφη απεδείχθησαν αντιστρόφως ανάλογα της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, P_{50} και «διαθέσιμου οξυγόνου». Παρά το χαμηλότερο «διαθέσιμο οξυγόνο» στα βρέφη (9,3ml/dl) η μέση τιμή ΕΠΟ ήταν πολύ χαμηλότερη στα πιο ανώριμα νεογνά.

Ο αριθμός των ΔΕΚ ήταν στατιστικώς σημαντικά αυξημένος κατά την διάρκεια χορήγησης της ΕΠΟ στην ομάδα Α (την 14^η ημέρα και 1^ο μήνα της ζωής) σε σχέση με την ομάδα Β. Το εύρημα αυτό έχει παρατηρηθεί σ' όλες τις μελέτες^{14, 20, 172, 177} οφείλεται δε στην αύξηση της ερυθροποίησης λόγω της χορηγούμενης ΕΠΟ.

Οι τιμές του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης στα νεογνά της παρούσης μελέτης παρέμειναν στατιστικώς σημαντικά αυξημένες από την 14^η ημέρα της ζωής μέχρι και το τέλος του δευτέρου μήνα της ζωής, (15 ημέρες μετά την διακοπή της χορήγησης της ΕΠΟ), μετά δε τον τρίτο μήνα μέχρι και το τέλος του 1^{ου} χρόνου της ζωής δεν διέφεραν μεταξύ των ομάδων Α και Β. Τα ευρήματα αυτά συμφωνούν με τα ευρήματα άλλων ερευνητών^{15,179}, υπάρχουν όμως και έρευνες στις οποίες παρά την αύξηση των ΔΕΚ δεν παρατηρείται ανάλογη αύξηση του αιματοκρίτη και της αιμοσφαιρίνης^{19, 22, 172}. Πιθανή εξήγηση για αυτό το φαινόμενο είναι ότι ο βαθμός αύξησης της ερυθροποίησης, που επιτυγχάνεται με την χορήγηση της ΕΠΟ, δεν είναι αρκετός ώστε να καλύψει της απώλειες αίματος των νεογνών για ιατρογενείς λόγους (λήψη αναγκαίων εργαστηριακών εξετάσεων).



Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων Α και Β όσον αφορά τα ουδετερόφιλα και τα αιμοπετάλια και αυτό συμφωνεί με προηγούμενες αναφορές¹⁸. Εν τούτοις παρατηρήθηκε στην ομάδα Α κατά την διάρκεια χορήγησης της ΕΠΟ μία θετική συσχέτιση μεταξύ ΔΕΚ και αριθμού ουδετεροφίλων, η οποία είναι έμμεση ένδειξη ότι η διέγερση της παραγωγής ερυθροκυττάρων μπορεί επίσης να διεγείρει και την παραγωγή λευκών αιμοσφαιρίων. Η συσχέτιση μεταξύ ΔΕΚ και αιμοπεταλίων ήταν αρνητική περισσότερο στην ομάδα νεογνών που έλαβε ερυθροποιητίνη. Το αντίθετο φαινόμενο, δηλαδή μια αρνητική συσχέτιση μεταξύ ουδετεροφίλων και επιπέδων ΕΠΟ και μία θετική συσχέτιση μεταξύ ΔΕΚ και αιμοπεταλίων έχει αναφερθεί και από άλλο ερευνητή¹⁴. Η διαφορά που παρατηρήθηκε μεταξύ της παρούσης μελέτης και εκείνης του Shannon και συν¹⁴ στην απάντηση των αιμοπεταλίων, μπορεί να είναι διττής αιτιολογίας: στη διαφορετική ποσότητα της χορηγούμενης ΕΠΟ και στην διαφορετική ηλικία κύησης των μελετηθέντων νεογνών. Οι Shannon και συν¹⁴ χορήγησαν ΕΠΟ 500 U/KBΣ την εβδομάδα, ενώ η δόση που χορηγήθηκε στα νεογνά της παρούσης μελέτης ήταν 900 U/KBΣ την εβδομάδα. Η μέση ηλικία κύησης των νεογνών σ' αυτή τη μελέτη¹⁴ ήταν $26,8 \pm 1,6$ εβδομάδες, ενώ στο δικό μας πληθυσμό ήταν $31,4 \pm 1,9$ εβδομάδες. Πιθανόν η απάντηση στην ΕΠΟ ως προς τη λευκή και θρομβοποιητική σειρά να ποικίλλει ανάλογα με τον βαθμό ωριμότητας των νεογνών. Οι Messer και συν¹⁸⁴ δεν βρήκαν καμία διαφορά μεταξύ λευκών αιμοσφαιρίων και αιμοπεταλίων, χρησιμοποιώντας τρεις διαφορετικές δόσεις ΕΠΟ την εβδομάδα (300 U, 600 U, και 900 U/KBΣ), δεν έκαναν όμως στατιστική ανάλυση που να αφορά την συσχέτιση τους με τα ΔΕΚ.

Ο ρυθμός μείωσης της αιμοσφαιρίνης F φαίνεται να μην επηρεάζεται από την χορήγηση της ΕΠΟ και αυτό το παρατήρησαν σε προηγούμενη μελέτη ο Bechensteen και συν²³. Τα υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης F που αναφέρουν άλλοι συγγραφείς, μπορεί να οφείλονται σε μία διαφορετική μέθοδο προσδιορισμού της αιμοσφαιρίνης F¹⁷⁸ ή στις περισσότερες μεταγγίσεις στην ομάδα των νεογνών με την χαμηλότερη αιμοσφαιρίνη F.

Τα επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης στην παρούσα εργασία ήταν παρόμοια με άλλων συγγραφέων^{180,181}. Τα χαμηλότερα επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης, που παρατηρήθηκαν στην ομάδα Α (χωρίς να είναι στατιστικώς σημαντικά) κατά την διάρκεια χορήγησης της ΕΠΟ, μπορεί να οφείλονται στην κινητοποίηση του σιδήρου



των αποθηκών λόγω της αύξησης της ερυθροποίησης. Φαίνεται να υπάρχει μια αύξηση των αναγκών για σίδηρο κατά την διάρκεια χορήγησης της ΕΠΟ στον πρώτο μήνα της ζωής. Οι sTfR φαίνεται να αυξάνονται στην ομάδα που έλαβε ΕΠΟ (ομάδα Α) τον πρώτο μήνα της ζωής, μια παρατήρηση που έγινε προηγούμενα από τους Κινίνουορι και συν¹⁸¹. Οι τιμές που παρατηρήθηκαν κατόπιν ήταν όμοιες με αυτές που αναφέρθηκαν προσφάτως για υγιείς ενήλικες¹²⁷. Οι Κινίνουορι και συν¹⁸¹ χορήγησαν την ίδια ποσότητα ΕΠΟ (900 U/ΚΒΣ/ εβδομάδα) και σίδηρο σε μία ομάδα προώρων (3 mg/ΚΒΣ/ημέρα) και είναι οι πρώτοι ερευνητές που μέτρησαν sTfR χωρίς την χορήγηση ΕΠΟ σε πρόωρα νεογνά. Οι sTfR είναι μια νέα μέθοδος που αντανακλά την κατάσταση του σιδήρου και τον ρυθμό ερυθροποίησης¹²⁵. Σε φυσιολογικούς ενήλικες ευρίσκεται σε συγκέντρωση 5 mg/L¹²⁵. Αυξάνει γρήγορα μετά την εμφάνιση έλλειψης σιδήρου και αυτή η αύξηση αντανακλά στην έλλειψη σιδήρου. Εν τούτοις, αυξημένα επίπεδα sTfR μπορούν να εξηγηθούν και από την αύξηση στην πρόδρομη μάζα των ερυθροκυττάρων. Δεν μπορεί ακόμα να αποκλεισθεί και η απ' ευθείας επίδραση της ΕΠΟ στην ρύθμιση των sTfR. Το πλεονέκτημα των sTfR είναι ότι δεν επηρεάζονται από λοιμώξεις ή χρόνιες φλεγμονές, όπως χρόνια πνευμονική νόσος (ΧΠΝ) σε πρόωρα νεογνά, αν και κανένα από τα πρόωρα που μελετήθηκαν δεν εμφάνισε ΧΠΝ. Σημαντική αύξηση των sTfR στα πρόωρα νεογνά της μελέτης μας που έλαβαν ΕΠΟ (ομάδα Α) υπήρξε μέχρι και τον 1ο μήνα της ζωής, ενώ κατά το υπόλοιπο χρονικό διάστημα της μελέτης δεν παρατηρήθηκε στατιστικώς σημαντική διαφορά. Η αύξηση αυτή ήταν λιγότερο έντονη στα πρόωρα που είχαν λάβει ΟΠΔ (ομάδα Γ). Οι μέσες τιμές φερριτίνης ορού ήταν υψηλότερες στα πρόωρα που έλαβαν ΕΠΟ στη μελέτη των Κινίνουορι και συν που δείχνει ίσως την ανάγκη για χορήγηση μεγαλύτερης ποσότητας σιδήρου από τα 3 mg/ΚΒΣ/ημέρα που χρησιμοποίησε ο ερευνητής¹⁸¹.

Το 2,3-DPG των ερυθροκυττάρων είναι αυξημένο σημαντικά τον πρώτο χρόνο της ζωής, ένα εύρημα που έχει ανευρεθεί σε άλλες μελέτες και πιθανόν αυτό να οφείλεται στην ωρίμανση¹⁶⁵. Τα επίπεδα φωσφόρου του ορού μεταβάλλονταν σημαντικά κατά τον πρώτο χρόνο της ζωής στην ομάδα Α, αλλά αυτό δεν διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων στο ίδιο χρονικό διάστημα. Τα επίπεδα φωσφόρου του ορού στον πληθυσμό που μελετήθηκε ήταν επαρκή (>5 mg/dl) κατά την διάρκεια της μελέτης και φαίνεται να εξασφαλίζουν επαρκείς μεταβολίτες ενδοκυττάρου φωσφόρου (ΑΤΡ, 2,3-DPG, και φωσφόρο ερυθρών) και στις δύο ομάδες πρόωρων



με και χωρίς χορήγηση ΕΠΟ. Δεν παρατηρήθηκε συσχέτιση μεταξύ επιπέδων ΕΠΟ και 2,3-DPG. Οι Soumbasi και συν¹⁸² όμως έδειξαν ότι υπάρχει μια τάση αύξησης του 2,3-DPG την 6^η εβδομάδα ζωής σε πρόωρα νεογνά στα οποία χορηγήθηκε ΕΠΟ. Δεν αναφέρουν όμως καθόλου επίπεδα φωσφόρου στον ορό, αν και έχει αποδειχθεί ότι το 2,3-DPG σχετίζεται σημαντικά με τα επίπεδα φωσφόρου στον ορό σε πρόωρα και τελειόμηννα νεογνά¹⁶⁵. Τα επίπεδα του 2,3-DPG των ερυθροκυττάρων στον πληθυσμό της παρούσης μελέτης, ήταν επαρκή στα νεογνά που έλαβαν ΕΠΟ (ομάδα Α), και φαίνεται ότι η οξυγόνωση των ιστών δεν επηρεάζεται από την χορήγηση ΕΠΟ.

Στη μελέτη μας, η επίδραση της χορήγησης ΕΠΟ από την 3^η ημέρα ζωής στον αριθμό των μεταγγίσεων στα νεογνά της ομάδας Α, δείχνει ότι παρά τις υπερδιπλάσιες ανάγκες για μετάγγιση στα νεογνά που δεν έλαβαν ΕΠΟ (ομάδα Β), 2,14 μεταγγίσεις ανά νεογνό έναντι 0,84 μεταγγίσεις ανά νεογνό στην ομάδα που χορηγήθηκε ΕΠΟ, δεν υπήρξε στατιστικώς σημαντική διαφορά στη μείωση των μεταγγίσεων ανά νεογνό ($p=0,068$). Η παρατήρηση αυτή, έρχεται σε αντίθεση με το αποτέλεσμα μιας έρευνας που έγινε στην Ευρώπη¹⁷ με 241 νεογνά με ΒΓ<1500 γραμμάρια από 12 κέντρα 6 διαφορετικών χωρών και στα οποία χορηγήθηκε ΕΠΟ σε δόση 250 U/KBΣ/Εβδομάδα από την 3^η ως την 42^η ημέρα ζωής και σίδηρος από την 14^η ημέρα σε δόση 2 mg/KBΣ βρέθηκε ότι, τα νεογνά που έλαβαν ΕΠΟ έλαβαν 0,87 μεταγγίσεις ανά νεογνό και τα νεογνά μάρτυρες 1,25 μεταγγίσεις ανά νεογνό ($p=0,013$) και φαίνεται ότι ωφελήθηκαν περισσότερο τα νεογνά με ΒΓ<1200 γραμμάρια. Το μειονέκτημα αυτής της μελέτης¹⁷ ήταν ότι δεν υπήρξαν ενιαία κριτήρια μετάγγισης στα διάφορα κέντρα που συμμετείχαν. Ετσι είναι πιθανόν το διαφορετικό αποτέλεσμα της δικής μας μελέτης να οφείλεται στο ότι εφαρμόστηκαν ενιαία κριτήρια μετάγγισης.

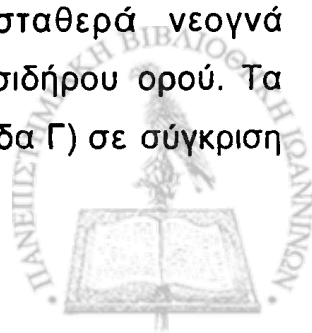
Περαιτέρω ανάλυση των αναγκών για μετάγγιση των νεογνών της παρούσης μελέτης έδειξε απουσία επίδρασης της ΕΠΟ τις πρώτες 2 εβδομάδες της ζωής, ενώ φαίνεται να μειώνει σημαντικά τις μεταγγίσεις ($p=0,03$) μετά την 3^η εβδομάδα της ζωής (0,34 μεταγγίσεις ανά νεογνό στην ομάδα που έλαβε ΕΠΟ έναντι 1,36 μεταγγίσεις ανά νεογνό στην ομάδα στην οποία δεν χορηγήθηκε ΕΠΟ). Μελέτες άλλων ερευνητών έδειξαν ότι ο αριθμός των μεταγγίσεων των δύο πρώτων εβδομάδων εξαρτάται κατά κύριο λόγο από το βάρος γέννησης των νεογνών και είναι αυξημένος στα πολύ χαμηλού βάρους γέννησης νεογνά (<1500 γραμμάρια)^{14,172,183,184}. Σχετικά με την επίδραση της χορηγούμενης ΕΠΟ στις



μεταγγίσεις των δύο πρώτων εβδομάδων της ζωής, άλλοι ερευνητές υποστηρίζουν ότι η αύξηση της ερυθροποίησης που επιτυγχάνεται με την χορήγηση της ΕΠΟ δεν αναπληρώνει τις σχετικά μεγάλες απώλειες αίματος των πρώτων τις πρώτες ημέρες της ζωής^{17,181}, άλλοι δε το αντίθετο^{19,185}. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές που συμφωνούν με την παρούσα μελέτη¹⁸³ και άλλες που είναι αντίθετες, όπως των Garnielli V και συν¹⁸⁵.

Στα νεογνά εκείνα της παρούσης μελέτης, που κατά την νοσηλείας τους χρειάσθηκαν να πάρουν ΟΠΔ (ομάδα Γ), η χορήγηση ΕΠΟ από την τρίτη ημέρα ζωής δεν μείωσε τις συνολικές μεταγγίσεις σε σύγκριση με την ομάδα νεογνών με ΟΠΔ και χωρίς ΕΠΟ (ομάδα Δ). Στην ομάδα Γ χρειάσθηκαν 1,75 μεταγγίσεις ανά νεογνό έναντι 4,0 μεταγγίσεις στην ομάδα Δ ($p=0,064$). Δεν παρατηρήθηκε επίσης μείωση στις μεταγγίσεις των δύο πρώτων εβδομάδων (0,8 μεταγγίσεις ανά νεογνό στην ομάδα Γ έναντι 1,0 μεταγγίσεις στην ομάδα Δ $p=0,7$). Παρατηρήθηκε όμως στατιστικά σημαντική μείωση στον αριθμό των μεταγγίσεων μετά την 3^η εβδομάδα ζωής στην ομάδα που έλαβε ΟΠΔ και ΕΠΟ (ομάδα Γ) σε σχέση με την ομάδα Δ ($p=0,03$). Στην ομάδα Γ (ΟΠΔ με ΕΠΟ) χρειάσθηκαν 0,5 μεταγγίσεις ανά νεογνό έναντι 2,3 μεταγγίσεις στην ομάδα Δ. Δεν βρέθηκε από την έρευνα στην βιβλιογραφία, μελέτη για σύγκριση της επίδρασης της χορήγησης ΕΠΟ σε πρόωρα νεογνά που λαμβάνουν ΟΠΔ. Υπάρχουν όμως μελέτες που περιλαμβάνουν νεογνά σε βαρεία κατάσταση και σε μηχανικό αερισμό στα οποία φαίνεται ότι η χορήγηση ΕΠΟ μειώνει τις ανάγκες για μεταγγίσεις τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής, αν η ΕΠΟ χορηγηθεί σε δόση 200 U/KBΣ/ημέρα για δύο εβδομάδες¹⁶⁹. Σε μία άλλη μελέτη που έγινε σε πρόωρα που είχαν αυξημένο κίνδυνο για εμφάνιση χρόνιας πνευμονικής νόσου¹⁸⁶, έδειξε ότι η χορήγηση της ΕΠΟ βοηθά στην μείωση των μεταγγίσεων μετά την 3^η εβδομάδα ζωής που είναι σύμφωνο και με τα δικά μας ευρήματα.

