



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ: ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

HEMOCHROMATOSIS AND NURSING INTERVENTIONS

ΕΥΑΓΓΕΛΟΠΟΥΛΟΥ ΝΑΤΑΣΑ

Επιβλέπουσα: Δανέλλα Μαρία

Λέκτωρ Πανεπιστημίου Ιωαννίνων

ΙΩΑΝΝΙΝΑ ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2019

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Το αίμα είναι ένας ρευστός ιστός που κυκλοφορεί με τη βοήθεια της καρδιάς και των αγγείων σε όλους τους ιστούς και τα όργανα όπου προσφέρει οξυγόνο και θρεπτικά συστατικά και παραλαμβάνει τα άχρηστα προϊόντα του μεταβολισμού. Η αιμοποίηση των κυττάρων του αίματος εξαρτάται από διάφορους παράγοντες όπως το οξυγόνο και ο σίδηρος. Σε έλλειψη της ποσότητας σιδήρου μπορεί να υπάρξουν διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως αναιμίες, η περίσσεια σιδήρου όμως μπορεί να επιφέρει τοξικά αποτελέσματα για τον οργανισμό όπως την αιμοχρωμάτωση. Αιμοχρωμάτωση ονομάζεται η υπερβολική φόρτωση σιδήρου που οφείλεται σε γενετική μετάλλαξη γονιδίου με αποτέλεσμα την ανεπαρκή ποσότητα της ορμόνης hepcidin. Η ορμόνη hepcidin είναι υπεύθυνη για τη ρύθμιση του σιδήρου στα φυσιολογικά του επίπεδα. Η αιμοχρωμάτωση διαχωρίζεται σε νεανική και κληρονομική. Σε αρκετές μελέτες αναφέρεται η ανάγκη άμεσης θεραπείας και διάγνωσης της αιμοχρωμάτωσης διότι υπάρχει κίνδυνος συσσώρευσης του σιδήρου σε παρεγχυματικά όργανα προκαλώντας δυσλειτουργία ή και πλήρη καταστροφή του οργάνου. Τα όργανα που μπορεί να προσβάλει είναι το πάγκρεας, το ήπαρ, η καρδιά και άλλα. Η χρήση αφαίμαξης μέσω φλεβοτομής, η αφαίρεση ερυθρών αιμοσφαιρίων και η χρήση χηλίωσης του σιδήρου φαρμακευτικά αποτελούν θεραπευτικά μέσα αποσυμφόρησης των οργάνων από την περίσσεια σιδήρου. Οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις αφορούν την εκπαίδευση και την ενημέρωση του ασθενή και της οικογένειάς του για την αντιμετώπιση της πάθησης.

Λέξεις-Κλειδιά: αιμοχρωμάτωση, φλεβοτομή, θεραπεία, σίδηρος

ABSTRACT

Introduction: Blood is a fluid tissue that circulates with the help of the heart and vessels in all tissues and organs where it provides oxygen and nutrients and receives the waste products of metabolism. Hematopoiesis depends on various factors such as oxygen and iron. In the absence of iron, there may be various pathological conditions such as anemia, but iron overload can have toxic effects on the body such as hemochromatosis. Hemochromatosis is called excessive iron loading due to genetic gene mutation resulting in insufficient amount of the hormone hepcidin. The hepcidin hormone is responsible for the regulation of iron at its normal levels. Hemochromatosis is divided into juvenile and hereditary. Several studies refer to the need for immediate treatment and diagnosis of hemochromatosis because there is a risk of accumulation of iron in parenchymal organs causing dysfunction or even complete destruction of the organ. The organs that can be attacked are the pancreas, the liver, the heart and others. The use of bleeding through phlebotomy, the removal of red blood cells, and the use of iron chelation by pharmaceuticals are therapeutic means of decongesting organs from excess iron. Nursing interventions are about educating and informing the patient and his or her family about the treatment of the condition.

Keywords: hemochromatosis, venesection, therapy, iron

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της ολοκλήρωσης του προγράμματος σπουδών μου για την απόκτηση του πτυχίου μου. Στη παρούσα πτυχιακή το πρώτο κεφάλαιο αναφέρεται στη φυσιολογία του αίματος, τις βασικές λειτουργίες του, καθώς και πληροφορίες που αφορούν τον σίδηρο, την παθοφυσιολογία του αίματος και την παθοφυσιολογία της αιμοχρωμάτωσης που αποτελεί και το θέμα που μου ανατέθηκε. Στο δεύτερο κεφάλαιο θα βρείτε τη παθολογία της πάθησης καθώς και τρόπους αντιμετώπισης και διαχείρισης της. Στο τρίτο μέρος διατυπώνεται ο ρόλος του νοσηλευτή τόσο γενικά όσο και ειδικά σε σύγκριση με τη πάθηση καθώς και οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις που διεξάγει. Τέλος στο τελευταίο μέρος ανήκουν τα νεότερα δεδομένα που αφορούν κλινικές δοκιμές στην θεραπεία της αιμοχρωμάτωσης.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
ABSTRACT.....	3
ΠΡΟΛΟΓΟΣ	4
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	7
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ/ΕΙΚΟΝΩΝ	7
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	8
ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι.....	12
ΤΟ ΑΙΜΑ.....	12
1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ	12
1.1.1 ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ	12
1.1.2 ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ	13
1.1.3 ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ	14
1.1.4 ΤΟ ΠΛΑΣΜΑ.....	15
1.2 ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ.....	15
1.3 ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ.....	16
1.4 ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΣΙΔΗΡΟΥ	16
1.4.1 ΣΙΔΗΡΟΣ ΚΑΙ ΕΨΙΔΙΝΗ(HEPCIDIN)	18
1.4.2 ΕΨΙΔΙΝΗ	19
1.4.3 ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ.....	19
1.5 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ	20
1.5.1. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS	20
1.5.2. ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ STRESS ΚΑΙ ΥΠΕΡΦΟΡΤΩΣΗ ΣΙΔΗΡΟΥ	20

1.6 ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ	21
2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	23
2.1 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΥΘΡΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ.....	23
2.2 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΛΕΥΚΩΝ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΩΝ	25
2.3 ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΩΝ ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΩΝ	26
3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗΣ	27
3.1 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ	30
ΚΕΦΑΛΑΙΟ II.....	31
ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗΣ	31
2.1 ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ	31
2.1.1 ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΕΣ ΜΕΘΟΔΟΙ ΓΙΑ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ ΤΟΥ ΣΙΔΗΡΟΥ	34
2.1.2 ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ.....	36
2.2 ΟΡΓΑΝΙΚΗ ΒΛΑΒΗ	38
2.3 ΦΑΡΜΑΚΑ ΚΑΙ ΕΜΒΟΛΙΑΣΜΟΣ	39
3. ΝΕΑΝΙΚΗ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ	40
ΚΕΦΑΛΑΙΟ III	41
ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	41
3.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ.....	41
3.2 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ.....	42
3.2.1 Χορήγηση φαρμάκων per os.....	43
3.2.2 Φλεβοτομή	45
Υλικό- Μέθοδος.....	51
ΕΡΕΥΝΑ.....	52
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	61

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. Κατηγορίες Αιμοχρωμάτωσης (Powell et al., 2016)

.....30

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ/ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. ΗΠΑΡ.....37

Εικόνα 2. ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΦΛΕΒΟΤΟΜΗ51

Εικόνα 3. ΣΗΜΕΙΑ ΠΡΟΣΒΑΣΗΣ ΓΙΑ
ΦΛΕΒΟΚΕΝΤΗΣΗ.....52

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η αιμοχρωμάτωση είναι η πιο συχνή γενετική πάθηση σε κατοίκους της Αμερικής οι οποίοι όμως κατάγονται συνήθως από τη Βόρεια Ευρώπη. Οι Ευρωπαϊκές χώρες με το υψηλότερο ποσοστό είναι η Ιρλανδία, η Γαλλία και η Δανία. Τα γονίδια μπορεί να μεταφέρθηκαν στην Αμερική μέσω των Βίκινγκς και άλλων μεταναστών από τη Γαλλία και την Πορτογαλία. Υπολογίζεται πως τα πρώτα άτομα με αιμοχρωμάτωση εμφανίστηκαν το 4000 π.Χ. στην Κεντρική Ευρώπη (Adams, 2015). Το 80% περίπου των πασχόντων από κληρονομική αιμοχρωμάτωση στη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη είναι ομόζυγοι C282Y HFE. Δεδομένου ότι η παραλλαγή του γονιδίου προέρχεται από τον Βαλτικό πληθυσμό το μεγαλύτερο ποσοστό ανευρίσκεται στην Βρετανία και την Ιρλανδία και σπανιότερα σε χώρες της Αφρικής, Αυστραλίας και Ασίας (Oppl & Zwerina, 2015). Επίσης η αιμοχρωμάτωση είναι η πιο χαρακτηριστική κληρονομική ασθένεια στην Ευρώπη. Η πιο συχνή μορφή της είναι η παραλλαγή του γονιδίου HFE η οποία υποκαθιστά την C282Tyr και εμφανίζεται σε 1 στα 10 άτομα της Βόρειας Ευρώπης, δηλαδή ένα στα 200 άτομα θα είναι ομόζυγος. Η υπερβολική ποσότητα σιδήρου μπορεί να οφείλεται σε περιβαλλοντικούς και γενετικούς λόγους, στο φύλο, στην κατάχρηση αλκοόλ και στην πιθανή αποβολή αίματος. Η πάθηση μπορεί να διαγνωσθεί στα αρχικά στάδια με περισσότερη ακρίβεια σε σχέση με την αιμοχρωμάτωση 2,3, και 4 (Powell et al., 2016). Χωρίς θεραπεία η κληρονομική αιμοχρωμάτωση θεωρείται επικίνδυνη για την ζωή καθώς μετά την εξέλιξη της μπορεί να εκδηλωθεί με κίρρωση του ήπατος, ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα ή μυοκαρδιοπάθεια. Η εξέλιξη αυτή οδηγεί σε περίπου δύο φορές πιο αυξημένη τη θνησιμότητα σε σύγκριση με τα υγιή άτομα (Oppl & Zwerina, 2015)