Η ομάδα Δ πρόωρων (ΟΠΔ χωρίς χορήγηση ΕΠΟ) είχε μέση τιμή sTfR παρόμοια για πρόωρα τους 2 πρώτους μήνες της ζωής και του φυσιολογικού ενήλικα (19.6 ± 5.0 nmol/L)¹⁸⁷. Κατόπιν, ενώ οι τιμές sTfR παρέμειναν εντός του εύρους που έχουν αναφερθεί για ενήλικες (7.6-37.7 nmol/L), οι μέσες τιμές στις ομάδες Γ και Δ ήταν κατά τι μικρότερες του διπλάσιου, όταν σε σχετικά σταθερά νεογνά υπερτριπλασιάζεται. Αυτό ίσως φανερώνει μία σχετική έλλειψη σιδήρου ορού. Τα υψηλότερα επίπεδα Fe ορού στα πρόωρα με ΟΠΔ και ΕΠΟ (ομάδα Γ) σε σύγκριση



με την ομάδα Δ, ίσως δηλώνει την αδυναμία χρησιμοποίησής τους λόγω μη χορήγησης ΕΠΟ. Παρόμοιες τιμές έχουν παρατηρηθεί σε ενήλικες γυναίκες με χαμηλά επίπεδα αιμοσφαιρίνης (μέση τιμή 35.7 nmol/L, εύρος 23.2-59.6 nmol/L)¹⁸⁷.

Οι υψηλές τιμές φερριτίνης στον 1ο μήνα ζωής και στις ομάδες Γ και Δ των νεογνών * μπορεί να σημαίνει την αδυναμία κινητοποίησης του σιδήρου, λόγω της γενικής τους κατάστασης.

Ο μέσος αριθμός μεταγγίσεων αν και ήταν χαμηλότερος στην ομάδα Γ σε σύγκριση με την ομάδα Δ δεν ήταν στατιστικά σημαντικός. Σε αυτή τη μελέτη διαπιστώνεται ότι παρά την αυξημένη ερυθροποίηση σε πρόωρα που πήραν ΕΠΟ δεν υπήρξε σημαντική μείωση στον αριθμό των μεταγγίσεων. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν από τους Donato και συν¹⁸⁸ σε πρόσφατη πολυκεντρική μελέτη σε πρόωρα με ΒΓ <1250g. Χορήγησαν ενδοφλέβια ΕΠΟ τις πρώτες 2-3 ημέρες ζωής σε πρόωρα με ΒΓ < 1250 γραμμάρια και σίδηρο 6 mg/KBΣ/ημέρα. Τα αποτελέσματά τους συμφωνούν με τα δικά μας ότι δηλαδή δεν προκύπτει όφελος από την πρώιμη χορήγηση ΕΠΟ. Φαίνεται να υπάρχει κάποιο όφελος (μείωση μεταγγίσεων) από την χορήγηση ΕΠΟ σε νεογνά με ΒΓ < 800 γραμμάρια και με ανάγκες για αιμοληψίες > 30 ml/KBΣ. Οι ίδιοι συγγραφείς παραπέμπουν σε περαιτέρω μελέτη για την χορήγηση ΕΠΟ σε άρρωστα και εξαιρετικά χαμηλού βάρους πρόωρα νεογνά.



Η κλινική συμβολή της μελέτης συνοψίζεται στα ακόλουθα:

- (1) Η χορήγηση ΕΠΟ, εφ' όσον τα επίπεδα φωσφόρου ορού διατηρούνται μεγαλύτερα των 5 mg/dl δεν φαίνεται να επηρεάζει τον ενδοκυτάριο μεταβολισμό του φωσφόρου και κυρίως το 2,3-DPG, το οποίο παίζει σημαντικό ρόλο στην οξυγόνωση των ιστών.
- (2) Η πρώιμη χορήγηση ΕΠΟ, δεν επηρεάζει σημαντικώς τον αριθμό των μεταγγίσεων σε πρόωρα νεογνά τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής, ενώ μειώνει τον αριθμό των μεταγγίσεων μετά την τρίτη εβδομάδα ζωής.
- (3) Η πρώιμη χορήγηση ΕΠΟ, δεν επηρεάζει σημαντικώς τον αριθμό των μεταγγίσεων σε πρόωρα νεογνά που λαμβάνουν ΟΠΔ τις δύο πρώτες εβδομάδες της ζωής, ενώ μειώνει τον αριθμό των μεταγγίσεων μετά την τρίτη εβδομάδα ζωής.



8. ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σε 25 πρόωρα νεογνά (ομάδα Α) με μέση ηλικία κύησης $\pm$ SD 31.4 ± 1.9 εβδομάδων χορηγήθηκε υποδόρια ανθρωπίνη ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη (rHuEpo) σε δόση 300 U/KBΣ τρεις φορές την εβδομάδα για 6 εβδομάδες. Οι μάρτυρες (ομάδα Β) (N=23) ήταν πρόωρα νεογνά με μέση ηλικία κύησης 32.2 ± 2.3 εβδομάδες και δεν έλαβαν ερυθροποιητίνη. Προσδιορίστηκαν τα επίπεδα ΕΠΟ, αιμοσφαιρίνης, αιματοκρίτη, ΔΕΚ, φερριτίνης ορού, φυλλικού οξέος, διαλυτοί υποδοχείς τρανσφερρίνης (sTfR), ο δείκτης sTfR/log φερριτίνης, ο ανόργανος φωσφόρος ορού και ερυθρών αιμοσφαιρίων, οι οργανικές φωσφορικές ενώσεις των ερυθροκυττάρων (ATP, 2,3 DPG, RBCPi) μετρήθηκαν ανά μήνα ως τον 6^ο μήνα ζωής και κατόπιν τον 9^ο και 12^ο μήνα. Βρέθηκε η ΕΠΟ ορού ότι ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένη στην ομάδα Α κατά την διάρκεια της χορήγησής της ($p < 0,001$). Στην ομάδα Α παρατηρήθηκαν αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης τον 1^ο και τον 2^ο μήνα ζωής ($p < 0,05$), αιματοκρίτη την 14^η ημέρα, τον 1^ο και τον 2^ο μήνα ζωής ($p < 0,05$, $p < 0,001$, $p < 0,05$, αντίστοιχα). Τα ΔΕΚ ήταν αυξημένα στην ομάδα Α την 14^η και τον 1^ο μήνα ζωής ($p < 0,001$).

Τα επίπεδα των διαλυτών υποδοχέων τρανσφερρίνης (sTfR) ήταν στατιστικά σημαντικά αυξημένα κατά το χρονικό διάστημα χορήγησης της ΕΠΟ ($p < 0,001$). Ο δείκτης sTfR/log φερριτίνης ήταν σημαντικά αυξημένος ($p < 0,001$) στα νεογνά της ομάδας Α σε σύγκριση με την ομάδα των μαρτύρων κατά το χρονικό διάστημα της χορήγησης ΕΠΟ. Ο ενδοκυττάριος οργανικός και ανόργανος φωσφόρος δεν επηρεάστηκε από την χορήγηση ΕΠΟ. Τα επίπεδα του 2,3 DPG ήταν επαρκή στα νεογνά που έλαβαν ΕΠΟ. Τις δύο πρώτες εβδομάδες ζωής η πρώιμη χορήγηση ΕΠΟ δεν φαίνεται να μειώνει τις ανάγκες για μεταγγίσεις στην ομάδα Α παρά την διέγερση της αιμοποίησης. Μειώνονται σημαντικά οι ανάγκες για μετάγγιση στην ομάδα Α μετά την 3η εβδομάδα ζωής ($p < 0,05$).

Τα 12 από τα αρχικά 25 νεογνά της ομάδας Α που έλαβαν ΟΠΔ κατά την διάρκεια χορήγησης της ΕΠΟ (ομάδα Γ) συγκρίθηκαν με 13 νεογνά (ομάδα Δ) που έλαβαν ΟΠΔ χωρίς ΕΠΟ. Παρατηρήθηκε μείωση των αναγκών για μετάγγιση στην ομάδα Γ μετά την 3η εβδομάδα ζωής ($p < 0,05$).



SUMMARY

Twenty-five premature infants (group A) with mean gestational age $\pm$ SD, $31. \pm 1.9$ weeks had administered subcutaneously recombinant human erythropoietin (rHuEpo) at a dose of 300 U/kg of body weight three times a week beginning on the third day of life and continuing for 6 weeks. The controls (group B) ($n=23$) were premature infants with a mean gestational age of 32.2 ± 2.3 weeks who did not receive rHuEpo. All infants received 4 mg/Kg/day oral iron from day 14 onward. The measurements were full blood count, inorganic phosphate (Pi) in serum and red blood cell (RBC). Pi and the organic phosphate metabolites (ATP, 2,3-DPG, RBCPi), serum ferritin, serum iron and serum folate. STfR and index sTfR/log ferritin, were determined monthly until the 6th month and thereafter on the 9th and 12th months of life. Serum EPO was significantly higher during the period of administration in group A ($p < 0.001$).

Higher mean hemoglobin on the 1st and the 2nd month of life ($p < 0.05$) and higher mean hematocrit on the 14th days of life ($p < 0.05$) and 1st and 2nd month of life ($p < 0.001$ and $p < 0.05$ respectively) in group A. Mean hematocrit values and mean hemoglobin values in group A were significantly higher ($p < 0.001$). Mean reticulocyte count had increased in group A the 14th day of life and the 1st month ($p < 0.001$). The level of serum soluble transferrin receptors (sTfR) correlated significantly with rHuEpo ($p < 0.05$). The ratio of sTfR to log ferritin was significantly higher ($p < 0.001$) in the infants treated with rHuEpo vs the controls. Intracellular organic and inorganic Pi changes were not affected by the Epo administration. The RBC 2,3-DPG seemed adequate in infants receiving rHuEpo. Epo administration in group A infants reduced significantly ($p < 0.05$) the number of transfusions after the first 3 weeks of life. A subgroup of 12 infants (group C) which were on total parenteral nutrition (TPN) during rHuEpo administration were compared to 13 preterm neonates on TPN (group D) without rHuEpo administration. The number of transfusion was significantly ($p < 0.05$) reduced in group C vs group D after the 3rd week of life.



Τίνακας 13. Οι μέσες τιμές ($\pm$ SD) των επιπέδων της ερυθροποιητίνης και της φερριτίνης στον ορό καθώς και των μετρήσεων αιμοσφαιρίνης, αιμοσφαιρίνης -F, αιματοκρίτη, ΔΕΚ και αριθμού λευκών αιμοσφαιρίων στις δύο ομάδες της μελέτης, κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής. (Α: Ομάδα με χορήγηση ερυθροποιητίνης, Μ: Μάρτυρες).

Χρόνος ζωής	Ομάδα	1η ημέρα	15η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
Ερυθροποιητίνη (IU/L)	M=23	6.7 $\pm$ 1.6	7.4 $\pm$ 1.6	7.7 $\pm$ 1.8	9.7 $\pm$ 3.4	9.9 $\pm$ 5.5	8.9 $\pm$ 3.7	9.0 $\pm$ 2.9	9.7 $\pm$ 3.9	10.5 $\pm$ 6.6	8.7 $\pm$ 3.3
	A=25	9.0 $\pm$ 4.3	60.4 $\pm$ 58.2	38.8 $\pm$ 46.5	8.9 $\pm$ 4.8	9.1 $\pm$ 3.6	8.3 $\pm$ 2.7	7.9 $\pm$ 1.4	9.5 $\pm$ 4.3	8.7 $\pm$ 2.4	8.4 $\pm$ 2.3
Φερριτίνη ορού (ng/mL)	M	220.4 $\pm$ 156.9	245.0 $\pm$ 218.2	237.0 $\pm$ 273.6	77.2 $\pm$ 64.8	44.7 $\pm$ 35.3	24.3 $\pm$ 11.8	23.8 $\pm$ 10.7	21.3 $\pm$ 10.9	24.6 $\pm$ 17.6	22.0 $\pm$ 9.8
	A	181.1 $\pm$ 96.4	148.1 $\pm$ 94.5	191.2 $\pm$ 255.1	65.8 $\pm$ 88.6	37.3 $\pm$ 22.8	27.7 $\pm$ 13.7	25.1 $\pm$ 10.1	22.2 $\pm$ 13.7	22.1 $\pm$ 13.7	27.2 $\pm$ 17.5
Αιμοσφαιρίνη (g)	M	15.1 $\pm$ 2.8	11.4 $\pm$ 2.1	8.7 $\pm$ 1.6	8.6 $\pm$ 1.6	9.7 $\pm$ 1.6	11.2 $\pm$ 1.3	11.4 $\pm$ 1.1	11.8 $\pm$ 0.9	12.3 $\pm$ 0.7	12.5 $\pm$ 0.6
	A	15.5 $\pm$ 2.9	12.2 $\pm$ 2.9	10.5 $\pm$ 2.7	9.7 $\pm$ 1.8	9.8 $\pm$ 1.2	10.6 $\pm$ 0.9	11.1 $\pm$ 1.0	11.8 $\pm$ 0.9	12.1 $\pm$ 0.6	12.1 $\pm$ 0.7
Αιμοσφαιρίνη -F (%)	M	88.7 $\pm$ 7.1	72.4 $\pm$ 14.1	61.8 $\pm$ 20.9	56.1 $\pm$ 15.3	40.2 $\pm$ 19.9	24.8 $\pm$ 16.6	15.3 $\pm$ 13.1	4.7 $\pm$ 7.6	-	-
	A	79.5 $\pm$ 11.3	73.1 $\pm$ 13.3	65.3 $\pm$ 20.8	58.3 $\pm$ 14.3	41.0 $\pm$ 18.1	23.1 $\pm$ 16.2	14.8 $\pm$ 12.1	4.5 $\pm$ 6.9	-	-
Αιματοκρίτης (%)	M	47.8 $\pm$ 8.3	34.6 $\pm$ 6.4	27.5 $\pm$ 5.6	27.3 $\pm$ 4.8	31.5 $\pm$ 3.9	33.8 $\pm$ 4.1	35.1 $\pm$ 3.1	35.9 $\pm$ 3.2	37.6 $\pm$ 2.3	37.7 $\pm$ 2.9
	A	47.0 $\pm$ 9.0	38.9 $\pm$ 8.6	34.9 $\pm$ 7.8	31.2 $\pm$ 4.9	31.1 $\pm$ 3.6	34.2 $\pm$ 2.4	34.7 $\pm$ 3.1	36.1 $\pm$ 2.5	36.6 $\pm$ 2.7	38.4 $\pm$ 2.7
ΔΕΚ (%)	M	6.2 $\pm$ 3.0	2.2 $\pm$ 2.5	3.1 $\pm$ 1.8	3.5 $\pm$ 1.4	2.2 $\pm$ 1.0	1.6 $\pm$ 0.7	1.7 $\pm$ 0.9	1.3 $\pm$ 0.6	1.1 $\pm$ 0.5	1.2 $\pm$ 0.7
	A	5.8 $\pm$ 2.4	6.4 $\pm$ 2.7	6.0 $\pm$ 3.0	2.4 $\pm$ 1.6	2.7 $\pm$ 1.7	1.5 $\pm$ 0.8	1.9 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 0.8	1.3 $\pm$ 0.9	1.4 $\pm$ 1.8
Λευκά αιμοσφ. (χιλιάδες)	M	11.7 $\pm$ 6.1	12.0 $\pm$ 5.3	10.8 $\pm$ 4.9	9.4 $\pm$ 2.0	10.0 $\pm$ 2.6	10.6 $\pm$ 2.6	11.2 $\pm$ 2.5	10.9 $\pm$ 2.8	12.7 $\pm$ 3.0	12.7 $\pm$ 2.9
	A	10.8 $\pm$ 5.9	14.2 $\pm$ 6.0	13.0 $\pm$ 7.6	9.5 $\pm$ 3.0	11.0 $\pm$ 3.1	11.1 $\pm$ 3.0	12.5 $\pm$ 5.5	12.6 $\pm$ 2.9	11.7 $\pm$ 3.2	12.4 $\pm$ 3.0

Πίνακας 14. Μεταβολές στις τιμές των δεικτών μεταβολισμού του σιδήρου και του φυλλικού οξέος τον 1ο χρόνο ζωής. Οι τιμές του *P* στον πίνακα δείχνουν την στατιστική σημαντικότητα (ANOVA) εντός των ομάδων, ενώ οι αστερίσκοι υποδηλώνουν τις στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων της μελέτης.

Ομάδα	1 ^η ημέρα	15 ^η ημέρα	1 ^{ος} μήνας	2 ^{ος} μήνας	3 ^{ος} μήνας	6 ^{ος} μήνας	9 ^{ος} μήνας	12 ^{ος} μήνας	<i>P</i>
Σίδηρος ορού(μg/dL)									
A	70.9±26.4	93.7±47.4	96.6±34.4	98.3±36.2	99.2±28.8	108.8±48.5	91.7±27.3	93.6±46.2	NS
Μάρτυρες	68.5±28.3	102.6±25.5	99.0±39.3	99.6±27.1	113.0±46.7	107.0±36.6	116.1±44.9	101.5±53.7	NS
sTfR (nmol/L)									
A	38.9±15.4	53.1±14.1 ^{***}	53.8±20.9 ^{***}	33.2±8.6	32.7±3.1	30.7±7.3	30.6±6.6	31.8±7.1	<0.001
Μάρτυρες	40.6±18.8	19.8±3.7	16.6±5.1	29.2±8.7	35.8±6.8	32.9±4.8	32.4±5.1	35.1±9.9	<0.001
sTfR/log Φερίππης									
A	17.1±7.7	28.5±15.6 [*]	27.8±15.3 ^{***}	20.0±6.9	21.8±3.6	24.5±8.5	25.8±10.7	22.8±5.4	NS
Μάρτυρες	17.3±7.7	8.6±2.0	7.6±2.2	17.1±4.7	24.6±4.3	26.1±4.1	25.0±5.1	26.3±9.3	<0.001
Φυλλικό οξύ (nmol/L)									
A	18.8±2.3	18.9±3.6	18.7±2.3	19.1±1.8 [*]	18.7±2.0	17.8±1.3	16.5±1.1	16.3±1.8	<0.02
Μάρτυρες	19.1±2.6	18.9±2.8	19.0±2.7	17.6±0.8	18.7±2.1	17.0±1.9	15.2±3.3	13.8±3.2	<0.001

* *p*<0.05, *** *p*<0.001



Τίνακας 15. Τα επίπεδα του 2,3-διφωσφογλυκερινικού οξέος (2,3-DPG), του αδενοσίνιο-τριφωσφορικού οξέος (ATP) και του ανόργανου φωσφόρου στα ερυθρά αιμοσφαίρια καθώς και του φωσφόρου στον ορό στα παιδιά των δύο ομάδων της μελέτης, κατά την διάρκεια του πρώτου χρόνου ζωής. (Α: Ομάδα με χορήγηση ερυθροποιητίνης, Μ: Μάρτυρες).

Χρόνος ζωής	Ομάδα	1η ημέρα	15η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
2,3-DPG ερυθρ. (mmol/L)	M	4.78±1.33	5.10±1.54	5.66±1.48	5.93±1.82	5.94±1.70	5.80±0.93	5.83±1.38	5.76±0.88	5.25±0.95	5.03±0.54
	A	4.62±1.21	5.08±1.90	5.83±2.84	6.06±1.57	6.11±1.26	5.58±1.10	5.56±0.78	5.59±1.01	5.45±0.87	5.48±0.54
ATP ερυθρών (mmol/L)	M	1.37±0.78	1.64±0.69	1.65±0.56	1.90±0.66	1.71±0.58	1.83±0.64	1.83±0.14	2.37±0.32	1.93±0.29	1.67±0.33
	A	1.38±0.30	1.65±0.35	1.54±0.47	1.82±0.41	1.79±0.65	1.75±0.47	2.01±0.43	1.89±0.34	1.84±0.24	2.12±0.64
Φωσφόρος ορού (mg/dL)	M	5.26±0.65	5.40±1.52	5.68±1.23	5.90±0.71	5.99±0.76	5.99±0.65	5.90±0.58	5.94±0.54	5.49±0.67	5.65±0.54
	A	4.55±1.50	5.47±1.75	5.58±1.44	5.86±0.85	6.23±1.01	6.11±0.92	5.84±0.57	5.72±0.82	5.72±0.44	5.36±0.54
Φωσφόρος ερυθ. (mg/dL)	M	2.18±0.91	2.59±1.60	2.34±0.95	2.38±1.04	2.88±0.93	2.76±0.80	2.51±0.50	2.78±0.64	2.75±1.22	2.89±0.85
	A	2.47±2.48	2.81±2.58	2.43±0.76	2.24±0.77	2.22±0.63	2.36±0.87	3.14±1.73	2.52±0.78	2.71±1.11	2.85±0.69



Πίνακας 16. Αιματολογικοί δείκτες, σίδηρος ορού και φερριτίνη, sTfR και sTfR/log φερριτίνης σε πρόωρα νεογνά με ΟΠΑ με χορήγηση ερυθροποιητίνης (Ομάδα Γ) και Μάρτυρες (Ομάδες Δ) τους 2 πρώτους μήνες της ζωής

Χρόνος ζωής	Ομάδα	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας
Ερυθροποιητίνη (U/L)	Γ Δ	8.4±2.8 7.1±1.5	70.3±55.4*** 7.7±2.0	39.1±33*** 7.3±1.4	14.9±13.5 10.7±3.1
Δικτυοερυθροκύτταρα (%) _{2,4}	Γ Δ	5.3±2.2 6.5±2.7	6.1±3.0** 2.2±1.1	6.0±2.1** 3.1±0.9	3.2±1.6 3.1±1.3
Αιματοκρίτης (%)	Γ Δ	42.9±7.7 43.0±7.4	33.9±7.5 28.5±5.4	34.1±6.3* 27.5±2.7	29.3±4.5** 23.7±2.6
Αιμοσφαιρίνη (g%)	Γ Δ	14.8±3.1 15.1±2.7	11.7±2.9 10.4±2.4	10.7±2.4* 8.7±1.0	9.6±1.8* 7.9±1.2
Σίδηρος ορού (μg/dl)	Γ Δ	49.5±17.9 69.5±43.9	86.5±63.0 106±31.4	94.2±39.1 110.5±69.3	78.3±8.9 98.2±41.8
Φερριτίνη ορού (ng/dl)	Γ Δ	202.6±117.1 233.2±193.4	198.7±91.1 237.7±142.3	328.5±316.5 257.5±269.5	97.2±115.0 84.4±76.0
sTfR (nmol/L)	Γ Δ	41.4±15.1 35.6±10.5	35.0±8.1*** 19.9±4.1	39.7±11.8*** 17.0±7.4	28.5±9.8 24.6±8.6
sTfR/log φερριτίνης	Γ Δ	17.4±6.6 16.0±5.0	15.2±3.8**** 8.2±2.3	18.8±9.1**** 7.5±2.6	16.7±8.3 14.5±5.9

Πίνακας 17. Αιματολογικοί δείκτες, σίδηρος ορού και φερριτίνη, sTfR και sTfR/log φερριτίνης σε πρόωρα νεογνά με ΟΣΙΔ με χορήγηση ερυθροποιητίνης (Ομάδα Γ) και Μάρτυρες (Ομάδες Δ) από τον 3^ο ως το 12^ο μήνα ζωής

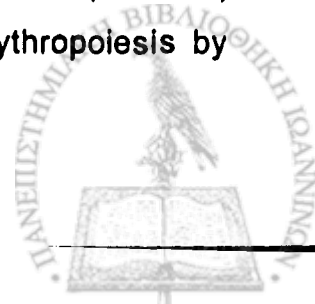
Χρόνος ζωής	Ομάδα	3ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
Ερυθροποιητίνη (U/L)	Γ	10.7±4.5	8.8±1.7	8.4±2.2	7.8±1.3
	Δ	11.4±7.0	8.2±2.0	11.5±7.9	9.6±4.2
Δικτυοερυθροκύτταρα (%)	Γ	3.5±2.0	1.4±0.8	1.63±1.1	0.9±0.6
	Δ	2.6±1.0	1.4±0.5	1.2±0.4	1.1±0.4
Αιματοκρίτης (%)	Γ	27.8±3.2	35.2±3.4	36.7±2.7	38.2±2.7
	Δ	28.6±3.0	34.5±2.6	36.3±2.3	37.0±2.0
Αιμοσφαιρίνη (g%)	Γ	9.6±1.4	11.4±0.9	11.9±0.8	12.1±0.6
	Δ	9.0±1.4	11.5±1.0	12.1±0.9	12.4±0.5
Σίδηρος ορού (μg/dl)	Γ	85.3±30.6	89.9±28.5	91.9±37.3	95.2±69.0
	Δ	137.3±69.2	133.8±51.1	130.5±50.8	119.2±14.1
Φερριτίνη ορού (ng/dl)	Γ	44.9±27.6	26.4±18.1	22.9±14.6	22.7±13.4
	Δ	38.3±38.1	19.5±10.2	24.2±19.9	21.5±11.8
sTfR (nmol/L)	Γ	32.0±4.1	33.2±6.1	31.6±3.5	33.6±4.1
	Δ	38.5±4.4	33.0±2.6	35.4±5.1	28.0±2.8
sTfR/log φερριτίνης	Γ	22.2±2.9	24.0±3.8	24.7±7.3	27.1±2.6
	Δ	25.7±4.7	27.9±3.6	26.0±6.5	21.9±2.5

9 ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Bifano EM, Curran TR. Minimizing donor blood exposure in the neonatal intensive care unit. Current trends and future prospects. Clin Perinatol 1995; 22: 657-669.
2. Widness JA, Seward VJ, Kromer IJ, Burmeister LF, Bell EF, Strauss RG. Changing patterns of red blood cell transfusion in very low birth weight infants. J Pediatr 1996; 129: 680-687.
3. Asch J, Wedgwood JF. Optimizing the approach to anemia in the preterm infants: is there a role for erythropoietin therapy? J Perinatol 1997; 17: 276-282.
4. Phibbs HR, Shannon MK. Hematologic problems. In: Klaus HM, Fanaroff AA. Care of the high-risk neonate. 4th ed. Philadelphia: Saunders Co 1993; 397-425.
5. Gallanger GP, Ehrenkranz AR. Erythropoietin therapy for anemia of prematurity. Clin Perinatol 1993; 20: 169-191.
6. Obladen M, Maier RF. Erythropoietin therapy in preterm infants. In Hansen TN and McIntosh N. Editors. Current topics in neonatology vol(2). Philadelphia: Saunders; 1997. pp 108-124.
7. Hesse L, Eberl W, Schlaud M, Poets CF. Blood transfusion. Iron load and retinopathy of prematurity. Eur J Pediatr 1997; 156: 465-470.
8. Inder TE, Clemett RS, Austin NC, Grahan P, Darlow BA. High iron status in very low birth weight infants is associated with an increased risk of retinopathy of prematurity. J Pediatr 1997; 131: 541-544.
9. Silvers KM, Gibson AT, Russell JM, Powers HJ. Antioxidant activity packed cell transfusions and outcome in premature infants. Arch Dis Child 1998; 78: F214-F219.
10. Cooke RW, Drury JA, Yoxall CW, James C. Blood transfusion and chronic lung disease in preterm infants. Eur J Pediatr 1997; 156: 47-50.
11. Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. J Biol Chem 1977; 252: 5558-5564.



12. Jacobs K, Shoemaker C, Rudersdorf R, Neill SD, Kaufman RJ, Mufson A, Seehra J, Jones SS, Hewick R, Frytsch EF, et al . Isolation and characterization of genomic and cDNA clones of human erythropoietin. *Nature* 1985; 313: 806-810.
- * 12. Lin FK, Suggs S, Lin CH, Browne JK, Smalling R, Engrie JK, Chen KK, Fox GM, et al. Cloning and expression of the human erythropoietin gene. *Proc Natl Acad Sci USA* 1985; 82: 7580-7585
13. Shannon KM, Keith JF, Mentzer WC, Ehrenkranz RA, Brown MS, Widness JA, Cleason CA, Bifano EM, Millard DD, Davis CB, Stevenson DK, Alverson DC, Simmons CF, Brim M, Abels RI, Phibbs RH. Recombinant human erythropoietin stimulates erythropoiesis and reduces erythrocyte transfusions in very low birth weight preterm infants. *Pediatrics* 1995; 95: 1-9.
14. Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Sarafidis K, Tsakiris D. Follow-up of very low birth weight infants after erythropoietin treatment to prevent anemia of prematurity. *J Pediatr* 1995; 127: 291-297.
15. Halperin DS, Felix M, Walker P, Lacourt G, Babel J-F, Weiss M. Recombinant human erythropoietin in the treatment of infants with anemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1992; 151: 661-662.
16. Maier RF, Oblanden M, Scigalla P, Linderkamp O, Duc G, Hieronimi G, Halliday HL, Versmold HT, Moriette G, Jorch G, Verellen G, Semmekrot BA, Grauel L, Holland BM, Wardrop C. The effect of epoetin beta (Recombinant Human erythropoietin) on the need for transfusion in very-low-birth-weight infants. *N Engl J Med*.1994; 330: 1173-1178.
17. Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Freeman P, Newton N, Thompson D, Sniderman S, Ballard R, Phibbs RH. Recombinant human erythropoietin in the anemia of prematurity: Results of a placebo-controlled pilot study. *J Pediatr* 1991; 118: 949-955.
18. Ohls RK, Harcum J, Schibler KR, Christensen RD. The effect of erythropoietin on the transfusion requirements of preterm infants weighing 750 grams or less: A randomised, double-blind, placebo-controlled study. *J Pediatr*. 1977; 131: 661-665.
19. Shannon KM, Mentzer WC, Abels RI, Wertz M, Thayer-Moriyama J, Yi Li W, Thompson D, Decelle S, Phibbs RH. Enhancement of erythropoiesis by



- recombinant human erythropoietin in low birth weight infants: A pilot study. *J Pediatr*. 1992; 120: 586-592.
20. Maier RF, Obladen M, Kattner E, Natzschka J, Messer J, Regazzoni B, Speer C, Fellman V, Grauel LE, Groneck P, Wagner M, Morriete G, Salle B, Verellen G, Scigalla P. *J Pediatr*. 1998; 132(5): 866-870.
 21. Brown MS, Keith JF III. Comparison between two and five doses a week a recombinant human erythropoietin for anemia of prematurity: A randomized trial. *Pediatrics*. 1999; 104(2): 210-215.
 22. Bechensteen AG, Refsum HE, Halvorsen S, Haga P, Liestol K. Effect of recombinant human erythropoietin on fetal and adult hemoglobin in preterm infants. *Ped Res*. 1995; 38: 729-732
 23. Strauss GR. Red blood cell transfusion practices in the neonate. *Perinatal Hematology* 1995; 22: 641-655.
 24. Wintrobe MM. *Clinical Hematology*. 5th ed. Philadelphia: Lea & Febiger; 1961. pp 32
 25. Freshney RI, Konkie TJ. Effective erythropoietin on hemoglobin synthesis and heme synthetic enzymes of mouse fetal liver cells in culture. *J Embryol Exp Morphol*. 1972;27: 525-532.
 26. Hesselbah L, Larsen FJ. Hemopoiesis and blood vessels in human yolk sac. An electron microscopic study. *Acta anat* 1971; 78:274-294.
 27. Migliaccio G, Migliaccio AR, Petti S, Mavillio F, Russo, G, Lazzaro G, Testa U, Marinnucid M. Human embryonic hemopoiesis. Kinetics of progenitors and precursors underlying the yolk salk. Liver transformation. *J Clin Invest* 1986; 78: 51-60.
 28. Thomas DB, Yoffey JM. Human foetal haematopoiesis II. Hepatic haematopoiesis in the human foetus. *Br J Haematol* 1964; 10: 193-199.
 29. Fukuda T: Fetal hemopoiesis. II. Electron microscopic studies on human hepatic hematopoiesis. *Virchows Arch B Cell Pathol* 1974; 16(3):249-270.
 30. Linch DC, Knott LJ, Rodeck CH, Hue . Studies of circulating hemopoietic progenitor cells in human fetal blood. *Blood* 1982; 59: 976-979.
 31. Lansdorp PM: Developmental changes in the function of hematopoietic stem cells. *Exp Hematol*. 1995; 23(3):187-191.



32. Draldeth M: Hematopoietic events in human embryonic spleens at early gestational ages. *Biol Neonate*. 1979; 36: 133-144.
33. Stockman JA, Alarson P. Hematopoiesis and Granulopoiesis. In Polin RA, Flexchers J, Fox WW. *Fetal and Neonatal physiology*. Philadelphia: Saunders WB Co;1992. pp 1327-1363.
34. Garby L, Sjolín S, Vuille JC. Studies on erythrokinetics in infancy. Plasma disappearance and red cell uptake of intravenously injected radiolabel. *Acta Paediatr* 1963; 52:537- 543.
35. Brugnara C, Platt OS. The neonatal erythrocyte and its disorders. *Neonatal hematology*. Pp 19-52.
36. Fagan DG, Lanchashire RJ, Walker A, Sorahan T. Determinants of fetal haemoglobin in newborn infants. *Arch Dis Child* 1995; 72: F111-F114.
37. Perrine SP, Greener MF, Faller DV: Delay in fetal globin switch in infants of diabetic mothers. *N Engl J Med*. 1985; 312: 334-338.
38. Bard H, Prosmanne J. Elevated levels of fetal hemoglobin synthesis in infants with chronic bronchopulmonary dysplasia. *Pediatrics* 1990;86(2): 193-196.
39. Pearson HA. Life span of the fetal red blood cell. *J Paediatr*. 1967;70(2):166-171.
40. Wrane L: Studies on erythrokinetics in infancy. *Acta Paediatr Scand*. 1967;56: 381-388.
41. Bratteby E, Garby L. Development of erythropoiesis: In Nathan DG, Oski's FA. *Infant erythrokinetics. Hematology of infancy and childhood*. 2th ed. Philadelphia Saunders WB Co. 1974; pp 56.
42. Serrani RE, Alonso D, Corchs JL. States of stability/lysis in human fetal and adult red blood cells. *Arch Intern Physiol Biochim*. 1989; 97: 309-316.
43. Colin FC, Schrier SL. Myosin content and distribution in human neonatal erythrocytes are different from adult erythrocytes. *Blood*. 1991; 78: 3052-3055.
44. Sjolín S. The resistance of red cell in vitro. A study of the osmotic properties, the mechanical resistance and the storage behavior of red cell fetuses, children and adults. *Acta Paediatr* 1954; 43: 1-7.
45. Zipursky A, Brown E, Palko J, Brown EJ. The erythrocyte differential count in newborn infants. *Am J Paediatr Hematol Oncol*. 1983; 5: 45-51.