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ

Τα άτομα που εμφανίζουν ομοζυγία στο γονίδιο του HFE p.Cys282Tyr είναι περίπου 1 προς 10 στις βορειοευρωπαϊκές χώρες με αποτέλεσμα 1 στους 200 που είναι ομόζυγος. Οι τύποι αιμοχρωμάτωσης που δεν σχετίζονται με την παραλλαγή του γονιδίου HFE παρουσιάζονται με λιγότερη συχνότητα αλλά υπάρχουν περιστατικά παγκοσμίως. Η μετάλλαξη του γονιδίου HFE μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες καθώς και στο φύλο. Επίσης επηρεάζεται από το αλκοόλ και την απώλεια αίματος. Μεγαλύτερο ποσοστό πασχόντων από αιμοχρωμάτωση είναι άνδρες καθώς η εμμηνορρυσία των γυναικών βοηθάει στην διατήρηση των επιπέδων φερριτίνης (Powell et al., 2016). Όταν οι δύο γονείς ενός άρρενος είναι ετεροζυγώτες ενός μεταλλαγμένου γονιδίου της HFE p.C282Tyr τότε υπάρχει κατά 25% πιθανότητα κληρονόμησης δύο μεταλλαγμένων γονιδίων HFE p.C282Tyr. Δεδομένου ότι στην Ευρώπη η εμφάνιση του ανέρχεται στο 11% ή 1/9 του πληθυσμού κάποιοι γονείς ομοζυγώτες έχουν δύο μεταλλαγμένα ίδια HFE. Εάν ο ένας γονιός είναι ομοζυγώτης και ο άλλος ετεροζυγώτης τότε η πιθανότητα κληρονομικότητας παθογόνου γονιδίου ανέρχεται στο 50%. Τα παιδιά των ανθρώπων με αιμοχρωμάτωση HFE θα αποκτήσουν μία διαφορετική μορφή HFE p.C282Tyr, εάν ο ένας είναι ετεροζυγώτης τότε υπάρχει πιθανότητα κατά 5% περίπου να αποκτήσουν δύο διαφορετικούς τύπους (Barton & Edwards, 2018)

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Το αίμα είναι ένας ρευστός συνδετικός ιστός ο οποίος έχει τη δυνατότητα να επιτελεί πολλές λειτουργίες. Τα κύτταρα που το αποτελούν ονομάζονται έμμορφα στοιχεία ή αιμοποιητικά κύτταρα. Τα αιμοποιητικά κύτταρα είναι τα ερυθρά, τα λευκά και τα αιμοπετάλια. Το αίμα αποτελείται επίσης από το πλάσμα κατά το 45% του όγκου αίματος το οποίο περιέχει ορμόνες, βιταμίνες, αμινοξέα και άλλα. Τα έμμορφα στοιχεία παράγονται στο μυελό των οστών και για να παραχθούν χρειάζονται θρεπτικές ουσίες όπως τα αμινοξέα, τα λιπίδια, οι υδατάνθρακες, ο σίδηρος, οι αυξητικοί παράγοντες, το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη B12. Όταν υφίσταται δυσλειτουργία της αιμοποίησης εμφανίζονται διάφορα νοσήματα όπως οι αναιμίες, οι λευχαιμίες και οι παθήσεις των αιμοπεταλίων όπου υπάρχει μείωση της ποσότητας των κυττάρων. Σε πιθανή αύξηση της ποσότητας του σιδήρου στα ερυθρά αιμοσφαίρια οδηγούμαστε σε τοξικά αποτελέσματα όπως η αιμοχρωμάτωση. Η κληρονομική αιμοχρωμάτωση είναι ένα γενετικό νόσημα το οποίο χαρακτηρίζεται από υπέρμετρη αυξημένη απορρόφηση σιδήρου. Αποτελεί μία από τις πιο κοινές γενετικές διαταραχές σε άτομα Ευρωπαϊκής καταγωγής. Λόγω της απουσίας αποτελεσματικού απεκκριτικού μηχανισμού αυτής της περίσσειας σιδήρου στον οργανισμό μπορεί να συσσωρευτεί και να καταστεί τοξική για τον οργανισμό. Εάν αφεθεί χωρίς θεραπεία η κληρονομική αιμοχρωμάτωση μπορεί να οδηγήσει σε νοσηρότητα και τελικά στον θάνατο. Κλινική εμφάνιση συμπτωμάτων παρουσιάζονται πιο συχνά σε ενήλικες άντρες από ότι σε γυναίκες γιατί η μηνιαία απώλεια κάποιας ποσότητας σιδήρου λόγω της εμμήνου ρήσεως των γυναικών καθυστερεί τη συσσώρευση του και τα συμπτώματα συνήθως αρχίζουν να εμφανίζονται μετά την εμμηνόπαυση. Με τον γονοτυπικό έλεγχο των συχνότερων μεταλλάξεων του γονιδίου HFE μπορεί να επιτευχθεί η έγκαιρη διάγνωση με αποτέλεσμα την έναρξη της θεραπείας πριν την ανάπτυξη κλινικών συμπτωμάτων και ιδίως ηπατικής κίρρωσης, συμβάλλοντας σημαντικά στην επίτευξη φυσιολογικού προσδόκιμου επιβίωσης. Επομένως ο γονοτυπικός έλεγχος αποτελεί τη μέχρι τώρα κύρια μορφή θεραπείας αυτής της ασθένειας. Επίσης χρησιμοποιούνται χηλικοί παράγοντες ως θεραπεία αποσιδήρωσης. Η μεταμόσχευση ήπατος εφαρμόζεται σε ασθενείς με προχωρημένη κίρρωση. Σκοπός των εξετάσεων είναι ο προσδιορισμός και η διάγνωση της αιμοχρωμάτωσης, η εκτίμηση της λειτουργίας των ζωτικών οργάνων καθώς και η αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Με την θεραπεία επιτυγχάνεται η ελάττωση των επιπέδων σιδήρου και η διατήρηση του στις φυσιολογικές τιμές για να

αποφευχθεί η μόνιμη βλάβη ζωτικών οργάνων. Ένα σύνολο επαγγελματιών υγείας ασχολούνται με την έγκαιρη και έγκυρη αντιμετώπιση και διαχείριση της πάθησης φροντίζοντας να δίνονται οι απαραίτητες συστάσεις για την ομαλότερη αποθεραπεία.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ Ι

ΤΟ ΑΙΜΑ

1.1 ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

Το αίμα αποτελεί έναν εξειδικευμένο συνδετικό ιστό ο οποίος αποτελείται από το πλάσμα και τα κύτταρα. Ο φυσιολογικός όγκος αίματος ενήλικων είναι περίπου 5 λίτρα. Τα κύτταρα είναι τα ερυθρά, λευκά και τα αιμοπετάλια (έμμορφα στοιχεία). Το υγρό στοιχείο του αίματος είναι το πλάσμα και περιέχει άλατα και οργανικές χημικές ενώσεις (αμινοξέα, λιπίδια, βιταμίνες, πρωτεΐνες, ορμόνες). Για να παραχθούν τα αιμοποιητικά κύτταρα χρειάζονται θρεπτικές ουσίες οι οποίες είναι τα αμινοξέα, λιπίδια, υδατάνθρακες αλλά και κύρια στοιχεία όπως ο σίδηρος, οι αυξητικοί παράγοντες συμπεριλαμβανομένων του φιλικού οξέος και της B12. Οι λειτουργίες του αίματος είναι η μεταφορά οξυγόνου και θρεπτικών συστατικών σε όλους τους απομακρυσμένους ιστούς του οργανισμού, η απομάκρυνση του διοξειδίου του άνθρακα αλλά και των τοξικών προϊόντων του μεταβολισμού, η διατήρηση της ομοιόστασης και η άμυνα του οργανισμού.