46. Μπουραντάς Κ. Μαθήματα αιματολογίας. Πανεπιστήμιο Ιωαννίνων. Ιωάννινα 2000.
47. Hoffbrand AV, Pettit JE. In *esential haematology*. 3rd ed. Blackwell Science, Inc. 1993; pp:1-11.
48. Hoffbrand AV, Pettit JE. In *Esential haematology*. 3rd ed. Blackwell Science, Inc. 1993; Pp:12-35.
49. Rondini G, Chirico G. Hematopoietic growth factors levels in term and preterm infants. *Curr Opin Hematol*. 1989; 6(3): 192-197.
50. Han P, Stacy D, Story C, Owens G. The role of hemopoietic growth factors in the pathogenesis of the early anaemia of premature infants. *British Journal Of Haematology*. 1995; 91: 327-329.
51. Erslev AJ. Erythropoietin . *N Engl J Med*. 1991; 324: 1339-1344.
52. Forestier FC, Daffos FD, Catherine N, Renard N, Andreux JP. Developmental hemopoiesis in normal human fetal blood. *Blood*. 1991; 77: 2360-2363.
53. Peshle C, Migliaccio G, Lazzaro D, Petti S, Mancini G, Caze A, Ruso G, Mastrobeldardo G, Migliaccio AR, Teste V. Hemopoietic development in human embryos. *Blood Cells*. 1985; 10: 427-441.
54. Stamatoyannopoulos G, Rosenblum BB, Papayanopoulou Th, Brice M, Nakamoto B, Shepard Th. HbF and HbA production in erythroid cultures from human fetuses and neonates. *Blood*. 1979; 54: 440-450.
55. Weinberg RS, He L, Alter BP. Erythropoiesis in distinct at each stage ontogeny. *Pediatr Res*. 1992; 31: 170-175.
56. Miyake T, Kung CKH, Goldwasser E. Purification of human erythropoietin. *J Biol Chem*. 1977; 252: 5558-5564.
57. Brown MS. Physiologic anemia of infancy: normal red cell values and physiology of neonatal erythropoiesis . In :Stockman JA, Pochedly C editors. *Developmental and Neonatal Hematology* . New York: Raven Press, 1988: pp 249-274.
58. Kling PJ, Schmind RL, Roberts RA, Widness JA. Serun erythropoietin levels during infancy: associations with erythropoiesis. *J Pediatr* 1996; 128: 791-796.
59. Shannon KM. Anemia of prematurity. Progress and prospects. *Am J Pediatr Hematol Oncol* 1990; 12: 14-20.



60. Ross MP, Smith F, Borer J: Relationship between determinants of oxygen delivery and respiratory abnormalities in preterm infants with anemia. *J Pediatr* 1992; 120:292-296.
61. Stocmann JA, Graeber JE, Clark DA, McClellan K, Kavey RE: Anemia of prematurity. Determinants of the erythropoietin response. *J Pediatr* 1984; 105: 786-792.
62. Brown MS, Phibbs RH, Garcia JF, Dallman PR. Postnatal changes in erythropoietin levels in untransfused premature infants. *J Pediatr* 1983; 103: 612-617.
63. Forestier F, Daffos F, Catherine N, Renard M, Andreux JP. Developmental hematopoiesis in normal human fetal blood. *Blood* 1991; 77: 2360-2363.
64. Brown MS, Garcia JF, Phibbs RH, Daclman PR. Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to available oxygen in anemia of prematurity. *J Pediatr* 1984; 105: 793-798.
65. Stockman JA III, Garcia JF, Oski FA. The anemia of prematurity. Factors governing the erythropoietin response. *N Engl J Med* 1977; 296: 647-650.
66. Alverson DC. The physiologic impact of anemia in the neonate. *Clinics in Perinatology* 1995; 609-625.
67. Lister G, Moreau G, Moss M. Effects of alterations of oxygen transport on the neonate. *Semin Perinatol* 1984; 192-204.
68. Gould SA, Sehgal LR, Sehgal HL, Moss GS. Hypovolemic shock. *Crit care Clin* 1993; 9: 239-259.
69. Alverson DC, Isken VH, Cohen RS. Effects of broster blood transfusion on oxygen utilization in infants with bronchopulmonary dysplasia. *J Pediatr* 1983; 5:1-22.
70. Lister G, Walter TK, Versuiold HT: Oxygen delivery in lamps. Cardiovascular and hematologic development. *Am J Physiol* 1979; 237:668-675.
71. Lachance C, Chessex P, Fouron JC, Widness JA, Bard H. Myocardial, erythropoietic, and metabolic adaptations to anemia of prematurity. *J Pediatr* 1994; 125:273-282.
72. Brown MS, Garcia JF, Phibbs RH, Dallman PR. Decreases response of plasma immunoreactive erythropoietin to 'available oxygen' in anemia of prematurity. *J Pediatr* 1984; 105: 793-798.



73. Blajchman MA, Sheridan D, Rawls WE: Risks associated with blood transfusion in newborn infants. *Clin Perinatol* 1984; 11: 403-415.
74. Straus RG. Transfusion therapy in neonates. *Am J Dis Child* 1991; 145: 904-911.
75. Gibson RS, MacDonald AC, Smit-Vandekooy PD: Serum ferritin and dietary iron parameters in a sample of Canadian preschool children. *J Can Diet Assoc* 1988; 49:23-29.
76. Bifano EM, Smith F, Borer J: relationship between determinants of oxygen delivery and respiratory abnormalities in preterm infants with anemia. *J Pediatr* 1992; 120: 292-296.
77. Wardrop C, Holland B, Veale K, Jones JG, Gray OR. Nonphysiologic anemia of prematurity. *Arch Dis Child* 1978; 53: 855-860.
78. Stockman JA III: The anemia of prematurity and the decision when to transfuse. *Adv Pediatr* 1984; 31:191-219.
79. Socks LM, Delivortia-Papadopoulos M. Hemoglobin-oxygen interactions. *Semin Perinatol* 1984; 8:168-185.
80. Dallman PR, Siimes MA, Stekel A: Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980; 33: 86-118.
81. Kapur D, Agarwal KN, Agarwal DK. Nutritional anemia and its control. *Indian J Pediatr* 2002; 69(7):607-616.
82. Hercberg S, Preziosi P, Galan P. Iron deficiency in Europe. *Public Health Nutr* 2001;4(2B): 537-545.
83. Georgieff MK, Wewerka SW, Nelson CA, Deregnier RA. Iron status at 9 months with low iron stores at birth. *J Pediatr* 2002; 141(3): 405-409.
84. Cazzola M, Bergamaschi G, Dessa L, Arosio P. Manipulation of cellular iron metabolism for modulating normal and malignant cell proliferation. Achievements and prospects. *Blood* 1990; 75: 1903-1919.
85. Cook JD, Skine BS, Lynch SR, Reusser ME. Estimates of iron sufficiency in the US population. *Blood* 1986; 68(3): 726-731.
86. Dallman PR. Iron deficiency and related nutritional anemias. In Nathan DG, Oski FA. *Hematology in infancy and childhood*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders WB Co 1987; pp 276.



87. Nathan DG, Orkin SH. In Nathan DG, Oski FA. Hematology in infancy and childhood. 5th eddition. Philadelphia:Saunders WB Co 1998; pp 423-461.
88. Worwood H. Serum ferritin. CRC Crit. Rev. Clin Lab 54. 1979; 10(2):171-204.
89. Porter DR, Sturrock RD, Capelli HA. The use of serum ferritin estimation in the investigation of anaemia in patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp reumatol 1994; 12: 179-182.
90. Sikston C, Beckmen L, Hellmens G, Asplund K. Transferrin types, iron-bindy. Capacity and body iron stores. Hum hered 1993; 43(6): 337-341.
91. Wong CT, Saha N. Effects of transferrin genetic phenotypes on total iron-binding capacity. Acta Hematol 1986; 75(4):215-218.
92. Jamieson GA, Jett M, DeBernado SL. The carbohydrate sequence of the glycopeptide chain of human transferrin. J Biol Chem 1971; 246: 3686-3693.
93. Perrutz ME. Hemoglobin structure and respiratory transport. Sci Am 1978; 239(6):92-125.
94. Tokayo T. Structure of myoglobin refined and 2-OA⁻resolution II. J Mol Biol 1977; 110(3):569-584.
95. Baldwin JE, Krebs H. The evolution of metabolic cycles. Nature 1981; 291:381-382.
96. Muir A, Hopfer U: Regional specificity of iron uptake by small intestinal brush-border membranrs from normal and iron defficient mice. Gastrointest Liver Pathol 1985; 11: G 376-379.
97. Gayton AC, Hell. JE. In Human physiology and mechanisms of desease. 6th ed. Philadelphia: Saunders WB Co, 1977;pp:326-327.
98. Gorten MK, Hepner R, Workman JB. Iron metabolism in premature infants. Absorbtion and utilization of iron as measured by iisotopic studies. J. Pediatr 1763; 63:1063-1071.
99. MacPhail A, Charlthon R,Bothwell TH, Torrance JD. The relationship between maternal and infant iron status. Scand J Haematol 1980; 25: 141-150.
100. Okuyama T, Tawata T,Furuya H, Villee CA. The role of transferrin and ferirtin in the fetal-maternal-placental unit. Am J ObstetGynecol 1985; 152: 344-350.
101. Ogata ES, Kitterman JA,Kleiberg F, Dong L, Willis M, Mates J, Phibbs RH. The effects of time of cord clamping and maternal blood pressure on placental transfusion with cesarian section. Am J Obstet gynecol 1977; 128: 197-200.



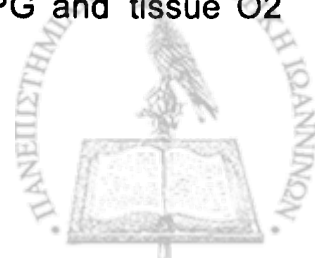
102. Yao AC, Lind J, Tiisala R, Michelsson K. Placental transfusion in the premature infant with observation on clinical course and outcome. *Acta Paediatr Scand* 1969; 58: 561-566.
103. Burgana C, Platt OS: In Nathan-Oski's. *Hematology of infancy and childhood*. 3rd ed. Philadelphia: Saunders WB Co. pp 31.
104. Lanzkowsky P, Karayalcin G, Miller F, Lane BP. Disaccharidase values in iron deficient infants. *J Pediatr* 1981; 99: 605-608.
105. Hussain M, Gaafar T, Laulicht M, Hoffebrand AV. Relation of maternal and cord blood serum ferritin. *Arch Dis Child* 1977; 52: 782-784.
106. Blot I, Diallo D, Tchernio G. Iron deficiency in pregnancy: effects on the newborn. *Curr Opin Hematol* 1999; 6(2):65-70.
107. Murray MJ, Murray AB, Murray NJ, Murray MB. The effect of iron status of Nigerian mothers on that of their infants at birth and 6 months and on concentration of Fe in breast milk. *Br J Nutr* 1978; 39: 627- 630.
108. Seligman P, Schleicher R, Allen R. Isolation and characterization of the transferrin receptor from human placenta. *J Biol Chem* 1979; 254:9943-9946.
109. Petry C, Wobken J, McKay H, Eaton MA, Seybold VS, Johnson DE, Georgieff MK. Placental transferrin receptors in diabetic pregnancies with increased fetal iron demand. *Am J Physiol* 1994; 267: E507-514.
110. Rios E, Lipschitz D, Cook JD, Smith NJ. Relationship of maternal and infant iron stores as assessed by determination of plasma ferritin. *Pediatrics* 1975; 55: 694-699.
111. Mau G: Hemoglobin changes during pregnancy and growth disturbances in the neonate. *L Perinatal Med*. 1977; 5: 172-177.
112. Ahamand S, Amir M. Influence of maternal iron deficiency anemia on the fetal total body iron. *Indian Pediatr*. 1983; 20: 643- 649.
113. Charlton RW, Hawikins DM, Mavor WO, Bothwell TH. Hepatic storage iron concentration in different population groups. *Am J Clin Nutr*. 1970; 23: 358-370.
114. Brown MS, Garcia JF, Phibbs RH, Dachaman PR. Decreased response of plasma immunoreactive erythropoietin to available oxygen in anemia of prematurity. *J Pediatr* 1984; 105:793-798.



115. Oski FA, Nathan IL. In *Hematologic problems in the newborn* 3rd ed. Philadelphia: Saunders WB Co 1982; pp:32-33.
116. Halperin DS, Felix M, Walker P, Lacourt G, Babel JF, Weiss M. Recombinant human erythropoietin in the treatment of infants with anemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1992; 151:661-662.
117. American Academy of Pediatrics. Committee on Nutrition. Iron requirements during the first year, intake, absorption and losses. *Pediatrics* 1999; 104:119-123.
118. Dallman PR, Siimes MA. Iron deficiency in infancy and childhood. *Am J Clin Nutr* 1980; 33(1):86-118.
119. Oski F, Landaw SA. Inhibition of iron absorption by baby food. *Am J Dis Child* 1980;134(5):453-460.
120. Wolter T, Pino P, Pizarro F, Lozzof B. Prevention of iron deficiency anemia: Comparison of high-and-low iron formulas in term healthy infants after six months of life. *J Pediatr* 1998; 132(4):635-640.
121. Pisacare A, De Vizia B, Valiante A, Vaccaro F, Russo M, Grillo G, Giostardi A. Iron status in breast-fed infants. *J Pediatr* 1995; 127(3):429-431.
122. Beguin Y, Huebers HA, Josepson B, Finch CA. Transferrin receptors in rat plasma. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 637-640.
123. Harford JB, Klausner RD. Coordinate post-transcription regulation of ferritin and transferrin receptors expression: the role of regulated RNA-protein interaction. *Enzyme* 1991; 44(1-4):28-41. Review
124. Kongoo Y, Niitsu Y, Kondo H, Kato J, Tsusima N, Sasaki K, Hirayama M, Namuta T, Nishisato T, Iwasaki I. Serum transferrin receptors as a new index of erythropoiesis. *Blood* 1987; 70:1955-1958.
125. Pynnönen K, Irjala K, Rajamaki A. Serum transferrin receptors and its ratio to serum ferritin in the diagnosis of iron deficiency. *Blood* 1997; 89: 1052-1057.
126. Allen J, Backstrom KR, Cooper JA, Cooper MC, Detweiler TC, Essex DW, Fritz RP, Means RT, Meier PB, Pearlman SR, Roitan-Johnson B, Seligman PA. Measurement of soluble transferrin receptor in serum of healthy adults. *Clin Chem* 1998; 44: 35-39.



127. Belsey R, Clark NB, Bernat M, Glowocki J, Holiet MF, DeLuca HF, Potts JT. The physiologic significance of plasma transport of Vitamin D and Metabolites. *Am J Med*: 1974; 57(1):50-51 (Review).
128. Krane SM. Calcium, phosphate and magnesium. In: Rasmussen H, editor. *Internatinall engyclopedia of pharmacology and therapeutics*, vol 1. London: Pergamon Press; 1970. pp. 19.
129. Knochel J.P. Hypophosphetemia. *Clin Nephrol* 1977; 7(4):131-137.
130. Benesch R, Benesch RE. The effect of organic phosphates from the human erythrocytes on the allosteric properties of hemoglobin. *Biochem Biophys Res Commun* 1967; 26(2):162-167.
131. Wethier RE, Gron P, Irving JT. The reactor of 1-furo-2,4-dinitrobenzene with bone. Studies on the relationship between bone collagen and opatite. *Biochem J* 1964; 92:205-216.
132. Rapoport S, Luebering J. Glycerate 2,3-DPG. *J Biol Chem* 1951; 198:683-689.
133. Rose ZB, Liebowitz J. 2,3-diphosphoglycerate phoshatase from human erythrocytes. *J Biol Chem* 1970; 245(12): 3232-3241.
134. Rose ZB. The enzymology of 2,3-biphosphoglycerate. *Adv Enzymol Relat Area S. Mol Biol* 1980; 51:211-253.
135. Mulquiney PJ, Bubb WA, Kuchel PW. Model of 2,3-biphosphoglycarate metabolism inthe human erythrocyte based oh detailed enzyme kinetic equations: In vivo kinettic characterization of 2,3-biphosphoglycerate synthase/phospatase using ^{13}C and ^{31}P NMR. *Biochem J* 1999; 342: 567-580.
136. Mulquiney PJ, Kuchel PW. Model of 2,3-biphosphoglycarate metabolism inthe human erythrocyte based oh detailed enzyme kinetic equations: equations and parameter refinement. *Biochem J* 1999; 342: 581-596..
137. Mulquiney PJ, Kuchel PW. Model of 2,3-biphosphoglycarate metabolism inthe human erythrocyte based oh detailed enzyme kinetic equations: computer stimulation and metabolic control analysis. *Biochem J* 1999; 342: 597-604.
138. Rose ZB. Effects of salts and pH on the rate of erythrocytes diphosphoglycerate mutase. *Arch Biochem Biophys* 1973; 158(2): 903-910.
139. Oski FA, Delivoria-Papadopoulos M. The red cell 2,3-DPG and tissue O₂ releaze. *J Pediatr* 1970; 77:941-956.