1.1.1 ΕΡΥΘΡΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Περίπου το 99% των κυττάρων είναι ερυθρά. Το σχήμα τους είναι αμφίκυκλο και απύρηνο. Φυσιολογικά είναι εύκαμπτα δίνοντας την δυνατότητα προσαρμογής και στα πιο λεπτά και απομακρυσμένα αγγεία. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια μεταφέρουν οξυγόνο στους ιστούς που προσλαμβάνεται από τους πνεύμονες και διοξείδιο του άνθρακα από τα κύτταρα. Ο μέσος χρόνος ζωής τους είναι οι 120 μέρες επειδή είναι απύρηνες. Η καταστροφή τους γίνεται στο σπλήν και στο ήπαρ όπου η μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου κατακρατείται από το σώμα. Για να παραχθούν ο μυελός των οστών διεγείρεται από την ερυθροποιητίνη η οποία παράγεται στους νεφρούς όταν υπάρχει υποξία. Τα ερυθροκύτταρα αντιστοιχούν στο 45% του όγκου αίματος και αυτό το ποσοστό αποτελεί τον αιματοκρίτη.

Αιματοκρίτης είναι η εκατοστιαία μονάδα του ολικού όγκου του αίματος που καταλαμβάνουν τα αιμοποιητικά κύτταρα.

Ερυθροποιητίνη:Ο κυριότερος παράγων για την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η ερυθροποιητίνη μία γλυκοπρωτεΐνη με μοριακό βάρος 34.000.Η παραγωγή της ερυθροποιητίνης εξαρτάται από την υποξία.Σε απώλεια ή απουσία της ερυθροποιητίνης η υποξία είτε δεν έχει καμία δράση είτε η δράση της είναι ελάχιστη για την παραγωγή των ερυθρών.Εν αντιθέσει όταν η ερυθροποιητίνη λειτουργεί φυσιολογικά η υποξία προκαλεί αύξηση της παραγωγής της η οποία με τη σειρά της προκαλεί την παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων μέχρι την διόρθωση των επιπέδων οξυγόνου στο αίμα.Σε ένα φυσιολογικό άτομο περίπου 90% της ορμόνης που παράγεται στους νεφρούς ενώ το υπόλοιπο στο ήπαρ.Η ερυθροποιητίνη δρα στον μυελό των οστών για να διεγείρει τον πολλαπλασιασμό των προγονικών ερυθροκυττάρων και το διαχωρισμό τους σε ώριμα ερυθρά (Mescher L., 2015)

Η ερυθροποίηση ελέγχεται από την ερυθροποιητίνη που παράγεται στους νεφρούς.Η κύρια λειτουργία των ερυθροκυττάρων είναι η μεταφορά του οξυγόνου οπότε ο κύριος διεγέρτης της παραγωγής του είναι η ελλιπής παροχή οξυγόνου στους ιστούς. Μειωμένη παροχή οξυγόνου στους νεφρούς διεγείρει την παραγωγή της ερυθροποιητίνης στο αίμα και εκείνη με τη σειρά της την ερυθροποίηση στο μυελό των οστών.Η ερυθροποιητίνη επιδρά στα στοιχεία διαίρεσης των βλαστικών κυττάρων που είναι ήδη προκαθορισμένα για το διαχωρισμό των ερυθρών προκαλώντας τον πολλαπλασιασμό για την ωρίμανση σε ερυθροκύτταρα.Με τον τρόπο αυτό αυξάνει τον αριθμό των ερυθρών στην κυκλοφορία και κατά συνέπεια τη δυνατότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο,επιλύοντας τη φυσιολογική παροχή οξυγόνου στους ιστούς. Αφού επιλυθεί το πρόβλημα οξυγόνου στους νεφρούς,η έκκριση της ερυθροποιητίνης σταματά.Σε καταστάσεις όπου υφίσταται μεγάλη απώλεια ερυθρών αιμοσφαιρίων όπως η αιμορραγία ή παθολογική καταστροφή των ερυθρών η δυνατότητα ερυθροποίησης αυξάνεται κατά 6 φορές από τα φυσιολογικά επίπεδα (Sherwood, 2016)

1.1.2 ΛΕΥΚΑ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΑ

Τα λευκά αιμοσφαίρια αποτελούν το αμυντικό σύστημα του οργανισμού.Παράγονται από τον μυελό των οστών (κοκκιοκύτταρα και μονοκύτταρα) και από το λεμφικό ιστό (λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα).Μεταφέρονται σε περιοχές με σοβαρές φλεγμονές εναντιώνοντας στους λοιμώδεις παράγοντες, η διάρκεια ζωής τους είναι 4-8 ώρες στο κυκλοφορικό σύστημα και 4-5 μέρες στους ιστούς.

Τα λευκά αιμοσφαίρια αποτελούνται από έξι διαφορετικούς τύπους λευκών αιμοσφαιρίων από τα πολυμορφοπύρρηνα, τα ουδετερόφιλα, πολυμορφοπύρρηνα τα ηωσινόφιλα, τα πολυμορφοπύρρηνα, τα βασεόφιλα τα μονοκύτταρα, τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα. Τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα προστατεύουν τον οργανισμό από τους μικροοργανισμούς. Τα λεμφοκύτταρα και τα πλασματοκύτταρα λειτουργούν σε συνδυασμό με το ανοσολογικό σύστημα. Σε έναν ενήλικα υπάρχουν περίπου 7.000 λευκά αιμοσφαίρια ανά κυβικό χιλιοστόμετρο αίματος.

Εκτός από τα παραγόμενα ερυθρά αιμοσφαίρια παράγονται και δύο σειρές από λευκά αιμοσφαίρια η μυελοκυτταρική και η λεμφοκυτταρική σειρά. Τα κοκκιοκύτταρα και τα μονοκύτταρα παράγονται στον ερυθρό μυελό των οστών ενώ τα λεμφοκύτταρα τα πλασματοκύτταρα παράγονται επί το πλείστον σε διάφορα λεμφογενή όργανα δηλαδή στα λεμφογάγγλια στο σπλήνα στο θύμο αδέν, στις αμυγδαλές, στο μυελό των οστών στο έντερο και αλλού. Σε κάποιες καταστάσεις παρατηρείται λευκοπενία ή λευχαιμία. Στην λευκοπενία ο μυελός των οστών δεν παράγει πλέον τα λευκά αιμοσφαίρια με αποτέλεσμα οργανισμός να μην μπορεί να αμυνθεί στους μικροοργανισμούς και σε άλλους παράγοντες που είναι ικανοί να προσβάλουν όλους τους ιστούς. Ενώ αντίθετα η λευχαιμία διακρίνεται σε δύο τύπους στη λεμφογενή και στην μυελογενή και αφορούν την καρκινική παραγωγή κυττάρων (Mescher L., 2015)

1.1.3 ΑΙΜΟΠΕΤΑΛΙΑ

Τα αιμοπετάλια είναι υπεύθυνα για την πήξη του αίματος. Η κύρια λειτουργία τους είναι η παρεμπόδιση μεγάλης απώλειας αίματος και η επούλωση τυχόν τραυμάτων των μικρών αιμοφόρων αγγείων. Η διάρκεια ζωής στην περιφέρεια είναι περίπου 10 μέρες. Η αυξημένη συγκέντρωση αιμοπεταλίων ονομάζεται θρομβοκυττάρωση και είναι είτε συγγενής, είτε αντιδραστική (σε κυτοκίνες), είτε εξαιτίας της μη ρυθμιζόμενης παραγωγής τους. Σ' ένα μικρόλιτρο αίματος υπάρχουν περίπου 200.000-500.000 αιμοπετάλια. Η κύρια λειτουργία τους είναι η παρεμπόδιση της μεγάλης απώλειας αίματος και η επούλωση τυχόν τραυμάτων των μικρών αιμοφόρων αγγείων (Mescher L., 2015)

1.1.4 ΤΟ ΠΛΑΣΜΑ

Το πλάσμα αποτελεί το υγρό στοιχείο του αίματος το οποίο περιέχει κυρίως νερό και διάφορες ουσίες όπως λευκώματα, σάκχαρα, φώσφορο, ασβέστιο, ιχνοστοιχεία, μέταλλα, αντισώματα και άλλα. Κάποιες από τις λειτουργίες του είναι η μεταφορά ύδατος, θρεπτικών ουσιών, αποβολή άχρηστων μεταβολικών στοιχείων, διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας και η πήξη. Ο όρος «πλάσμα» δεν πρέπει να συγχέεται με τον «ορό». Ο ορός του αίματος είναι πλάσμα το οποίο δεν περιέχει παράγοντες πήξεως δηλαδή είναι το αίμα εκτός από τα κύτταρα (ερυθρά, λευκά αιμοσφαίρια) και τους παράγοντες πήξεως. Διαδραματίζει ζωτικό ρόλο σε μια ενδοαγγειακή ωσμωτική δράση που διατηρεί την ισορροπία των ηλεκτρολυτών και προστατεύει το σώμα από λοιμώξεις και άλλες διαταραχές του αίματος. Έχει πυκνότητα περίπου $1025 \text{ kg} / \text{m}^3$ ή $1.025 \text{ g} / \text{ml}$. Τέλος, σε περίπτωση ασθένειας, εφαρμόζεται «πλάσμαφαίρεση», μια διαδικασία που στοχεύει στο φιλτράρισμα του αίματος με την αφαίρεση των ουσιών που υπάρχουν στο πλάσμα και την επιστροφή στο πλάσμα του σώματος χωρίς τις ουσίες που προκαλούν ή δίνουν συνέχεια στη νόσο (Mescher L., 2015)