140. Oski FA, Gottlieb AJ, Miller LD, Delivoria-Papadopoulos M. The effect of deoxygenation of adult and fetal hemoglobin on the synthesis of red cell 2,3-DPG and its in vivo consequences. *J. Clin Invest* 1970; 49(2):400-407.
141. Bunn HF, Mey MH, Kochilaty WF, Shields CE. Hemoglobin function in stored blood. *J Clin invest* 1963; 48:311-321.
142. Hilpert P, Freischmann RG, Kempe D, Bartels H. The Bohr effect related to blood and erythrocyte pH. *Am J physiol* 1963; 205:334-339.
143. Knochel JP. Hypophosphotemia. *West, Med* 1981; 139(1):15-21. Review.
144. Travis SF, Sygarman HJ, Ruber RL, Dubrick SJ, Delivoria M, Miller LD, Oski F. Alterations of red-cell glycolytic intermediates and oxygen transport as a consequence of hypophosphatemia in patients receiving intravenous hyperalimentation. *N Engl J Med* 1971; 285:763-768.
145. Cholevas V, Challa A, Lapatsanis D, Andronikou S. Phosphate metabolism in the red cell of sick prematures. *Bone and Mineral* 1993; 22: 177-185.
146. Travis SF, Kumar SP, Sacks LM, Gillmer P, Delivoria-Papadopoulos M. Red cell glycolytic intermediates and adenosine triphosphate in preterm infants on the first day of life. *Pediatr Res* 1985;19:117-121.
147. Barretto OC, Nonoyama K, Deutsch AD, Ramos JL. Physiological red cell, 2,3-diphosphoglycerate increase by the sixth hour after birth. *J Perinat Med* 1995; 23(5):365-9.
148. Rose IA, Warms JV, O'Connell EL. Role of inorganic phosphate in stimulating the glucose utilization of human red blood cells. *Biochem Biophys Res Commun* 1964 Feb 18;15(1):33-7.
149. Tsirka A, Challa A, Lapatsanis PD. Red cell phosphate metabolism in preterm infants with idiopathic respiratory distress syndrome. *Acta Pediatr Scand* 1990; 79: (8-9) 763-768.
150. Rose ZB. Enzymes controlling 2,3 diphosphoglycerate in human erythrocytes. *Fed Proc* 1970; 29:1105-1111.
151. Fletcher AB. Nutrition. In neonatology: Pathophysiology and management of the newborn. Fourth edition. Avery GB, Fletcher MA, MacDonald MG. J.B. Philadelphia: Lippincott Co 1994, p342.
152. Heird WC, Gomez MR. Parenteral alimentation in low-birthweight infants. *Annu Rev Nutr* 1996; 16: 471- 499. (review)



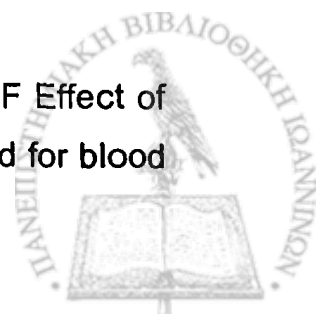
153. Hall RT, Rhodes PG. Total parenteral alimentation via indwelling umbilical catheters in the newborn period. *Arch Dis Child* 1976; 51: 929-934.
154. Pineault M, Piedboeuf B, Bisaillon S, Ouach M, Chessex P. Clinical benefits of coinfusion a lipid emulsion with amino acid-dextrose solutions in newborn infants. *Pediatr Res* 1987; 21: 275-278.
155. Pineault M, Chessex P, Bisaillon S, Bresson G. Total parental nutrition in the newborn: Impact of the quality of infused energy on nitrogen metabolism. *Am J Clin Nutr* 1988; 47: 298-304.
156. Gaull GE, Rassin DK. Taurine in development and nutrition.. *Ciba Found Symp* 1979;(72):271-88.
157. Gaull GE, Rassin DK, Raiha CR. Protein intake of premature infants: a reply. *J Pediatr* 1977 Mar; 90(3):507-10.
158. Rassin DK. Evaluation of protein nutritional status.. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1987 Jan-Feb;6(1):7-9.
159. Rassin DK, Gaull GE, Raiha NC, Heinonen K, Jarvenpaa AL. Protein quantity and quality in term and preterm infants: effects on urine creatinine and expression of amino acid excretion data. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1986 Jan;5(1):103-10.
160. Goldman SL, Hirata T. Attenuated response to insuline in low birthweight infants. *Pediatr Res* 1980; 14:50-53.
161. Duffy B, Gunn T, Collinge J, Pencharz P. the effect of varying protein quality and energy intake on the nitrogen metabilism of parenterally fed low birthweight infants. *Pediatr res* 1980; 15: 1040-1044.
162. Chance GW. Results in very low birth weight infants. In Winters Rw, Hasselmeier EG: *Intravenous nutrition in the high risk infant*. New York, John Wiley and Sons 1975; p 79.
163. Phelps SJ, Cochran EC, Kamper CA. Peripheral venous line infiltration in infants receiving 10% dextrose, 10% dextrose/amino acids , 10% dextrose/amino acids/ fat emulsion.{Abstact} *Pediatr Res* 1987; 21:67A.
164. Oski FA, Delivoria-Papadopoulos M. The red-cell 2,3-diphosphoglycerate and tissue oxygen release. *J Pediatr* 1970; 77: 941-956.



165. Obladen M, Maier RF. Erythropoietin therapy in preterm infants. In Hansen TN, McIntosh N, eds. *Current Topics in Neonatology*. London: Philadelphia : Saunders WB Co 1997: p108
166. Shannon K. Recombinant human erythropoietin in neonatal anemia. *Clinics in perinatology. Perinatal Hematol* 1995;22: 627-640.
167. Soubasi V, Kremenopoulos G, Diamanti E, Tsantali C, Sarafidis K, Tsakiris D. In which neonates does early recombinant human erythropoietin treatment prevent anemia in prematurity? Results of a randomized controlled study. *Pediatric Research* 1993; 34: 675-679.
168. Garnielli V, Montini G, Da Rioli R, et al. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992;121: 98-102.
169. Emmerson AJB, Coles HJ, Stern CMM, et al. Double blind trial of recombinant human erythropoietin in preterm infants. *Arch Dis Child* 1993; 68: 291-296.
170. Ohls RK, Osborne KA, Christensen RD . Efficacy and cost analysis of treating very low birth weight infants with erythropoietin during their first two weeks of life: a randomized, placebo-controlled trial. *J Pediatr* 1995;126: 421-426.
171. Doyle JJ. The role of erythropoietin in the anemia of prematurity. *Semin Perinatol* 1997; 21: 20-27.
172. Obladen M, Maier RF. Erythropoietin therapy in preterm infants. In Hansen TN, McIntosh N, eds. *Current Topics in Neonatology*. London: Saunders WB Co, 1997: p108.
173. Williamson P, Griffiths G, Norfolk D, Levene M. Blood transfusion and human recombinant erythropoietin in premature newborn infants. *Arch Dis Child* 1996; 75: F65-F68.
174. Challa A, Bevington A, Anger CM, Asbury AJ, Preston CJ, Russell RGG. A technique for the measurement of orthophosphate in human erythrocytes and some studies of its determinants. *Cli Sci* 1985; 629: 429-434.
175. Beck D, Massery E, Meyer M, Calame A. Weekly intravenous administration of recombinant human erythropoietin in infants with the anaemia of prematurity. *Eur J Pediatr* 1991;150: 767-772.



176. Bechensteen AG, Haga P, Halvorsen S, Liestol K, Lindemann R, Whitelaw A, Tollofsrud PA, Daae L, Thorstensen K, Sundal E. Effect of low and moderate doses of recombinant human erythropoietin on the haematological response in premature infants on a high protein and iron intake. *Eur J Pediatr* 1997; 156: 56-61.
177. Brown MS, Jones MA, Ohls RK, Christensen RD. Single-dose pharmacokinetics of recombinant human erythropoietin in preterm infants after intravenous and subcutaneous administration. 1993; 122: 655-657.
178. Meyer MP, Meyer JH, Commerford A, Hann FM, Sive AA, Moller G, Jacombs P, Malan AF. Recombinant human erythropoietin in the treatment of the anemia of prematurity: Results of a double-blind, placebo-controlled study. *Pediatrics* 1994; 93(6): 918-923.
179. Lundstrom U, Siimes MA, Dallman PR. What age does iron supplementation become necessary in low birth weight infants. *J Pediatr* 1977; 81: 878-883.
180. Kivivuori SM, Heikkinheimo M, Teppo AM, Siimes MA. Early rise in serum concentration of transferrin receptor induced by recombinant human erythropoietin in very low birth weight infants. *Ped Res* 1994; 36: 85-89.
181. Soubasi V, Kremenopoulos G, Tsantali C, Savopoulou P, Moussafir C, Dimitriou M. Use of erythropoietin and its effects on blood lactate and 2,3-Diphosphoglycerate in premature neonate. *Biology Neonate*. 2000; 78: 281-287.
182. Donato H, Rendo P, Vivas N, et al. Recombinant human erythropoietin in the treatment of anemia of prematurity : a randomised, double-blind, placebo-controlled trial comparing three different doses. *Int J Pediatr Hematol Oncol*. 1996; 3: 279-285.
183. Messer J, Haddad J, Donato L, Astruc D, Matis J. Early treatment of premature infants with recombinant human erythropoietin. *Pediatrics*. 1993 Oct;92(4):519-23.
184. Garnielli V, Montini G, Da Riol R, Dall' Amico R, Cantarutti F. Effect of high doses of human recombinant erythropoietin on the need for blood transfusions in preterm infants. *J Pediatr* 1992; 121: 98-102.



185. Al-Kharfy, Smyth JA, Wadsworth L, Krystal G, Fitzgerald C, Davis J, Milner R. Erythropoietin therapy in neonates at risk of having bronchopulmonary dysplasia and requiring multiple transfusions. *J Pediatr*. 1996; 129: 89-96.
186. Allen J, Backstrom KR, Cooper JA et al. Measurement of soluble transferrin receptors in serum of healthy adults. *Clin Chem*. 1988; 44: 35-39.
187. Donato H, Vain N, Rendo P, Vivas N, Prudent L, Largaia M, Digregorio J, Vecchiarelli C, Valverde R, Gorenstein A. Effect of early versus late administration of human recombinant erythropoietin on transfusion requirements in premature infants: Results of a randomized, placebo-controlled , multicenter trial. *Pediatrics*. 2000; 105(5):1066-1072.



10. ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΠΙΝΑΚΕΣ ΜΕ ΑΝΑΛΥΤΙΚΕΣ ΤΙΜΕΣ



ΟΜΑΔΑ Α (ΕΠΟ)
ΕΡΓΟΤΡΟΦΙΤΗΝΗ (W/L)
ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	10ος μήνας	12ος μήνας
1	7.62	40.30	19.45	15.23	17.64				9.03	10.94	7.60
2	4.63	25.73	5.68	8.07	5.64		7.76		8.10	9.40	10.13
3	5.01	13.32	25.89	5.58	6.84	5.72			8.14	8.12	7.81
4	6.34	134.60	18.26	9.04	6.94	10.17			7.45	6.59	8.58
5	17.96	60.60	69.58	9.25	7.17	7.62			9.16	8.22	7.18
6	8.97	102.10	17.63	7.97	9.28				10.59	8.90	9.11
7	8.35	52.83	35.56	8.05	9.03	8.29			7.26	9.30	8.90
8	8.28	16.62	19.66	8.73	7.63	9.95			9.50	9.00	
9	10.65	199.84	150.80	25.94	9.98	6.94			7.80	7.60	7.12
10	9.00	14.62	30.39	6.48	8.07	7.88			6.10	7.40	6.58
11	14.39	145.06	8.59	7.52					8.10		7.65
12	13.34	138.46	9.20	8.55	8.60	8.53			9.30	9.28	7.42
13	6.48	29.37	47.40	7.80	6.60	6.60	7.40		5.70	7.24	6.30
14	7.40	81.10	203.80	8.50	15.40	7.90	7.61		6.06		7.80
15		83.73	61.80	12.40	11.60	19.90	9.50				
16	8.80	12.20	14.10	5.43	5.06	6.75	8.55		5.77	8.10	10.35
17	7.40	16.10		5.80	6.83	9.55	5.94		8.07	8.30	5.84
18	175.00	11.80	14.20	6.50	7.30	6.50	7.10		6.76	7.10	6.20
19	6.17	18.40	6.61	7.00	10.40		11.00		11.50	13.00	
20	12.96	11.60	6.50	6.70		8.78	9.30			7.72	15.00
21	5.10	10.70	11.50	6.10	10.80				5.90	16.00	
22	22.50	21.60	29.80	23.50		8.48				7.90	9.13
23	5.34	8.14	5.98	6.05	5.54	7.23			14.20		10.20
24	34.78	12.19	6.79	5.23	7.44		5.87		15.00	9.80	
25	8.91	17.50	20.75	7.79			6.89				



ΟΜΑΔΑ Β

ΕΠΟ ΜΑΡΤΥΡΩΝ (U/L)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	5.14	5.92	5.77	7.74	7.66	6.34	8.68	7.35	9.03	9.05
2	6.08	12.93	6.65	8.15	7.24	9.15	8.56	7.50	7.29	9.31
3	6.80	7.51	10.34	9.02	8.17	8.87	10.30	8.38	10.96	8.40
4	7.65	6.43	8.80	7.85	8.76	6.81		5.15	8.12	7.60
5	7.66	6.98	8.90	11.56	9.15	9.01	7.28	8.62	11.00	11.60
6	7.09	6.98	7.21	12.03	7.98	7.20		7.64	8.50	9.60
7	7.96	7.15	8.81	10.24	6.61			8.01	7.50	6.35
8	9.81	8.06	9.47	10.30	7.11	7.11	9.52	8.14	7.60	7.60
9	7.65	7.37	7.62	10.03	6.47	7.48	7.27	8.51	6.60	5.62
10	6.60	7.96	7.81	10.56	7.40	5.90	7.00	8.80	8.60	7.80
11	11.15	7.64	7.25	9.56	7.90	9.31	9.63	8.30	9.60	6.45
12	6.39	6.97	7.37	49.00	106.15	19.36	10.80	8.30	6.89	
13	6.77	7.03	9.53	11.60	23.50	7.90	11.10	6.20	5.64	7.00
14	5.70		4.83	9.65			10.00	5.78	31.50	18.00
15	6.52	5.05	5.25	5.03	6.35	5.46	5.50	6.30	7.30	
16	7.11	6.00	9.20	8.00	23.60		23.60	16.90	7.60	19.00
17	5.60	6.20		7.80	7.30	8.70	6.17	6.70	8.14	9.27
18	7.50	8.10	8.40	8.00						
19	4.47	8.31	5.30	5.76	5.67	5.68	5.46	15.50	10.14	9.69
20	5.11	5.80	4.92	6.03	5.96	4.93	6.21	9.80	9.23	8.70
21	5.40	9.60	10.70	18.30	17.00	17.70	8.60	21.60	11.33	
22	3.70	8.00	9.00	10.20	17.60		11.00	14.20		8.39
23	5.31	5.69	6.43	6.98	8.28	8.29	9.43	15.40		11.33



ΟΜΑΔΑ Α (ΕΠΟ)
ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΦΑΙΡΙΑ /MM³

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	3450	37200	17250	8830	10600	9890	10800	16800	12400	9630
2	18500	11600	10000	8010	9350	11100	12500	8700	9820	12600
3	12300	16300	8680	6270	8250	10500	9800	10800	9620	8810
4	6130	13800	10100	7720	9050	10700	11800	8170	2550	8990
5	18700	23200	4410	7800	11100	10100	10900	10300	9610	10250
6	6570	12000	14100	7780	7350	9600	11300	8260	11200	5510
7	13700	14900	11600	9400	13400	7910	15100	13400	14400	15200
8	13300	18200	17400	7590	9310	10400	10100	10700	17000	14000
9	1700	7330	6140	8510	8890	7430	5760	14400	12500	13200
10	14000	11500	26700	10200	9400	11100	12500	18400	12000	13600
11	9660	12300	10400	11100	9400	9480	9690	13800	12900	13700
12	7160	13200	10000	6910	13600	11900	14400	14200	12500	15500
13	7730	13600	8540	8780	8470	7760	8470	14500	10100	16200
14	9110	15700	40600	4640	5530	6480	9340	8640	11200	10300
15	7920	12900	12600	7170	9120	9480				
16	14600	14400	9220	15200	16000	14800	14900	13500	14200	13300
17	6350	16600	12450	11500	16800	14500	11300	14300	17000	16900
18	16900	8940	9340	11300	13500	17500	10300	12100	10500	13000
19	7710	7900	9750	8060	9440	9000	13200	13800	11100	13200
20	29400	12400	13900	17700	14000	14900	13500	16500	13800	13500
21	8650	9200	9870	8080	13300	9300	11600	13000	10950	12400
22	5990	14300	9410	10100	13300	12600	12300	13000	11300	13700
23	11300	12300	12600	11500	12100	14900	13500	13200	10500	13500
24	8250	11700	16900	14800	16000	13900	13600	14500	11100	13600
25	10800	14250	13500	9540	9500					