1.2 ΑΙΜΟΠΟΙΗΣΗ

Τα ώριμα κύτταρα έχουν μικρή διάρκεια ζωής για αυτό θα πρέπει να αντικαθίστανται μέσω της αιμοποίησης. Κατά την εγκυμοσύνη στο πρώιμο έμβρυο τα κύτταρα παράγονται από το μεσόδερμα του λεκιθικού σάκου. Στο δεύτερο τρίμηνο η αιμοποίηση ξεκινά να πραγματοποιείται στο ήπαρ και ελάχιστα στο σπλήνα και κατά το τρίτο τρίμηνο αφού έχει πλέον σχηματιστεί το σκελετικό σύστημα με τις μυελικές κοιλότητες το μεγαλύτερο ποσοστό παράγεται στο μυελό των οστών και αυτό συνεχίζει στην παιδική και ενήλικη ζωή. Η προέλευση και η ωρίμανση από τον μυελό των οστών των ερυθροκυττάρων, κοκκιοκυττάρων, μονοκυττάρων (λευκά αιμοσφαίρια) και αιμοπεταλίων ονομάζεται ερυθροποίηση (Mescher L., 2015)

1.3 ΕΡΥΘΡΟΠΟΙΗΣΗ

Η παραγωγή των RBC εξαρτάται από το σίδηρο. Αποτελεί συνιστώσα της αίμης σε αιμοσφαιρίνη με κάθε μόριο αίμης να περιέχει 1 άτομο FE^{2+} χρήσιμο για την συγκέντρωση οξυγόνου. Η αιμοσφαιρίνη έχει 4 ομάδες αίμης και κάθε ερυθρό περίπου 300 εκατομμύρια μόρια αιμοσφαιρίνης με περισσότερα από 1δισ άτομα σιδήρου. Για την φυσιολογική ερυθροποίηση χρειάζονται 20 – 25mgFE την ημέρα και μεγάλη ποσότητα αυτού προκύπτει από την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Μετά από αιμορραγία ή αιμόλυση ο οργανισμός προσπαθεί να αναπληρώσει τα χαμένα RBC. Για να πραγματοποιηθεί αυτή η λειτουργία θα πρέπει να μειωθούν τα επίπεδα εψιδίνης (Sangkhae & Nemeth, 2017)

1.4 ΟΜΟΙΟΣΤΑΣΙΑ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος είναι ένα από τα κύρια ιχνοστοιχεία του οργανισμού. Η μεγαλύτερη ποσότητα μπορεί να αποβεί τοξική γι' αυτό ο οργανισμός έχει αναπτύξει μηχανισμούς για την διατήρηση των επιπέδων του στις φυσιολογικές τιμές. Ο σίδηρος που προσλαμβάνεται από τα τρόφιμα ως τρισθενής με τη βοήθεια του υδροχλωρικού οξέος το στομάχου μετατρέπεται σε δισθενή προκειμένου να απορροφηθεί. Όταν απορροφηθεί ως δισθενής εισέρχεται από το εντερικό βλεννογόνο στην κυκλοφορία του αίματος όπου ενώνεται με μία πρωτεΐνη την τρανσφερίνη και μέσω αυτής μεταφέρεται είτε στο μυελό των οστών για τη σύνθεση είτε σε διάφορα όργανα για αποθήκευση. Προκειμένου να αποθηκευτεί συνδέεται με μία άλλη πρωτεΐνη την αποφερριτίνη σχηματίζοντας φερριτίνη. Ο σίδηρος αποθηκεύεται κατά το ένα τρίτο στο μυελό των οστών, ένα τρίτο στο ήπαρ και το υπόλοιπο στους μυς, στο σπλήνα και σε άλλα όργανα.

Μετά την γέννηση, εκτός από τον σίδηρο που μπορούμε να προσλάβουμε φαρμακευτικά προσλαμβάνουμε σίδηρο και από τις τροφές. Ο διαιτητικός σίδηρος όπως χαρακτηρίζεται θεωρείται χύμος ή μη σίδηρος. Ο μη-σίδηρος προέρχεται από τα προϊόντα ζωικής και φυτικής προέλευσης με την κυριότητα του να βρίσκεται στα φυτά. Ο μη σίδηρος υπάρχει σε διάφορες μορφές όπως ο διαλυτός σίδηρος, ο σίδηρος χαμηλού μοριακού βάρους, αποθήκευσης (φερριτίνη) και σίδηρος ευρέως φάσματος άλλων πρωτεϊνών. Ένα μεγάλο μέρος του δεν είναι διαχωρισμένο και

μπορεί να επηρεαστεί η βιοδιαθεσιμότητα του. Το χαμηλό Ph του στομάχου και το εγγύς του λεπτού εντέρου βοηθούν στην διατήρηση του σε διαλυτή μορφή κάνοντάς τον απορροφήσιμο. Το κιτρικό και ασκορβικό οξύ συμβάλλουν στην διατήρηση του σε διαλυτή μορφή οπότε και στην καλύτερη απορρόφησή του. Το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου της αίμης στο φαγητό προέρχεται από μυοσφαιρίνη και αιμοσφαιρίνη δηλαδή από το κρέας. Τα εντεροκύτταρα απορροφούν το σίδηρο κυρίως στο λεπτό έντερο αλλά και σε άλλα σημεία όπως στον δωδεκαδάκτυλο και στην νήστιδα. Για να μεταφερθεί ο σίδηρος στην κυκλοφορία του αίματος διαπερνά τις μεμβράνες των εντερικών κυττάρων. Η μη-αίμη διαπερνά την κροσσωτή μεμβράνη μέσω DMT1 (μεταφορέας αίμης). Ο μεταφορέας μεταφέρει δισθενή σίδηρο αλλά οι περισσότερες τροφές περιέχουν τρισθενή σίδηρο οπότε θα πρέπει να αλλάξει μορφή ώστε να απορροφηθεί. Εάν οι ανάγκες του οργανισμού δεν είναι επιτακτικές απορροφάται και δεσμεύεται ως φερριτίνη, εάν χρειαστεί όμως αποδεσμεύεται από την βασική μεμβράνη του εντεροκυττάρου του γνωστού ως εξαγωγέα σιδήρου FPN1 (φερροπορτίνη). Ο σίδηρος αυτός δεσμεύεται με την τρανσφερίνη πλάσματος και χωρίζεται στον οργανισμό. Ο κορεσμός της τρανσφερίνης (TSAT) υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι 3% και κάθε μόριο τρανσφερίνης δεσμεύει 2 άτομα σιδήρου. Σε παθήσεις που συνδέονται με το σίδηρο η συγκέντρωση του NTBI μπορεί να θεωρηθεί επικίνδυνη. Το TSAT < 16% συνδέεται με την ελάττωση της παραγωγής ερυθρών αιμοσφαιρίων από το μυελό των οστών. Η διαφοροποιημένη τρανσφερίνη αναπτύσσει σίδηρο στα κύτταρα δεσμεύοντας το TFR1 στην μεμβράνη του πλάσματος.

Η **φερριτίνη** είναι σημαντική για την ομοιοστασία του σιδήρου καθώς μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν χρειαστεί από τον οργανισμό αποφεύγοντας την δηλητηρίαση που μπορεί να προκαλέσει. Η φερριτίνη αποτελεί ενδοκυτταρική πρωτεΐνη 24 υπομονάδων οι οποίες δημιουργούν ένα σφαιρικό σχήμα με μεγάλο επίκεντρο. Μέσω του πυρήνα επιτρέπεται η είσοδος-έξοδος του σιδήρου με δυνατότητα συγκέντρωσης 4500 ατόμων σιδήρου. Όταν μαζεύονται υψηλές ποσότητες φερριτίνης πλάσματος στο κύτταρο, τα μόρια φερριτίνης ενσωματώνονται και τελικά διασπώνται με τα λυσοσώματα. Από αυτή τη διαδικασία προκύπτει η αιμοσιδηρίνη, η οποία είναι εμφανής στους ασθενείς που έχουν πρόβλημα με το σίδηρο. Όταν οι συγκεντρώσεις σιδήρου είναι ελαττωμένες τα IRPs (ρυθμιστικές πρωτεΐνες σιδήρου) προσδένουν τα mRNA. Η δέσμευση του IRPs στο 5-UTR του

mRNA της φερριτίνης σταματά τη μετάφραση, υποστηρίζοντας την φερριτίνη χωρίς την ανάγκη αποθήκευσης σιδήρου. Τα IRPs συνδέονται με IREs (ανταποκρινόμενα στοιχεία σιδήρου) στο 3UTR του mRNA TFR1 εξασφαλίζοντας την συγκέντρωση στην κυτταρική μεμβράνη.

Όταν είναι αυξημένα τα επίπεδα σιδήρου, τα IRPs δεν αποθηκεύονται με IREs, με αποτέλεσμα να πραγματοποιείται η μετάφραση του mRNA της φερριτίνης και να προκαλέσει το mRNA του TFR1 για συγκέντρωση. Με αυτόν τον τρόπο επιτυγχάνεται η αποθήκευση του σιδήρου (Anderson & Frazer, 2017)

1.4.1 ΣΙΔΗΡΟΣ ΚΑΙ ΕΨΙΔΙΝΗ(hepcidin)

Η απορρόφηση του σιδήρου εξαρτάται από την εψιδίνη. Η εψιδίνη (HAMB ή HEPC) παράγεται στο ήπαρ και ρυθμίζει τις ποσότητες του σιδήρου και της φερριτίνης. Ο σίδηρος συμβάλλει στην σύνθεση του DNA, στην ανοσία, στην ανάπτυξη και στην εξέλιξη. Η περιεκτικότητα σιδήρου είναι 35-55 mgFe/kg. Το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια ως αιμοσφαιρίνη και χρησιμεύει στην μεταφορά του οξυγόνου σε όλους τους ιστούς. Τα ώριμα ερυθρά ζουν περίπου για 120 μέρες και στην συνέχεια φαγοκυτταρώνονται από τα μακροφάγα τα οποία επαναχρησιμοποιούν τον σίδηρο, με αυτόν τον τρόπο δίνεται η μεγαλύτερη ποσότητα του στον οργανισμό για της καθημερινές ανάγκες του (20-25 mg) αλλά και η δυνατότητα δημιουργίας αιμοσφαιρίνης στο μυελό των οστών. Τα ενήλικα άτομα χάνουν 1 με 2mg Fe/ την ημέρα εξαιτίας της απόπτωσης των επιθηλιακών κυττάρων ή κάποιας μικρής απώλειας αίματος. Η διατροφή ρυθμίζει αυτή την απώλεια σιδήρου. Η δεσμευτικότητα του σιδήρου στα 400-1000mg του ήπατος ενός ενήλικα αντιπροσωπεύει ένα σημαντικό σύστημα στο οποίο δραστηριοποιείται σε επιτακτικές ανάγκες του οργανισμού

Όταν υπάρχει χρόνια απώλεια των επιπέδων σιδήρου δημιουργείται ανεπάρκεια και είναι η πιο γνωστή αιτία αναιμίας. Εξαιτίας της μακροχρόνιας έλλειψης τα άτομα παρουσιάζουν αδυναμία, κόπωση, ελαττωμένα φυσικά και γνωστικά επιτεύγματα, επιπλοκές κατά την εγκυμοσύνη, αύξηση της μητρικής και νεογνικής θνησιμότητας, κινητική και ψυχική υστέρηση του παιδιού και βαρύτερες καταστάσεις σε ανθρώπους με συνυπάρχοντα ζητήματα υγείας. Αντίθετα η περίσσεια σιδήρου

καθίσταται τοξική για τα κύτταρα καταφέροντας να εμποδίζει τις δυνατότητες του O_2 δημιουργώντας το οξειδωτικό στρες. Δεν έχει γνωστοποιηθεί κάποιος τρόπος αποσυμφόρησης από τον σίδηρο με φυσικό μηχανισμό του οργανισμού, γι' αυτό και είναι άκρως συνδεδεμένος με την απορρόφηση από τις τροφές. Το εξωκυττάριο και ο σίδηρος του πλάσματος καθορίζονται από την συλλογή σιδήρου από τα κύτταρα του ερυθρού μυελού και η χρήση του σε καταστάσεις ανάγκης από το αποθηκευμένο σίδηρο. Η ποσότητα σιδήρου που θα δοθεί στον οργανισμό εξαρτάται από την φερροπορτίνη (Anderson & Frazer, 2017)

1.4.2 ΕΨΙΔΙΝΗ

Η HEPC είναι το 25-αμινοξύ πεπτίδιο και παράγεται κυρίως από τα ηπατικά κύτταρα. Η λειτουργία είναι να αναστείλει την μεταφορά του σιδήρου στον οργανισμό ανάλογα με την έκκριση της φερροπορτίνης. Παράγεται ταχύτατα περίπου 10mg την μέρα και αποβάλλεται εξίσου γρήγορα από τους νεφρούς με χρόνο ημιζωής λίγων λεπτών. Η αλλαγή της ποσότητας εψιδίνης επηρεάζει την ποσότητα σιδήρου στο πλάσμα. Η αδυναμία έκκρισης της ορμόνης οδηγεί στις γνωστές παθήσεις του σιδήρου. Η ανεπάρκεια προκαλεί την αιμοχρωμάτωση και την β-θαλασσαιμία. (Sangkhae & Nemeth, 2017)

1.4.3 ΦΑΓΟΚΥΤΤΑΡΩΣΗ

Η φαγοκυττάρωση αρχίζει όταν πρωτεΐνες ή μεγάλα μόρια πολυσακχαριτών που βρίσκονται στην επιφάνεια ενός μικροοργανισμού το οποίο θα φαγοκυτταρωθεί συνδέεται με υποδοχείς στην επιφάνεια του φαγοκυττάρων κατά κύριο λόγο τα μακροφάγα των ιστών και ορισμένα λευκοκύτταρα έχουν τη δυνατότητα να επιτελέσουν αυτή τη διαδικασία.

Οι υποδοχείς της κυτταρικής μεμβράνης προσκολλώνται επάνω στο σωματίδιο με αποτέλεσμα τα άκρα της μεμβράνης να αναπτύσσονται και να προβάλλουν προς τα έξω καλύπτοντας όλο το σωματίδιο. Ινίδια ακτίνης και άλλα συστατικά ινίδια βοηθούν στο να μεταφερθεί το σωματίδιο στο κέντρο του κυττάρου και με τις συστατικές πρωτεΐνες αποκόπτουν τα φαγοκυτταρικό κυστίδιο και τα εγκαταλείπουν στο εσωτερικό του κυττάρου.

1.5 ΤΟΞΙΚΟΤΗΤΑ ΣΙΔΗΡΟΥ

Ο σίδηρος είναι ένα τοξικό ιόν γιατί μπορεί να ανταλλάξει ηλεκτρόνια. Ο σίδηρος μπορεί να βοηθήσει στο σχηματισμό ελεύθερων ριζών από τα αντιδραστικά είδη του οξυγόνου μέσω της αντίδρασης Fenton, που είναι η ελάττωση του H_2O_2 από τα ηλεκτρόνια και φτιάχνει τις ρίζες υδροξυλίου με αποτέλεσμα την κυτταρική βλάβη. Το μεγαλύτερο μέρος του σιδήρου επικοινωνεί με άλλα μόρια για την αποθήκευση ή την μεταφορά του. Παρά την μεγάλη έκταση συμπλεγμάτων με την οποία μπορεί να επικοινωνήσει ο σίδηρος στον οργανισμό, οι τιμές του έχουν τη δυνατότητα να υπερβούν το σύνολο των διαθέσιμων μορίων τρανσφερίνης. Δηλαδή, η τοξικότητά του εμφανίζεται συνήθως σε περιπτώσεις περίσσειας σιδήρου που μπορεί να οφείλεται σε γενετικούς παράγοντες ή αποκτηθείς μετά από συνεχόμενες μεταγγίσεις.

1.5.1. Οξειδωτικό stress

Μερικά προϊόντα αποτελούν είδη του μεταβολισμού. Ο ανθρώπινος οργανισμός φέρει φυσικούς μηχανισμούς αποτοξίνωσης που έχουν ως σκοπό την ρύθμιση των τοξικών και την αποκατάσταση πιθανών βλαβών. Αν οι ρίζες δεν καταστραφούν μπορούν να προσβάλλουν τις πρωτεΐνες, τα λιπίδια, τα νουκλεικά οξέα και άλλα στοιχεία των κυττάρων, αποτελώντας το υπόβαθρο πολλών χρόνιων νοσημάτων. Επίσης, τα οξειδωμένα στοιχεία μπορούν να βοηθήσουν στο σχηματισμό επιπλέον βλαβών και να προκαλέσουν δυσχερείς οξειδωτικές αλλαγές. Ο ασταθής σίδηρος είναι βασικός παράγοντας αυτής της ζημίας. Η υπεροξειδική ρίζα (O_2^-) είναι η αρχική ουσία που αναπτύσσεται κατά την διαδικασία και είναι η οδός για την παραγωγή νέων ριζών όπως η H_2O_2 και η ρίζα υδροξυλίου (OH^-) μια από τις πιο ισχυρές βλαπτικές ρίζες των κυτταρικών ουσιών.