ΟΜΑΔΑ Β (ΜΑΡΤ)
ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ (MM³)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	2190	15300	8790	5730	8250	8300	11700	10000	10600	14500
2	6120	21000	9120	8730	9070	10000	13300	8130	10100	9200
3	9140	8340	10800	8770	8370	9300	9470	6750	8300	10100
4	16300	11300	12100	11400	10200	9630	8900	10100	9900	9370
5	9440	29400	29600	8440	7490	16600	14300	18400	15800	16100
6	8140	8140	8820	9970	9450	14500	13200	11300	18200	13900
7	7410	10500	7820	7680	8690	10600	11000	11300	12600	18100
8	7570	10600	16000	10500	10900	11000	11000	13100	10700	13400
9	8900	6850	8170	10300	11300	7270	10700	12500	11600	9400
10	15500	12100	7370	9130	10500	10500	11300	7630	13000	11000
11	14000	11700	8250	11900	13800	11500	12700	9610	14500	13900
12	31900	10000	10800	10400	4860	6770	9230	8590	12200	
13	8910	17600	9200	9190	11700	12500	11000	12300	16400	14500
14	1800	13900	10400	6730	9100	8900	8940	11200	16500	13200
15	10200	10800	14600	10500	9340		8520	12100	12700	11300
16	11000	14000	8470	4720	6870	10800	10300	10200	9800	
17	12600	12000	12450	13700	17500	12000	18400	16100		13800
18	11900	12100	11800	9000						
19	10600	5060	8600	9600	11000	11900	11870		13230	13300
20	16500	10500	9940	8590	9950	8330	10600	12000	13500	12800
21	9950	10800	11200	10200	12000	10900	13200	10400	11300	
22	11300	5800	7080	9030	10400		11100	9480		14000
23	12500	8970	10700	9410	9910	10500		6330		11750



ΟΜΑΔΑ Α
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ (ΜΜ³)
ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
625	12648	10200	3600	3286	1820	1836	4900	2310	1930
9820	3712	2000	1000	1100	1254	1850	1200	1290	1410
5904	4238	1420	1693	825	1130	1720	2500	2480	2150
3985	3726	2323	2084	7150	1819	2247	1225	745	2430
3927	4300	1700	1014	1332	1220	1500	2020	2130	2040
1643	4340	1340	1440	1070	1400	4600	1380	8660	2230
3800	2400	1856	1860	2860	1610	2410	2820	1880	2340
8113	11830	8178	1746	2420	1872	2140	2070	9650	3600
620	2460	2230	3900	2160	1670	1400	6140	3910	3610
8260	6160	12400	1920	1320	2050	2140	2890	2360	2580
5892	4551	1810	1130	1750	1500	1440	2300	3400	3200
3990	5650	3430	1830	3490	2550	4470	3100	3500	4140
4158	3400	1708	615	509	1200	2100	2175	1304	3078
2548	4820	31900	623	1150	540	862	1800	2410	1500
5544	5289	6690	1590	2020	2030				
8400	5520	2020	3750	4290	4150	3380	4360	3660	2850
2700	5320	5270	1970	3130	4540	2530	2580	4690	1570
657	899	3750	984	2340	2350	1720	2430	2040	4220
3855	1975	4095	1250	2225	2100	1440	1794	1648	2800
14700	3950	2650	3100	2090	1610	1900	1570	3020	3090
3200	2356	1800	1010	2050	1600	2200	1780	1990	2400
4013	4862	1670	2220	2450	2700	2710	2600	2990	2300
7940	2960	3420	1680	1080	1270	947	1490	2455	2250
3834	3186	1600	2250	2400	2528	3360	2900	3210	230
4880	4610	4300	1860	2600					



ΟΜΑΔΑ Β
ΠΟΛΥΜΟΡΦΟΠΥΡΗΝΑ (MM³)
ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	13359	4743	2285	1375	1402	1826	1755	2050	954	3625
2	3366	9030	3648	1397	1269	1380	1995	1220	1724	2576
3	3620	3836	3120	1400	1350	1700	1480	1220	1440	2240
4	4220	3503	2057	1800	2000	1270	1560	2060	1450	2070
5	5004	10290	2812	1850	3150	5478	2460	3312	2291	5474
6	2604	2930	2470	1196	1606	2320	4488	3277	3720	2900
7	2430	5250	1173	1000	1200			1280	2290	2910
8	2470	2770	2750	927	1100	978	980	6470	2170	2610
9	3382	1400	778	2220	1770	1990	2750	5125	2650	2890
10	10300	3650	1690	1320	2030	2110	2920	2240	3800	3100
11	8680	3040	1320	1850	1440	1830	2640	1940	2540	1740
12	20735	3800	3888	5530	1780	1750	2690	2670	3540	
13	4278	9504	3036	1750	2106	2625	1760	2214	5248	3335
14	144	7367	5793	1077	1730	1960	1250	1456	6270	2754
15	4080	4212	5870	2370	3020		1670	5180	3200	3040
16	5800	6440	3655	802	1580	2400	1430	1916	2000	
17	8442	3600	2200	3699	3560	2260	2476	2737		2940
18	6120	5800	2820	1740						
19	6180	2360	1750	1800	1410	1630	1330	1990	2800	3460
20	7530	2860	1720	1490	1460	1290	2310	1970	2400	3100
21	6215	2870	1133	1084	1480	2460	2650	2228	2820	
22	8125	2601	821	431	598		1000	240		1860
23	3660	3350	863	1780	937	1300		1860		2930



ΟΜΑΔΑ Α

Hb (g%)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	14.6	11.8	6.5	9.9	9.6	10.2	9.9	11.1	12.3	13.0
2	13.4	10.2	11.5	10.0	9.7	10.1	12.2	13.0	12.9	14.2
3	16.6	15.7	13.1	12.2	10.5	10.8	11.3	11.9	11.0	1.6
4	18.0	16.1	12.4	11.4	10.8	10.8	11.9	12.1	12.6	12.4
5	16.1	15.1	11.9	9.5	10.2	11.5	11.5	11.8	12.0	12.3
6	13.1	13.5	12.5	9.6	10.6	10.9	11.0	11.4	11.1	12.8
7	18.3	14.9	11.9	9.8	10.5	10.3	11.0	11.8	1.6	11.6
8	16.7	9.4	6.2	7.7	9.8	11.2	11.6	12.2	12.5	12.6
9	16.7	8.8	7.0	6.0	8.5	9.7	8.9	11.7	11.9	12.1
10	17.1	12.2	12.3	8.6	8.9	10.2	11.5	13.1	12.7	13.2
11	19.4	14.8	14.5	12.7	10.5	9.8	9.9	11.6	11.8	11.8
12	16.2	14.4	13.5	11.7	11.8	11.1	11.6	12.2	12.0	12.4
13	18.4	13.8	11.9	10.5	9.5	11.8	13.2	12.5	12.4	12.3
14	16.3	7.2	6.5	6.6	6.7	9.0	10.8	11.0	11.3	11.7
15	10.2	9.3	7.1	8.4	9.1	12.2	12.2	12.2		
16	11.8	10.6	10.6	11.0	10.2	11.3	11.2	10.5	11.0	11.3
17	9.4	10.8	9.0	8.9	9.2	9.0	10.2	10.2	10.8	11.5
18	17.1	15.4	11.9	10.5	10.7	11.3	11.4	11.1	11.5	12.2
19	12.9	6.5	7.0	10.1	9.0	9.6	10.1	10.7	11.0	11.9
20	16.9	13.6	11.7	10.8	11.5	11.8	11.7	12.5	12.8	13.4
21	13.9	13.3	11.1	9.6	10.4	10.8	12.1	12.4	12.5	12.4
22	15.7	13.0	11.5	9.7	9.8	10.7	11.1	12.8	12.6	13.3
23	12.1	11.6	10.8	9.6	10.0	10.5	10.8	11.9	12.3	13.7
24	21.3	11.8	10.5	8.9	9.2	9.8	10.5	10.9	11.7	13.6
25	15.4	12.2	10.4	9.7	9.9					



ΟΜΑΔΑ Β
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ (g%)
ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

NHΣ No	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	15.7	12.5	6.5	6.6	8.0	10.8	10.6	11.5	11.9	12.6
2	18.1	14.4	9.5	8.6	10.4	10.5	10.5	11.1	11.9	11.5
3	16.0	13.2	11.4	9.7	11.8	12.3	12.8	13.2	11.8	12.9
4	16.2	13.3	11.7	8.2	9.1	10.5	10.8	10.9	11.3	11.7
5	15.1	10.4	8	9.1	8.9	9.1	10.1	13.2	13.2	13.0
6	12.5	9.8	6.9	8.2	10.1	11.7	10.9	11.6	13.8	13.6
7	16.8	10.6	8.2	6.8	10.0	10.4	11.5	12.2	12.4	13.3
8	18.8	13.7	9.0	9.6	11.5	12.1	12.6	12.0	12.1	12.2
9	19.2	12.7	10.0	8.9	10.5	11.2	10.4	11.5	12.4	13.1
10	14.7	10.2	10.4	11.5	11.9	12.7	13.4	11.0	12.6	12.8
11	17.5	11.8	8.7	8.2	10.1	10.3	10.7	10.4	11.2	12.1
12	13.8	6.5	6.6	6.3	7.6	9.5	11.5	12.4	11.9	
13	17.5	12.1	6.8	9.5	9.6	13.3	13.0	12.9	12.7	12.5
14	13.1	8.2	7.5	6.0	6.4	8.8	10.4	10.8	10.8	10.9
15	13.8	11.6	9.6	10.8	11.1		12.4	12.3	12.6	11.5
16	11.1	8.4	10.1	8.6	8.5	9.6	10.3	11.1	11.6	12.4
17	16.3	13.1	8.6	9.3	10.4	10.6	11.2	10.9		11.8
18	9.8	9.7	7.7	9.8						
19	13.1	12.5	8.3	10.1	10.7	10.8	11.3		12.3	12.6
20	10.2	13.5	8.4	8.3	9.8	10.9	11.1	11.4	11.9	12.7
21	18.1	11.6	8.7	8.4	9.1	10.3	11.4	11.3	11.7	
22	16.4	9.8	8.8	8.2	8.6		10.2	11.6		12.6
23	19.9	14.3	10.5	10.3	10.9	10.7	11.0	12.3		12.5



ΟΜΑΔΑ Α (ΕΠΟ)
ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗ F (%)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	55.4	56.6	36.9	66.0			42.1	35.3	19.0	0.0
2	54.8	61.2	68.4	49.0	29.3		12.8	16.0	6.1	0.0
3	81.9	76.0	83.1	74.2	69.0		42.5	20.9	11.4	0.0
4	78.9	85.6	87.7	72.4	51.5		30.5	0.0	0.0	0.0
5	86.9	71.0	77.0	62.1	36.2		29.3	19.5	13.2	0.0
6	85.0	75.0	58.2	36.9	0.0		0.0	0.0	0.0	0.0
7	86.9	85.7	79.3	66.0	42.5		29.5	14.1	0.0	0.0
8	81.2	80.5	72.1	45.2	74.5		31.9	17.6	0.0	0.0
9	66.2	71.2	53.3	42.5	32.9		0.0	0.0	0.0	0.0
10	89.0	81.7	85.0	65.3	37.0		12.8	12.5	0.0	0.0
11	82.0	81.7	75.3	69.2			56.3	40.4		0.0
12	81.0	82.2	85.0	61.0	42.8		14.9	11.8		0.0
13	100.0	81.3	85.7	86.9	32.9		0.0	13.0	0.0	0.0
14	79.7	85.0	22.5	50.6	43.3		21.3	6.4	0.0	0.0
15	86.6	45.1	28.5	43.7	39.2		24.1			0.0
16	92.5	69.8	51.2	37.1	25.4		11.2	9.8	3.8	0.0
17	81.1	41.4	60.9	62.7	59.2		33.8		0.0	0.0
18	78.2	70.9		60.4						
19	68.0	76.0		55.3			24.6	12.7	5.7	0.0
20	75.1	75.6	63.7		44.2			18.3	6.4	0.0
21	79.6	74.5	67.2		46.5		21.8	17.6	5.9	0.0



ΟΜΑΔΑ Β (ΜΑΡΤ)

Αιμοσφαιρίνη F(%)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
84.7	48.2	65.3	81.3	73.0	52.2	30.4	21.3	0.0	0.0
82.1	77.2	84.8	65.6	41.0	23.9	11.3	0.0	0.0	0.0
100.0	86.8	79.3	62.9	31.2	16.1	8.0	0.0	0.0	0.0
88.3	81.2	78.0	69.2	43.9	26.9	11.5	0.0	0.0	0.0
80.2	70.3	54.4	50.3	42.3	39.8	34.6	0.0	0.0	0.0
85.6	63.1	58.3	62.4	73.9	32.1	21.0	5.4	0.0	0.0
100.0	82.3	76.1	63.6	52.7			7.8	0.0	0.0
82.0	80.1	58.4	47.5	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
91.9	87.6	76.7	64.9	41.5	25.1	11.0	0.0	0.0	0.0
87.1	82.8	66.3	51.7	22.3	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0
93.5	87.5	82.1	64.8	23.0	10.1	0.0	0.0	0.0	0.0
88.6	56.3	29.0	52.6	43.0	46.6	36.4	19.9	8.0	0.0
100.0	63.6	50.7	16.8	35.1	25.4	19.2	7.3	0.0	0.0
	45.2	8.4	36.7	35.7	29.4	13.7	6.3	0.0	0.0
89.0	74.1	59.6	51.8			17.9	9.5	0.0	0.0
94.3	89.6	75.3	52.7	34.2	27.7	19.5		0.0	0.0
97.9	88.5	83.4	61.7	48.2	39.5	27.4	16.2		0.0
88.2	45.2	65.6							
92.9	86.7	77.9	66.4	48.9	41.3	22.1		3.6	0.0
96.8	88.4	83.6	71.8	51.4	36.9	24.7	11.9	4.2	0.0



ΟΜΑΔΑ Α (ΕΠΟ)

ΑΙΜΑΤΟΚΡΙΤΗΣ (%)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	41.9	34.9	17.5	30.2	30.4	36.1	29.0	36.0	37.8	39.4
2	39.1	32.3	35.0	30.2	29.6	34.3	36.8	38.5	38.9	43.4
3	48.8	45.7	38.6	32.2	30.8	33.0	35.8	36.8	32.9	35.1
4	46.3	47.5	36.7	30.1	31.6	38.5	37.1	42.0	39.8	37.7
5	48.0	44.3	35.2	27.9	29.2	34.1	33.7	36.0	35.1	37.1
6	37.0	37.9	33.4	30.5	28.9	31.0	34.4	35.4	33.3	40.1
7	47.3	44.0	34.2	28.2	30.6	31.0	31.4	33.7	34.1	34.2
8	48.7	28.2	17.7	22.6	28.3	34.4	34.0	34.1	36.7	37.0
9	48.3	27.9	20.5	17.8	25.7	30.6	32.9	36.5	40.0	39.5
10	50.0	34.8	35.1	26.7	27.3	31.4	34.2	36.8	37.5	39.3
11	51.6	42.8	43.7	39.2	33.0	32.6	30.3	34.1	35.0	35.9
12	44.2	40.1	38.3	33.4	35.0	34.2	35.2	36.0	35.8	37.8
13	50.7	41.7	36.3	30.3	29.3	35.3	39.0	36.3	39.0	37.2
14	50.6	20.8	20.6	19.5	19.4	27.2	32.5	33.0	35.5	37.7
15	30.2	26.8	22.1	24.7	28.5	36.1				
16	35.6	31.7	32.0	33.4	31.2	36.0	33.9	30.9	31.0	33.5
17	28.1	31.3	30.5	27.8	28.3	28.4	31.0	30.5	32.0	34.3
18	51.9	46.3	35.8	31.8	30.0	31.6	32.9	34.0	35.3	37.8
19	38.9	20.0	22.3	24.1	27.9	29.0	29.4	32.8	34.2	36.0
20	50.1	40.2	34.7	31.9	34.3	38.6	33.3	37.8	36.8	38.2
21	42.7	39.5	36.3	30.8	37.0	36.0	34.0	37.4	37.4	37.2
22	46.9	34.9	34.6	33.5	29.0	35.0	34.3	36.8	36.0	39.1
23	28.9	43.3	37.5	34.1	32.3	38.8	37.8	36.8	36.0	38.0
24	61.6	45.2	38.4	35.2	34.7	36.0	35.9	36.7	37.0	37.5
25	45.0	36.7	33.2	29.5	28.0					