1.5.2. Οξειδωτικό stress και υπερφόρτωση σιδήρου

Ο ανθρώπινος οργανισμός διαθέτει μηχανισμό ρύθμισης απορροφήσιμου σιδήρου σύμφωνα με τις καθημερινές ανάγκες ώστε να αποφύγει τυχόν τοξικότητα. Παρόλο που υφίστανται αυτοί οι μηχανισμοί η υπερφόρτωση μπορεί να πραγματοποιηθεί. Παραδείγματος χάρη η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου μπορεί να δημιουργήσει βλάβη στα εντεροκύτταρα, με αποτέλεσμα την υψηλή απορρόφηση του σιδήρου στον οργανισμό. Οι συνεχόμενες μεταγγίσεις αίματος και κάποιες γενετικές

διαταραχές μπορούν να επιφέρουν υπερφόρτωση σιδήρου. Η κληρονομική αιμοχρωμάτωση που προκαλείται από παραλλαγές στα γονίδια που κωδικοποιούν την αιμοζουβελίνη και την επιδίνη συνδέεται με την υψηλή απορρόφηση σιδήρου και την τοξικότητα που έχει σχέση με το σίδηρο, ειδικά την νεανική αιμοχρωμάτωση. Γενικά τα βλαβερά αποτελέσματα της υπερφόρτωσης σιδήρου παρουσιάζονται όταν τα συμπλέγματα στα οποία έχει συνδεθεί ο σίδηρος γίνονται κορεσμένα. Δηλαδή ο περιττός σίδηρος στο αίμα ξεκινά να συσσωρεύεται στο ιστούς όταν οι πρωτεΐνες τρανσφερίνης είναι κορεσμένες. Υψηλές ποσότητες ασταθούς σιδήρου στο αίμα μπορούν να καταστούν τοξικές για το ήπαρ, το πάγκρεας, την καρδιά και άλλα όργανα. Επομένως, η χηλίωση του σιδήρου θεωρείται βασική για την αντιμετώπιση των πασχόντων από υπερφόρτωση και η επαναφορά στις φυσιολογικές τιμές μπορεί να ομαλοποιήσει τις επιπλοκές (Imam et al, 2017)

1.6 ΑΙΜΟΣΙΔΗΡΩΣΗ ΚΑΙ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ

Η αιμοσιδήρωση και η αιμοχρωμάτωση χαρακτηρίζονται από υπερφόρτωση σιδήρου στους ιστούς. Η αιμοσιδήρωση αφορά την εναπόθεση σιδήρου στους ιστούς εν αντιθέσει με την αιμοχρωμάτωση η οποία αναφέρεται σε μία πιο επιβλαβή κατάσταση μυστική βλάβη. Η μεγαλύτερη ποσότητα σιδήρου μπορεί να προέρχεται από μετάγγιση αίματος ενώ η υψηλή απορροφησιμότητα ανιχνεύεται σε γενετικές διαταραχές, υπερβολική διατροφική πρόσληψη ή μεγάλες ανάγκες εξαιτίας της καταστροφής των ερυθρών σε αιμολυτικές αναιμίες. Ο περίσσειος σίδηρος προσδένεται με τη φερριτίνη και παράγει την αιμοσιδηρίνη. Η αιμοσιδηρίνη είναι μία καφεοειδή χρωστική που συλλέγεται στα ηπατικά κύτταρα και στα μακροφάγα.

Η αιμοχρωμάτωση οφείλεται στην γενετική ρύθμιση απορρόφησης του σιδήρου ενώ το ήπαρ και τα νησίδια langerhans προσβάλλονται με περισσότερη συχνότητα προκαλώντας κίρρωση και σακχαρώδη διαβήτη αντίστοιχα. Η αφαιμάαξη ελαττώνει τις αποθήκες σιδήρου καθυστερώντας την εξέλιξη της πάθησης.

Η καφεοειδής ατροφία είναι η χαρακτηριστική χρώση στην καρδιά και στο ήπαρ που αναπτύσσεται συνήθως μετά το πέρας της ηλικίας ως αποτέλεσμα της περισυλλογής της χρωστικής λιποφουσκίνης καρδιακές μυϊκές ίνες και στα ηπατοκύτταρα. Είναι κατάλοιπο της φαγοκυττάρωσης από τα λυσοσώματα και περιέχει υδατάνθρακες,

λιπίδια και πρωτεΐνη και επιδεικνύει είτε το γήρας είτε την εκτεταμένη κυτταρική βλάβη.

Η αιμοσιδήρωση είναι επίσης μία μονογονιδιακή ασθένεια η οποία επηρεάζει την αποθήκευση σιδήρου. Τα εντεροκύτταρα απορροφούν υψηλότερες ποσότητες σιδήρου από το φυσιολογικό οι οποίες συσσωρεύονται σε ήπαρ, καρδιά και άλλους ιστούς. Σταδιακά τα όργανα που προσβάλλονται και το ήπαρ αποκτά ουλώδη ιστό προμηνύοντας την ανάπτυξη καρκινώματος, ενώ η καρδιά γίνεται άκαμπτη και δεν μπορεί να εκτελέσει το έργο της ως αντλία. Η θεραπεία είναι η φλεβοτομή και η χηλίωση μειώνοντας το φορτίο σιδήρου στον οργανισμό. Οι ασθενείς δεν γνωρίζουν την κατάστασή τους και εμφανίζουν συμπτώματα αφού έχει πλέον εμφανιστεί η βλάβη των οργάνων και δεν υπάρχει αποτρεπτική θεραπεία (Sherwood, 2016)

2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΙΜΑΤΟΣ

Οι διαταραχές του αίματος μπορούν να επηρεάσουν οποιοδήποτε από τα τρία κύρια συστατικά του αίματος:

- Τα ερυθρά αιμοσφαίρια, τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο στους ιστούς του σώματος
- Τα λευκά αιμοσφαίρια, τα οποία καταπολεμούν τις λοιμώξεις
- Τα αιμοπετάλια, τα οποία βοηθούν το αίμα να πήξει

2.1 Διαταραχές ερυθρών αιμοσφαιρίων

Οι ερυθροκυτταρικές διαταραχές επηρεάζουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια του σώματος. Υπάρχει μια ποικιλία αυτών των διαταραχών, οι οποίες μπορούν να επηρεάσουν τόσο τα παιδιά όσο και τους ενήλικες (Kuhn et al., 2017).

Αναιμίες: Η αναιμία είναι ένας τύπος διαταραχής των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Η αναιμία ορίζεται ως η μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή της ποσότητας της αιμοσφαιρίνης στο αίμα. Συνήθως προκαλείται από την έλλειψη του σιδήρου στο αίμα. Το ανθρώπινο σώμα χρειάζεται σίδηρο για να παράγει την πρωτεϊνική αιμοσφαιρίνη, η οποία βοηθά τα ερυθροκύτταρα (RBCs) να μεταφέρουν οξυγόνο από τους πνεύμονες στο υπόλοιπο σώμα. Υπάρχουν διάφοροι τύποι αναιμίας (Kuhn et al., 2017):

Σιδηροπενική αναιμία: Η σιδηροπενική αναιμία ή η αναιμία ανεπάρκειας σιδήρου προκαλείται είτε από απώλεια αίματος είτε ανεπαρκούς λήψης τροφής είτε κακής απορρόφησης του σιδήρου από την τροφή. Πηγές απώλειας αίματος μπορεί να περιλαμβάνουν: βαριές περιόδους, τοκετό, ινομυώματα μήτρας, έλκη στομάχου, καρκίνο του κόλον και αιμορραγία του ουροποιητικού συστήματος. Η κακή απορρόφηση του σιδήρου από τα τρόφιμα μπορεί να συμβεί ως αποτέλεσμα μιας εντερικής διαταραχής όπως η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου ή η κοιλιοκάκη ή μια χειρουργική επέμβαση όπως η γαστρική παράκαμψη (Rodgers & Young, 2019). Η θεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει διαιτητικές αλλαγές και αντιμετώπιση υποκείμενων αιτίων, όπως για παράδειγμα ιατρική θεραπεία παρασίτων ή χειρουργική επέμβαση για έλκη. Μπορούν να συνιστώνται συμπληρώματα σιδήρου και βιταμίνης C. Οι σοβαρές περιπτώσεις

μπορεί να αντιμετωπίζονται με μεταγγίσεις αίματος ή ενέσεις σιδήρου (Rodgers & Young, 2019).