ΟΜΑΔΑ Β

Αιματοκρίτης (%)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	45.1	28.3	17.8	23.5	30.3	34.1	32	36.2	37.8	39.7
2	50.0	35.0	27.2	27.8	30.3	34.1	34.7	33.3	35.8	35.8
3	47.9	37.5	32.3	30.8	36.6	38.8	41.0	38.1	36.7	39.5
4	49.0	34.4	27.5	26.7	30.4	33.3	32.8	32.4	36.2	39.3
5	42.1	29.9	23.2	28.7	27.2	30.2	32.0	37.8	39.0	39.0
6	37.4	28.0	22.1	22.3	29.3	34.5	32.0	35.0	39.2	38.2
7	40.9	32.7	23.5	21.7	30.3			34.8	36.6	39.8
8	51.3	38.4	25.3	28.7	34.9	37.4	36.6	36.6	39.0	36.3
9	54.8	39.3	28.1	26.5	33.1	32.2	35.1	34.8	37.9	
10	46.0	32.8	30.0	34.0	34.0	38.3	39.6	42.1	37.9	38.1
11	52.6	33.8	24.7	23.3	29.6	30.6	32.1	29.4	32.4	35.9
12	37.2	19.0	20.6	16.8	22.8	28.9	33.2	37.1	35.6	36.0
13	49.2	34.3	19.5	26.8	28.9	38.9	38.4	36.8	37.4	37.4
14	40.5	25.0	21.8	19.4	29.6		31.4	32.5	33.0	34.1
15	39.8	34.6	27.9	31.7	32.8	36.0	37.4	38.5	38.0	37.2
16	33.6	24.8	27.7	22.3	25.7	34.5	31.7	32.6	35.4	
17	48.5	38.2	25.3	27.6	30.9	31.9	33.9	31.0		35.9
18	32.0	34.0	24.0	24.5						
19	39.6	35.6	25.6	32.3	37.9	36.7	38.2	37.6		38.0
20	33.3	38.9	25.1	30.8	36.3	37.5	37.9	34.4	37.2	38.3
21	55.0	34.4	26.0	25.6	30.7	32.0	32.5	33.8	35.7	39.0
22	49.2	27.0	24.2	23.2	24.4	25.0	29.2	31.9	36.9	37.2
23	60.0	44.0	32.0	27.0	30.0	30.0	33.5	32.0		38.3



ΟΜΑΔΑ Α (ΕΠΟ)

ΔΕΚ (%)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
4.2	0.9	12.0	8.0	7.6	0.5	1.9	1.9	2.0	1.6
1.1	10	8.0	2.1	5.1	2.6	1.5	1.5	0.5	1.3
9.0	4.7	5.2	1.6	2.2	2.0	1.5	1.5	1.0	0.7
6.5	8.8	6.1	2.7	0.8	0.6	1.0	1.0	0.4	0.5
6.3	5.5	5.0	1.4	3.0	2.8	3.4	3.4	1.7	0.3
4.2	10.0	7.5	5.2	3.3	3.2	1.0	1.0	3.6	0.8
10.0	7.0	2.3	2.7	1.8	0.6	1.6	1.6	1.8	0.6
5.0	8.0	4.2	3.0	3.0	0.6	1.0	1.0	1.0	3.0
3.0	4.2	1.4	3.0	6.0	2.1	1.3	1.3	1.5	0.5
3.7	1.1	9.4	2.2	1.2	2.0	1.9	1.9	1.8	1.3
5.5	8.5	6.0	2.8	2.7	2.5	3.2	3.2	1.3	1.3
6.5	10.0	9.7	0.8	1.0	0.5	1.7	1.7	1.5	1.0
10.8	9.5	6.4	1.2	1.0	0.8	1.9	1.9	1.3	0.5
6.6	2.0	1.3	1.0	2.5	1.3	1.7	1.7	2.2	0.4
9.0	5.8	2.0	2.3	2.5	1.2				
2.0	5.0	6.2	0.9	1.0	1.3	1.5	1.5	1.2	1.7
8.6	9.5	6.0	2.2	2.6	1.6	1.0	1.0	0.7	3.2
3.7	5.2	12.0	2.7	2.9	1.2	1.8	1.8	2.5	3.1
5.5	3.4	2.5	4.1	2.9	1.3	1.5	1.5	1.4	1.1
6.1	6.5	6.2	0.8	2.6	1.0	1.9	1.9	1.2	1.2
5.7	7.5	4.1	2.0	2.6	1.8	2.0	2.0	0.9	0.9
4.8	6.5	7.0	2.0	2.5	0.8	1.6	1.6	1.2	1.3
5.5	6.0	7.5	1.3	1.7	2.1	2.3	2.3	0.4	1.4
5.4	8.0	5.2	1.1	2.7	1.4	4.5	4.5	1.2	1.3
5.8	6.4	5.9	2.4	2.8					



ΟΜΑΔΑ Β

ΔΕΚ (%)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	4.1	1.0	4.2	3.9	4.0	2.6	1.3	1.8	1.1	0.7
2	11.0	3.6	2.1	0.8	0.9	1.7	1.0	0.8	1.2	1.0
3	10.0	1.6	6.5	3.4	2.8	3.1	2.0	1.4	0.8	1.1
4	3.0	1.8	5.2	3.6	2.0	1.8	0.6	0.4	1.5	0.7
5	4.3	1.9	5.9	1.2	2.8	2.6	1.2	1.2	1.0	1.9
6	6.0	1.3	3.8	4.9	3.2	1.0	1.8	2.0	0.6	0.8
7	4.1	1.6	2.2	4.8	2.6	1.4	3.1	0.9	1.0	2.2
8	3.5	1.8	2.5	4.5	3.8	1.0	1.2	1.7	0.4	2.5
9	5.0	0.3	4.8	5.2	1.0	0.6	0.4	1.1	1.2	0.9
10	2.8	2.0	1.0	2.1	1.1	0.7	1.9	0.8	0.2	1.2
11	8.6	0.6	1.0	3.5	1.3	1.2	0.6	2.1	1.8	0.7
12	9.2	1.4	1.6	1.5	2.6	1.3	2.5	0.7	1.0	
13	11.6	1.8	3.2	2.5	3.5	1.5	2.1	1.2	1.0	0.9
14	11.5	1.9	1.8	4.2	2.2	1.6	1.8	1.5	2.1	1.6
15	3.1	3.4	3.2	2.9	0.4		0.8	1.2	0.5	
16	1.7	1.4	6.5	2.1	3.0	1.3	1.7	1.2	1.1	
17	5.6	1.8	2.4	3.0	1.7	1.0	1.0	2.7		1.4
18	6.2	2.4	3.8	3.5						
19	5.0	1.3	2.4	5.5	1.2	1.7			1.9	1.2
20	7.8	1.6	1.7	2.4	1.4	1.4	2.7	0.6	0.9	1.3
21	3.5	2.2	1.8	3.9	2.2	1.6	1.7	1.5	1.0	
22	6.5	3.8	1.5	5.0	1.8		3.8	0.5		1.5
23	9.0	2.0	1.5	5.8	3.4	1.8	2.4	2.0		1.3



ΟΜΑΔΑ Α
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ (MM³)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	88400	99000	145000	316000	448000	387000	566000	636000	355000	316000
2	291000	343000	344000	339000	368000	356000	470000	335000	305000	287000
3	228000	246000	308000	333000	493000	480000	420000	474000	368000	373000
4	143000	228000	303000	319000	355000	403000	388000	311000	250000	284000
5	344000	387000	309000	739000	865000	812000	750000	730000	476000	436000
6	271000	455000	418000	320000	320000	370000	222000	368000	360000	326000
7	265000	425000	549000	532000	592000	424000	493000	569000	287000	509000
8	199000	558000	131000	427000	495000	343000	456000	430000	528000	425000
9	62800	340000	202000	417000	252000	278000	211000	380000	255000	440000
10	215000	222000	430000	519000	354000	589000	492000	620000	443000	383000
11	229000	248000	401000	399000	440000	421000	570000	500000	450000	493000
12	155000	124000	266000	230000	430000	412000	272000	280000	250000	300000
13	125000	310000	225000	294000	321000	300000	343000	292000	280000	312000
14	219000	272000	165000	517000	350000	371000	327000	420000	209000	300000
15	159000	294000	427000	479000	410000	399000				
16	287000	764000	592000	615000	727000	487000	604000	689000	521000	520000
17	110000	287000	330000	406000	398000	519000	349000	228000	334000	276000
18	75700	200000	210000	391000	380000	250000	390000	420000	298000	350000
19	250000	474000	333000	471000	397000	400000	419000	343000	384000	380000
20	189000	409000	508000	468000	436000	350000	400000	382000	367000	380000
21	246000	260000	295000	458000	320000	440000	460000	439000	377000	370000
22	168000	394000	366000	370000	435000	430000	440000	420000	350000	355000
23	210000	289000	248000	464000	446000	451000	386000	373000	320000	330000
24	214000	220000	275000	305000	275000	390000	539000	550000	410000	365000
25	198000	327000	328000	422000	470000					



ΟΜΑΔΑ Β
ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ (MM³)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	246000	255000	329000	477000	377000	411000	387000	394000	208000	366000
2	181000	402000	547000	390000	469000	432000	561000	420000	315000	295000
3	239000	430000	632000	481000	453000	493000	441000	360000	409000	422000
4	256000	326000	364000	353000	405000	405000	387000	255000	360000	344000
5	175000	326000	406000	386000	412000	419000	422000	413000	252000	324000
6	246000	333000	390000	476000	418000	438000	520000	450000	238000	330000
7	100000	367000	430000	398000	318000	390000	388000	332000	349000	350000
8	144000	347000	713000	522000	520000	429000	388000	150000	390000	360000
9	185000	384000	601000	215000	299000	441000	431000	288000	413000	335000
10	169000	259000	440000	455000	397000	481000	421000	272000	382000	340000
11	250000	214000	290000	339000	374000	345000	303000	293000	337000	261000
12	139000	137000	366000	545000	321000	351000	241000	308000	354000	
13	270000	227000	533000	342000	246000	340000	270000	262000	250000	232000
14	240000	211000	275000	494000	420000	480000	274000	314000	399000	412000
15	238000	326000	576000	338000	408000		320000	375000	360000	313000
16	280000	486000	231000	218000	310000	430000	386000	485000	440000	
17	307000	660000	510000	854000	748000	690000	702000	666000		430000
18	221000	360000	420000	460000						
19	270000	345000	449000	541000	432000	420000	384000		380000	320000
20	225000	453000	473000	547000	423000	435	421000	367000	320000	330000
21	290000	339000	346000	342000	320000	410000	430000	272000	290000	
22	230000	305000	165000	468000	305000		330000	252000		280000
23	181000	193000	350000	415000	375000	470000		396000		310000



ΟΜΑΔΑ Β

Σίδηρος ορού (μg/dl%)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
67.2	96.3	104.7	101.8	116.6	116.6	128.3	151.6	99.3	
76.0	123.2	111.5	105.7	109.7	109.7	116.4	182.0	98.6	
59.1	114.6	98.4	94.9	99.3	99.3	89.5	182.0	89.8	
49.9	89.5	99.5	86.2	118.3	118.3	102.6	97.5	123.2	
86.5	76.6	145.3	123.6	120.6	120.6	109.4	91.0	105.8	
78.9	99.0	99.7	97.4	112.5	112.5	104.1	81.6		
72.5	81.2	92.2	75.8	90.6	90.6	103.0	112.0	107.1	
69.6	83.6	82.0	94.5	118.0	118.0	69.5	166.4	135.1	
66.4	105.2	102.4	113.7	103.7	103.7	105.3		103.9	
91.0	142.2	97.6	141.4	94.5	94.5	104.2	195.3	212.5	
46.9	118.0	84.4	129.7	152.3	152.3	83.6	129.7	129.7	
110.1	95.3	60.9	48.4	221.9	221.9	113.3	91.4		
102.0	143.0	83.7	135.9	119.6	119.6	203.9	202.6	124.8	
63.4	108.6	76.5	85.8	111.9	111.9			105.8	
83.0	77.5	64.3	101.7	82.3	82.3	87.2	94.8	79.7	
18.8	69.5	213.3	78.9	55.5	55.5	134.4	98.4	103.1	
96.0	94.1	78.6	81.0	78.2	78.2		92.0	44.3	
74.0	104.6	89.4	76.5						
59.5	123.5	100.0	84.3	83.0	83.0	105.2	89.5	61.4	
69.3	116.3	119.0	90.2	94.8	94.8	103.3	61.4	104.5	
66.5	108.1	87.3	109.7	124.4	124.4	103.2			
28.4	72.7	90.0	117.6	95.5	95.5	89.3	74.0	71.8	
43.0	116.4	100.8	114.8	182.8	182.8	84.4	99.2	28.1	



sTfR (nmol/L)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

22 23 24 25

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

2

- 138 -

ΟΜΑΔΑ Α

Φερριτίνη (ng/dl)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
164.5		853.0	407.0	70.8			60.3	39.2	62.0
318.0	139.0	40.6	33.0	22.6			16.3	13.0	9.8
162.0	73.0	31.6	26.5	36.0	23.7		42.8	15.5	16.0
63.7	103.0	18.0	22.5	18.5	24.5		17.0	14.5	34.5
100.0	97.8	92.5	13.5	14.0	11.0		15.5	18.5	36.8
132.0	175.4	48.2	27.2	16.0	19.0			12.8	9.2
128.0	54.8	25.5	29.0	23.0	19.0		23.5	14.5	25.5
94.0	248.0	220.0	41.0	103.3	34.0			26.0	32.0
241.8	161.3	35.8	15.7		15.0		25.7	15.5	14.1
164.6	193.8	236.7	68.7	49.5	23.2		27.0	25.6	20.7
126.5	112.5	25.2	27.2					45.0	25.6
324.4	243.8	48.5	26.2	23.9	18.6			25.6	21.7
155.5	95.2	80.4	42.7	42.5	35.1		28.7	27.0	44.8
209.3	246.4	903.4	143.9	31.2	22.1			28.9	11.9
341.5	394.6	447.2	178.4	55.0	55.9				
201.3	110.0	30.3	30.5	17.4	17.7		7.0	7.9	7.1
437.1	217.6	172.3	92.1	59.6	40.5		22.3	46.6	19.6
190.3	180.9	157.0	25.7	41.1	29.4		27.2	17.9	11.1
185.4	104.0	327.3	54.8	21.2	16.1		24.4	15.8	50.6
44.1	21.1	24.6	18.9		21.2			18.3	10.6
169.7	11.4	95.1	30.8	36.7				14.2	20.5
174.7	47.0	17.3	56.6		23.3			30.0	
255.7	201.2	435.4	117.3	53.0	26.4		24.9	25.0	19.7
198.0	215.0	414.0	178.3	76.0			26.9	15.9	14.3
190.8	148.9		86.9						



ΟΜΑΔΑ Β

ΦΕΡΡΙΤΙΝΗ (ng/ml)

ΑΣΘΕΝΗΣ No	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	221.0	320.0	115.0	38.0	28.5	25.0	28.5	29.5	74.5	46.0
2	205.0	140.0	71.5	13.0	14.0	14.5	9.9	9.9	9.5	14.5
3	143.0	161.0	108.0	28.2	53.5	25.2	17.0	19.0	32.0	18.5
4	141.0	114.5	80.3	26.5	33.3	16.0	24.4	51.5	27.2	19.5
5	147.0	315.0	230.0	189.0	54.5	27.0	19.3	16.8	13.0	22.1
6	121.0	221.0	237.0	97.5	33.0	40.0	23.3	26.5	12.5	23.1
7	229.5	232.0	154.5	40.3	13.8	19.4		14.5	12.1	14.8
8	285.0	237.7	138.8	36.1	36.1	27.4	20.9	19.2	30.3	28.9
9	29.0	76.0	63.5	17.5	9.6	6.0	8.0	8.3	10.5	11.9
10	54.8	83.6	32.4	43.5	19.0	13.9	11.4	14.1	10.6	31.9
11	99.2	92.3	43.1	13.8	14.5	9.2	15.2	10.2	13.3	11.5
12	164.5	201.8	121.8	91.9	21.4	14.3	20.7	13.2	22.4	
13	175.5	539.2	399.9	65.2	133.1	32.2	23.6	17.5	24.7	23.8
14	606.1	940.5	238.7	39.3	46.6	24.3	25.2	40.1	21.7	21.3
15	326.5	141.1	126.7	62.7	53.3	31.4	26.1	25.0	42.3	23.0
16	563.5	233.8	352.7	79.7	36.7	23.0	28.0	22.7	40.3	30.3
17	417.5	234.9	196.0	92.3	99.5	51.0	36.6	42.6	25.2	20.2
18	299.8	1023.0	978.3	187.5						
19	240.0	340.4	234.0	34.5	45.1	27.8	12.3		22.1	19.5
20	200.1	270.0	210.5	32.2	46.5	17.8	14.7	23.6	23.8	18.8
21	274.6	229.0	160.0	24.3	39.3	14.5	11.9	21.7	25.7	
22	88.0	206.8	240.3	140.9	111.2	34.6	27.1	29.5		19.3
23	37.6	81.6	69.1	41.8	34.0	35.0	41.0	20.1		22.3



stfR/ferr **ENO**

→

2

3

4

4

6

7

88

9

10

11

12

4

14

11

11

5

1

1

7

2

2

2

1

2

111

1

- 141 -

stfR/Ferr

1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	-----------	------------

[illegible]

1

ОМЛАД Б

STfR/log Ferr

1η ημέρα 14η ημέρα 1ος μήνας 2ος μήνας 3ος μήνας 4ος μήνας 5ος μήνας 6ος μήνας 9ος μήνας 12ος μήνας

Folic Acid (mmol/ L)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

ΟΜΑΔΑ Α

2,3-DPG (mmol/L)

ΑΣΘΕΝΗΣ No	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	4.63		2.72	5.26	5.27	4.06		6.31	5.57	5.61
2	1.42	3.73		5.42	5.12	4.35	4.33	4.47	4.53	5.49
3	4.74	6.52	8.98	6.12	4.97	4.21	5.43	5.41	4.81	5.12
4	4.76	2.96	4.90	5.86	4.78	5.39	4.11	4.82	6.03	5.95
5	6.73	5.47	4.33	3.20	7.40	7.78	7.50	8.69	5.55	5.10
6	4.57	4.85	7.47	5.88	6.26		6.04	5.02	6.27	6.30
7	4.65	5.02	5.59	6.32	5.97	5.16	5.48	5.00	5.86	6.00
8	3.82	3.26	1.94	4.99	7.84	5.73		6.22	9.00	
9	3.12	4.49	4.21	5.19	7.84	6.17	6.41	5.21	4.32	5.00
10	3.83	2.90	3.20	8.13	6.43	6.62	5.77	5.49	5.16	4.81
11	4.23	6.25	7.57	5.96		4.82	5.82	6.06	6.23	5.53
12	6.28	5.68	7.01	6.17	6.27	5.20	5.69			4.32
13	4.14	5.49	6.61	6.47	5.30	5.55	5.40	6.36	6.27	6.00
14	5.99	1.30	3.64	3.16	3.53	3.88		5.18	4.25	5.49
15	4.74	5.64	3.85	6.14	7.49	7.65				
16	3.41	5.87	5.23	6.45	6.64	5.60	4.76	5.17	5.90	6.23
17		3.34	2.99	6.43	6.16	4.79	5.17	5.35	5.44	5.72
18	4.63	4.83	7.07	5.42	5.42	5.23	5.73	6.13	5.16	4.11
19	3.87	2.11	4.23	11.63	5.34		6.16	7.10	6.66	
20	6.13	7.41	15.47	6.55		5.43		5.88	4.74	7.37
21	4.12	4.21	4.67	3.35	5.15		5.41		5.38	
22	5.20	6.87	8.56			6.46	5.34	5.62		4.80
23	5.11	8.97	5.81	5.48	6.18	5.98	5.02	4.27	5.24	5.90
24	6.62	8.43		6.65	8.89	6.66	5.22	5.42	4.65	
25	3.38	4.25	6.66	6.14						



ΟΜΑΔΑ Β

2,3 DPG ΜΑΡΤΥΡΩΝ (mmol/L)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	9.13	3.78	6.38	5.71	3.95	6.96	6.97	5.74	6.53	5.33
2	4.27	3.88	3.10	6.15	3.89	5.09	4.61	4.69	5.40	5.49
3	4.81	7.41	7.10	5.60	5.40	4.48	4.94	4.78	4.48	4.44
4	5.31	5.41	4.51	6.13	5.37		5.60	5.15		5.05
5	2.00	1.25	4.53	5.53	4.44	5.53	7.22	5.89	5.21	4.68
6	5.05	3.55	3.50	4.48	7.11	6.00	5.94	6.18	6.00	5.15
7	4.96	3.88	3.28	4.46	5.55	5.57		5.14	5.43	5.29
8	3.55	5.47	6.32	5.16	4.14	4.63	4.95	4.27	3.93	4.30
9	4.30	6.28	4.79	2.82	6.81	4.78	5.32	5.14	5.44	4.50
10	4.82	5.16	7.26	6.63	7.15	7.00	6.89	6.67	5.49	5.70
11	5.84	6.50	6.91	6.12	6.95	7.28	7.11	6.46	6.18	5.12
12	5.07	3.30	4.09	5.76	6.32	6.16	7.85	7.00	5.36	
13	2.87	3.44	5.10	5.56	5.63	6.53	6.10	5.70	5.85	5.92
14	4.88		3.63	2.78	2.21			6.13	2.84	4.50
15	5.44	5.19	6.20	4.54	4.25	4.79	5.12	5.31	5.41	
16	3.87	2.11	4.23	11.63	5.34		6.16	7.10	6.66	
17	5.89	6.20	8.06	4.93	7.13	5.90	6.13	6.55		5.65
18	3.45	5.29	7.04	8.55						
19	4.75	6.56	7.02	6.36	6.02	5.68	4.99	5.04	5.18	
20	4.73	7.06	7.54	5.97	6.81	5.50	5.55	5.82		5.52
21	3.66	6.14	6.72	4.13	5.47	5.13	6.13	4.78	5.14	
22	4.57	5.96	5.79	7.26		5.05	5.58	4.57		4.44
23	5.29	6.67	7.05	7.48	7.31	6.91	5.69	5.62	5.21	5.19



ΟΜΑΔΑ Α

ΑΤΡ (mmol/L)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

1ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	1.67	0.65	1.73	1.27	1.15	1.84	1.59	1.40	1.40
2	1.11	1.72	2.06	1.21	1.40	1.48	2.43	1.43	1.62
3	1.35	1.58	1.52	1.30	1.95	1.56	2.4	1.98	2.52
4	0.95	1.52	2.12	1.43	1.39	1.94	1.85	1.95	1.45
5									
6	1.49	2.29	1.36	2.56	2.19	1.41	1.70	2.08	
7	1.30	1.20	1.64	1.48	2.14	2.22	1.53	1.65	3.01
8									
9	1.28	1.41	2.06	1.80	1.70	2.54	1.82	2.05	2.13
10	1.67	1.81	1.53	1.32	3.08	2.52	1.82	1.75	2.68
11									
12	1.28	1.52	1.50	2.00	1.10	1.95	2.10	1.94	2.32
13	1.46	1.53	1.38	1.62	1.14	1.82	1.93	1.78	1.94
14	1.63	2.14	1.64	1.96	1.12	2.10	1.80	1.62	2.26
15									
16	1.13	1.40	1.65	1.78	1.20	1.70	1.74	1.80	1.95
17									
18									
19									
20									
21									
22									
23									
24									
25									



ΟΜΑΔΑ Β
ΑΤΡ (mmol/L)

ΟΜΑΔΑ Β

ΑΤΡ (mmol/L)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	2.85	1.23	1.53	1.71	1.48	2.66	1.90	2.13	1.58	1.80
2	0.93	2.76	2.35	1.75	1.34	1.39	2.03	2.26	2.36	1.46
3	1.13	2.18	2.18	1.75	1.37	1.61	1.87	2.63	1.76	1.89
4	2.34	2.74	2.11		1.86			2.46		1.89
5	0.75	1.03	0.78	1.29	1.53	1.15	1.62	2.76	1.96	1.53
6	1.16	1.57	1.64		1.49		1.65		1.81	
7	1.37	1.48		1.89		1.56		2.33		1.45
8	1.56		1.37		1.70		1.99	2.29		1.59
9	0.94	1.07	1.46	1.70	1.68	2.59	1.75	2.50	1.78	1.21
10	0.96	1.38		1.94	1.92	2.23			1.76	1.64
11	1.61	1.60	1.64	3.21	2.88	1.60	1.80	1.92	2.16	2.12
12	0.85	1.05			1.59	1.90			2.20	
13	1.35		1.41	1.88		1.64		2.39	1.95	1.77

14

15

16

17

18

19

20

21

22

23



ΟΜΑΔΑ Α

Se Pi (mg/dl)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
3.06		4.74	4.63	4.18	4.73		5.44	5.62	5.31
2.48	5.08		5.02	5.95	6.26	5.90	5.65	5.40	6.26
6.46	6.55	6.27	6.03	6.64	7.09	6.35	7.33	5.71	6.00
4.90	4.48	6.39	7.47	6.71	6.41	5.85	5.45	6.36	5.45
6.25	7.06	5.88	6.08	6.54	5.89	5.96	6.21	6.23	
4.54	6.98	7.31	7.58	7.60		7.06	6.01	5.89	
6.95	6.14	5.47	5.26	5.35	5.31	5.74	5.89	5.94	5.15
4.23	2.70	2.07	4.72	6.84	6.03		6.00	5.00	
2.52	4.03	2.70	5.82	7.20	7.34	6.71	6.68	6.43	5.53
3.24	2.33	2.30	4.72	4.68	4.68	5.06	5.26	5.22	5.15
3.55	5.54	6.57	5.76				6.05		5.48
4.63	6.44	5.90	6.16	1.72	6.12		6.30	5.70	5.80
6.03	6.86	6.36	7.07	8.35	8.53	6.71	6.23	5.64	5.53
6.05	3.17	5.15	4.66	6.59	6.12	6.62		6.32	5.58
5.13	3.96	5.94	5.17	7.32	5.69				
5.94	8.51	6.40	6.17	6.32	6.12	5.04	6.57	5.65	4.65
4.46	3.69	5.71	5.99	5.72	5.49	5.53	5.17	5.35	5.06
1.06	3.44	4.74	5.47	5.31	5.63	5.82	5.80	5.36	
5.81	3.30	5.38	5.98	6.37		6.11	6.01	5.54	
3.67	6.30	6.77	4.86		6.21	6.40	5.36	5.47	4.10
5.13	6.84	6.46	5.71	5.47			4.54	6.40	6.10
5.20	6.41	6.95	3.92		5.90	5.60			5.30
5.58	7.23	6.64	6.53	5.83	6.12	6.10	5.91	5.90	5.36
2.23	6.95		5.92	5.04	5.40	5.31	4.37	4.90	4.70
4.61	7.25	6.35	6.84						

ΟΜΑΔΑ Β

SePi (mg/dl)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	5.11	6.26	7.63	6.26	6.62	6.62	6.64	6.50	6.43	5.33
2	6.16	3.56	5.58	5.98	5.40	5.40	5.58	6.50	5.04	5.55
3	5.80	7.33	6.79	6.01	6.68	6.68	5.91	5.98	5.83	5.04
4	6.14	6.10	6.91	6.66	5.89	5.89		5.91	5.62	5.76
5	5.11	2.85	3.50	4.74	5.26	5.26	4.83	6.09	6.08	5.80
6	5.64	2.87	4.25	4.88	6.84	6.84	6.57		6.14	5.54
7	4.86	5.15	5.80	5.45	6.10	6.10			5.80	5.61
8	3.91	5.51	6.80	7.06	6.79	6.79	6.62	6.19	6.26	5.85
9	5.05	6.03	6.84	6.70	6.81	6.81	7.33	7.24	7.06	4.68
10	4.86	6.08	6.45	6.45	6.90	6.90	6.88	5.85	6.41	6.63
11	3.24	6.14	6.30	6.03	5.82	5.82	5.76	5.24	5.56	6.37
12	6.98	4.79	4.18	4.14	4.10	4.10	6.34	6.68	6.16	5.65
13	3.96	3.31	4.18	5.08	5.10	5.10	6.37	5.38	5.85	
14	4.65	3.73	5.56	5.62					5.67	5.20
15	7.16	7.47	6.68	6.19	5.99	5.99	5.67	5.49	5.67	5.06
16	6.30	2.65	4.07	5.67				5.40	6.10	5.80
17	6.25	6.73	6.16	6.41	5.98	5.98	6.00	5.40	6.37	
18	3.46	5.13	6.30	5.78					5.98	5.30
19	5.06	7.00	6.14	5.58	5.67	5.67	5.60	5.33	5.31	
20	5.83	7.33	6.44	6.23	6.01	6.01	5.33	6.05	6.17	5.45
21	5.56	6.21	6.43	6.43	6.71	6.71	5.71	5.85	6.32	5.56
22	5.22	4.95	4.55	6.79	5.94	5.94			6.34	5.89
23	4.72	5.29	5.35	5.94	4.94	4.94	4.88	4.97	4.54	5.10

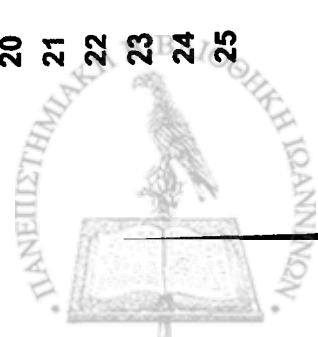


ΟΜΑΔΑ Α

RBC Pi (mg/dl)

ΑΣΘΕΝΗΣ Νο

	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	2.04		3.42		3.00	1.97	1.99		2.01	3.38
2	2.05	2.89			4.36	3.78	4.13	1.97	1.81	1.30
3	2.10	2.88	3.77		2.60	2.12	2.79	3.89	3.15	2.38
4	1.82	2.05	2.60		2.60	1.96	1.27	2.13	2.04	4.91
5	1.58	1.71	1.79		2.97	1.93	2.33	2.63	2.32	2.93
6	1.18	2.26	2.34		2.43	2.36	3.19	3.37	3.08	3.15
7	1.40	1.84	1.26		1.45	2.02	1.48	2.43	3.00	2.39
8	1.28	1.38	1.85		1.97	2.35	2.54		2.23	2.43
9	1.12	1.57	1.50		1.30	2.05	2.70	2.66	3.93	5.17
10	1.16	0.91	1.07		2.04	1.45	1.67	1.93	1.39	1.72
11	1.86	1.70	3.94		1.93		2.42		2.27	2.52
12	1.09	1.61	2.22		2.38	3.05	2.35		2.23	2.91
13	1.91	2.49	2.32		3.30	2.82	2.21	3.21	2.72	3.54
14	1.33	1.00	2.97		1.88	1.87	3.55	2.70		2.12
15	1.05	2.68	2.63		1.85	2.20	2.44			
16	10.80	11.80	2.11		2.17	2.29	3.19	6.10	2.31	2.98
17	8.88	9.81	3.10		1.18	1.35	0.80	3.50	1.98	2.04
18	0.40	1.03	2.63		1.23	1.07	1.89	9.00	1.98	2.16
19	4.32	2.67	2.41		1.76	2.71		3.44	1.94	1.06
20	5.47	3.51	2.15		3.52		2.37	3.51	3.15	2.81
21	2.06	1.88	1.70		1.64	2.20	2.20		2.87	2.65
22	2.87	1.98	2.82				2.51	3.17	2.65	2.92
23	2.04	3.50	3.37		2.44	3.23	3.18	2.46	3.70	2.93
24	0.40	1.60			1.85	1.85	1.20	1.99	1.08	
25	1.61	2.66	2.03		2.03					2.60



ΟΜΑΔΑ Β
RBCP_i (mg/dl)

ΑΣΘΕΝΗΣ No	1η ημέρα	14η ημέρα	1ος μήνας	2ος μήνας	3ος μήνας	4ος μήνας	5ος μήνας	6ος μήνας	9ος μήνας	12ος μήνας
1	1.28	3.24	2.31	2.59	2.13	2.25	2.84	1.51	1.68	2.71
2	3.73	1.21	1.45	2.27	3.06	2.68	1.83	2.28	2.38	2.44
3	3.23	1.55	1.62	3.50	2.32	3.02	2.91	2.51	2.55	3.49
4	2.26	1.47	2.05	1.15	1.05	2.32	1.75	2.32	2.31	5.01
5	2.43	1.96	1.20	1.05	3.64	1.67	3.18	2.78	2.10	2.09
6	1.13	0.98	1.32	3.50	2.40	2.66	2.84	2.23	4.00	3.34
7	2.56	1.95	2.62	1.78	2.88			3.10	3.26	3.77
8	0.90	2.80	2.57	1.80	3.04	2.54	3.08	3.06	2.73	2.34
9	2.59	3.11	1.50	4.30	3.20	1.97	2.34	3.65	4.90	2.76
10	2.44	1.91	1.90	2.17	3.33	2.80	2.25	2.33	2.34	2.14
11	1.02	1.61	2.70	2.66	1.90	2.11	1.90	3.55	2.50	2.40
12	1.76	1.45	2.28	1.90	1.21	1.60	2.86	3.64	3.54	
13	2.34	2.26	1.46	4.06	4.16	3.80	2.28	2.10	2.28	3.17
14	1.88	2.54	0.70	2.28				3.18	0.65	2.31
15	3.33	3.00	3.81	2.26	2.60	2.84	3.41	3.15	5.01	3.43
16	3.87	1.45	2.03	2.61	3.87	2.03		1.90	1.28	
17	0.92	3.18	1.45	3.93	2.57	2.81	2.67	3.02	2.51	2.65
18	3.27	5.77	2.18	1.58						
19	1.91	1.94	3.46	4.05	4.33	3.07	2.15	3.72	3.110	2.60
20	1.32	3.27	4.32	3.47	3.80	4.04	2.93	3.34	3.120	2.73
21	1.72	3.48	4.53	2.88	2.59	4.34	2.57	2.05	2.68	
22	2.88	7.88	2.24	1.80		2.93	3.35	2.55		2.76
23	1.42	1.49	1.29	1.28	2.21	2.20	1.58	2.89		2.94