Κακοήθης αναιμία: Η κακοήθης αναιμία είναι μια αυτοάνοση κατάσταση στην οποία το σώμα δεν είναι σε θέση να απορροφήσει επαρκείς ποσότητες βιταμίνης B12. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα έναν χαμηλό αριθμό RBCs. Μπορεί να εμφανιστεί μετά χειρουργική αφαίρεση μέρους του στομάχου ή από μια κληρονομική διαταραχή (Rodgers and Young, 2019). Άλλες αιτίες της χαμηλής βιταμίνης B12 είναι η ανεπαρκής της λήψη από τη διατροφή, η κοιλιοκάκη ή η λοίμωξη. Η έλλειψη βιταμίνης B12 μπορεί να αποφευχθεί με μια ισορροπημένη διατροφή ή με συμπληρώματα. Μπορεί επίσης να αντιμετωπιστεί είτε με ενέσεις είτε με χάπια βιταμίνης B12. Συχνά, η θεραπεία είναι δια βίου (Rodgers & Young, 2019).

Απλαστική αναιμία: Η απλαστική αναιμία είναι μια σπάνια αυτοάνοση αλλά σοβαρή κατάσταση στην οποία ο μυελός των οστών αποτυγχάνει να παράγει κύτταρα αίματος σε επαρκείς αριθμούς. Τα κύτταρα του αίματος παράγονται στον μυελό των οστών από τα βλαστοκύτταρα που διαμένουν εκεί. Η απλαστική αναιμία προκαλεί ανεπάρκεια όλων των τύπων αιμοκυττάρων: ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια και αιμοπετάλια (Bunn & Aster, 2017).

Αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία: Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία αναγκάζει το ανοσοποιητικό σύστημα να καταστρέψει τα ερυθροκύτταρα ταχύτερα από την ταχύτητα που μπορεί ο οργανισμός να τα αντικαταστήσει. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα να υπάρχει πολύ χαμηλός αριθμός RBCs στο άτομο (Bunn & Aster, 2017).

Δρεπανοκυτταρική αναιμία: Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ένας τύπος αναιμίας που αντλεί το όνομά του από το ασυνήθιστο δρεπανοειδές σχήμα των επηρεαζόμενων ερυθρών αιμοσφαιρίων. Λόγω γενετικής μετάλλαξης τα ερυθρά αιμοσφαίρια των ατόμων με δρεπανοκυτταρική αναιμία περιέχουν μη φυσιολογικά μόρια αιμοσφαιρίνης τα οποία αφήνουν τα κύτταρα άκαμπτα. Τα δρεπανοκυτταρικά ερυθρά αιμοσφαίρια δεν μπορούν να μεταφέρουν τόσο πολύ οξυγόνο στους ιστούς όσο μπορούν τα φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια. Μπορεί επίσης να κολλήσουν στα αιμοφόρα αγγεία (λόγω της έλλειψης πλαστικότητας), εμποδίζοντας τη ροή αίματος στα όργανα (Bunn & Aster, 2017).

Θαλασσαιμία: Η θαλασσαιμία είναι μια ομάδα κληρονομικών διαταραχών του αίματος. Αυτές οι διαταραχές προκαλούνται από γενετικές μεταλλάξεις που εμποδίζουν την κανονική παραγωγή αιμοσφαιρίνης. Όταν τα ερυθροκύτταρα δεν έχουν αρκετή αιμοσφαιρίνη, το οξυγόνο δεν φτάνει σε όλα τα μέρη του σώματος. Τα όργανα τότε δεν λειτουργούν σωστά. Αυτές οι διαταραχές μπορούν να έχουν ως αποτέλεσμα οστικές παραμορφώσεις, διευρυμένη σπλήν, καρδιακά προβλήματα, αναπτυξιακές καθυστερήσεις στα παιδιά (Rodgers & Young, 2019):

Πολυκυτταραιμία: Η πολυκυτταραιμία είναι ένας καρκίνος του αίματος που προκαλείται από μια γονιδιακή μετάλλαξη. Στην περίπτωση αυτή ο μυελός των οστών παράγει πάρα πολλά ερυθρά αιμοσφαίρια. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το αίμα να γίνεται πιο πυκνό, να ρέει πιο αργά, θέτοντας σας σε κίνδυνο για θρόμβους αίματος που μπορεί να προκαλέσουν καρδιακές προσβολές ή εγκεφαλικά επεισόδια. Δεν υπάρχει γνωστή θεραπεία. Η θεραπεία περιλαμβάνει φλεβοτομή ή απομάκρυνση αίματος από τις φλέβες και φαρμακευτική αγωγή (Rodgers & Young, 2019).

2.2 Διαταραχές λευκών αιμοσφαιρίων

Τα λευκά αιμοσφαίρια (λευκοκύτταρα) βοηθούν στην υπεράσπιση του οργανισμού από τη μόλυνση και τις ξένες ουσίες. Οι διαταραχές των λευκών αιμοσφαιρίων μπορούν να επηρεάσουν την ανοσολογική απάντηση του οργανισμού και την ικανότητά του να καταπολεμήσει τις λοιμώξεις. Οι διαταραχές αυτές μπορούν να επηρεάσουν τόσο τους ενήλικες όσο και τα παιδιά.

Λέμφωμα: Το λέμφωμα είναι ένας καρκίνος του αίματος που εμφανίζεται στο λεμφικό σύστημα του σώματος. Τα λευκά αιμοσφαίρια αλλάζουν και ξεφεύγουν από τον έλεγχο. Το λέμφωμα Hodgkin και το μη Hodgkin λέμφωμα είναι οι δύο κύριοι τύποι λεμφώματος.

Λευχαιμία: Η λευχαιμία είναι ο καρκίνος του αίματος στον οποίο τα κακοήθη λευκά αιμοσφαίρια πολλαπλασιάζονται στο μυελό των οστών του σώματος. Η λευχαιμία μπορεί να είναι είτε οξεία είτε χρόνια. Η χρόνια λευχαιμία προχωρεί πιο αργά.

Το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο: Το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο είναι μια κατάσταση που επηρεάζει τα λευκά αιμοσφαίρια στο μυελό των οστών. Το σώμα παράγει πάρα πολλά ανώριμα κύτταρα που ονομάζονται βλαστικά. Οι ποσότητες πολλαπλασιάζονται και εξαντλούνται τα ώριμα και υγιή κύτταρα. Το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο μπορεί να προχωρήσει αργά ή αρκετά γρήγορα. Μερικές φορές οδηγεί σε λευχαιμία. (Rodgers & Young, 2019).

2.3 Διαταραχές των αιμοπεταλίων

Τα αιμοπετάλια είναι τα πρώτα κύτταρα που ανταποκρίνονται σε περίπτωση λύσης του δέρματος ή άλλο τραυματισμό. Συγκεντρώνονται στο σημείο του τραυματισμού δημιουργώντας ένα προσωρινό πήγμα για να σταματήσει η απώλεια αίματος. Εάν υπάρχει διαταραχή αιμοπεταλίων, τότε υπάρχει μία από τις τρεις δυσλειτουργίες (Kuhn et al., 2017):

Έλλειψη αιμοπεταλίων: Η έλλειψη αιμοπεταλίων είναι αρκετά επικίνδυνη καθώς ένας μικρός τραυματισμός μπορεί να προκαλέσει σοβαρή απώλεια αίματος (Kuhn et al., 2017).

Αύξηση αιμοπεταλίων: Στην περίπτωση της αύξησης των αιμοπεταλίων μπορεί να σχηματιστούν θρόμβοι και να εμποδίσουν μια μεγάλη αρτηρία, προκαλώντας εγκεφαλικό επεισόδιο ή καρδιακή προσβολή (Kuhn et al., 2017).

Τα αιμοπετάλια δεν «πήζουν» σωστά: Μερικές φορές τα παραμορφωμένα αιμοπετάλια δεν μπορούν να κολλήσουν σε άλλα αιμοσφαίρια ή στα τοιχώματα των αιμοφόρων αγγείων και έτσι δεν μπορούν να πήξουν σωστά. Αυτό μπορεί επίσης να οδηγήσει σε επικίνδυνη απώλεια αίματος (Kuhn et al., 2017).

3. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗΣ

Ο σίδηρος είναι σημαντικός για πολλές λειτουργίες του ανθρώπινου οργανισμού. Όλα τα κύτταρα παίρνουν σίδηρο μέσω των πρωτεϊνών FeS. Οι πρωτεΐνες FeS είναι υπεύθυνες για τις αντιδράσεις μείωσης και αύξησης του σιδήρου σε διάφορα συστήματα. Τα ερυθρά αιμοσφαίρια με τη βοήθεια του σιδήρου αποθηκεύουν οξυγόνου στην αιμοσφαιρίνη και το μεταφέρουν σε όλο το σώμα. Οι ικανοποιητικές ποσότητες σιδήρου προέρχονται από τα μακροφάγα τα οποία το δεσμεύουν κατά την κυτταρική απόπτωση των ερυθρών ή κατά την καταστροφή τους, περίπου 25 mg σιδήρου την ημέρα. Σε περίπτωση απώλειας όπως η αιμορραγία παραλαμβάνετε σίδηρος από τα γεύματα περίπου 1 έως 2mg την ημέρα. Η απορρόφηση εξαρτάται από τον δωδεκαδάκτυλο. Όταν είναι υψηλότερο από αυτό που χρειάζεται για τις καθημερινές ανάγκες ο υπολειπόμενος σίδηρος συλλέγεται σε παρεγχυματικά όργανα όπως το ήπαρ, η καρδιά και το πάγκρεας. Η υπερβολική ποσότητα μπορεί να προκαλέσει καταστροφική βλάβη στα όργανα και να αναδειχθεί η κληρονομική αιμοχρωμάτωση (Hollerer et al., 2017). Τα αυξημένα επίπεδα μπορεί να οφείλονται σε πιθανές μεταγίσεις όπως στα άτομα με μεσογειακή αναιμία και σε ανεπαρκή ποσότητα hepcidin που έχει την ιδιότητα να μειώνει τον σίδηρο (Brissot et al., 2018).

Παθοφυσιολογία αιμοχρωμάτωσης: Οι γενετικές διαταραχές υπερφόρτωσης σιδήρου όπως η αιμοχρωμάτωση οφείλονται στην έξοδο του σιδήρου από την κυτταρική μεμβράνη αλλά και στην υπερβολική παραγωγή του. Αυτό συμβαίνει είτε εξαιτίας της έλλειψης της ορμόνης εσιδίνης είτε στην πλήρη εξαφάνιση της φερροπορτίνης στην εσιδίνη. Αυτό υποδεικνύει την κλασική μορφή της αιμοχρωμάτωσης με αυξημένες τιμές κορεσμού τρανσφερίνης και περίσσειας σιδήρου στα παρεγχυματικά όργανα. Στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση το βασικότερο πρόβλημα του γονιδίου είναι η μετατροπή της ιδιότητας της πρωτεΐνης HFE, που είναι η ρύθμιση της hepcidin της ρυθμιστικής ορμόνης του σιδήρου. Αρχικά τα ηπατικά κύτταρα διοχετεύουν hepcidin η οποία ελαττώνει την απορρόφηση του σιδήρου στο έντερο και την έκκριση από τα μακροφάγα με αποτέλεσμα τις φυσιολογικές τιμές σιδήρου. Όταν το HFE εμφανίσει μετατροπή στη θέση του αμινοξέος 282 στο παράγωγο C282Y το οποίο ελαττώνει τα επίπεδα της hepcidin, έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση των τιμών σιδήρου και στη συνέχεια την απορρύθμιση του. Η περίσσεια σιδήρου αποθηκεύεται επί το πλείστον στα παρεγχυματικά όργανα στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση εν αντιθέσει με την αιμοχρωμάτωση που προσκολλάται στα

ενδοθηλιακά κύτταρα. Η υπολειπόμενη ποσότητα αποθηκεύεται ως αιμοσιδηρίνη η οποία προκαλεί τον κυτταρικό θάνατο των οργάνων και αλλαγή τους με ινώδη ιστό προκαλώντας ανεπάρκεια ή πλήρη καταστροφή του οργάνου (Porter & Rawla, 2019). Η σύνθεση της εψιδίνης (hepcidin) επιτελείται από πολλά στάδια που περιλαμβάνουν και διάφορα γονίδια και πρωτεΐνες. Η έλλειψη της μπορεί να θεωρηθεί δευτερεύουσας σημασίας όταν αφορά την παραλλαγή των γονιδίων HFE ή TFR2 που είναι η αιμοχρωμάτωση των ενηλίκων ή για την νεανική αιμοχρωμάτωση των γονιδίων HJV ή HAMP. Η εψιδίνη καταλήγει σε μια κοινή διαδρομή παθοφυσιολογίας και φαινοτύπου του οποίου η βαρύτητα εξαρτάται από την βλάβη του γονιδίου αλλά και από γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Η έλλειψη της ευθύνεται για την υπερβολική έκκριση της φερροπορτίνης στην κυτταρική επιφάνεια με αποτέλεσμα τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου ειδικά από τα μακροφάγα και τα εντεροκύτταρα, το αυξημένο σίδηρο πλάσματος, κορεσμού τρανσφερίνης και την εμφάνιση δεσμευμένου σιδήρου μη μεταγωγικής τρανσφερίνης (NTBI). Η μη-μεταγωγική τρανσφερίνη απορροφάτε έντονα από τις ηπατικές δοκίδες, τα παγκρεατικά, ενδοκρινικά και καρδιακά κύτταρα προκαλώντας την υπερφόρτωση σιδήρου στα ζωτικά όργανα (Powell et al., 2016). Η πρωτεΐνη HFE υποδοχέας-2 τρανσφερίνης (TFR2) και η αιμοζουβελίνη (HJV) σχηματίζουν ένα σύμπλεγμα ανίχνευσης σιδήρου που ευθύνεται για τον έλεγχο της εντερικής απορρόφησης του σιδήρου. Κατά κύριο λόγο η HFE συνδέεται με την τρανσφερίνη 1 (TFR1) στα ηπατοκύτταρα. Κατά την ένωση της τρανσφερίνης που είναι πλούσια σε σίδηρο, το σύμπλεγμα απομονώνεται και η HFE αλληλοεπιδρά στην TFR2 και HJV. Με αυτόν τον τρόπο ενεργοποιούνται οι πρωτεΐνες SMAD οι οποίες αυξάνουν την ποσότητα της εψιδίνης. Η σιδηροπεντίνη (FPN) που είναι ο μοναδικός μεταφορέας σιδήρου σε εντερικά κύτταρα και μακροφάγα, επιτυγχάνει την μείωση των τιμών σιδήρου στον ορό. Οι διαφοροποιήσεις του ferroportin ευθύνονται για την αιμοχρωμάτωση τύπου 4A και 4B. Οι διαφοροποιήσεις του προκαλούν ανικανότητα της παραγόμενης πρωτεΐνης να μεταφέρει σίδηρο από το κύτταρο με αποτέλεσμα την υπερφόρτωση σιδήρου στο ενδοθηλιακό σύστημα και επομένως στα ηπατικά κύτταρα kupffer (τύπος 4A). Οι παραλλαγές που έχουν ως αποτέλεσμα την υψηλή έκκριση ferroportin εξαιτίας της χαμηλής συνδεσιμότητας με την εψιδίνη είναι πανομοιότυπες με την αιμοχρωμάτωση τύπου 1 (τύπου 4B). Η υπερφόρτωση του σιδήρου στην τύπου 1 και 4B γίνεται με αργούς ρυθμούς. Η αιμοχρωμάτωση τύπου 2 εμφανίζεται κυρίως στην παιδική ηλικία και λίγο μετά την

εφηβεία , ενώ η τύπου 3 μεταβάλλεται από την νεαρή ηλικία μέχρι και την μέση ηλικία όπου εμφανίζονται και τα πρώτα συμπτώματα (Oppl & Zwerina, 2015)

<u>ΠΙΝΑΚΑΣ 1: ΤΥΠΟΙ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗΣ</u>

<u>Κατανομή αιμοχρωμάτωσης</u>

Τύπος 1: HFE- αιμοχρωμάτωση (σχετιζόμενη με HFE)
--

Τύπος 1a: Ομοζυγοποίηση Cys282Tyr.

Τύπος 1b: ένωση Cys282Tyr / His63Asp ετεροζυγωτικό. Αυτό συνήθως συμβαίνει μόνο όταν υπάρχουν συσχετισμοί.
--

Τύπος 1c: άλλοι γονότυποι HFE -π.χ., Ser65Cys, κλπ. Αυτές οι μεταλλάξεις δεν επηρεάζουν ουσιαστικά τον φαινότυπο.

Τύπος 2: Αιμοχρωμάτωση (μη σχετιζόμενη με HFE)
--

Τύπος 2a: νεανική αιμοχρωμάτωση (μεταλλάξεις αιμοζουβελίνης).

Τύπος 2b: νεανική αιμοχρωμάτωση (μεταλλάξεις της hepcidin).

Τύπος 3: Μεταλλαγμένος υποδοχέας τρανσφερίνης 2
--

Τύπος 4: Μεταλλαγμένο γονίδιο σιδηροπεντίνης 1, SLC11A3
--

3.1 ΔΕΥΤΕΡΟΓΕΝΗΣ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ

Η πιο συχνή αιτία αιμοχρωμάτωσης είναι μια κληρονομική γενετική μετάλλαξη γονιδίου. Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται ως πρωτογενής αιμοχρωμάτωση. Υφίσταται όμως και δευτεροπαθής αιμοχρωμάτωση. Τα αίτια δευτεροπαθούς αιμοχρωμάτωσης αφορούν την ερυθροποιητική αιμοχρωμάτωση, εξαιτίας της απορρόφησης περιττού σιδήρου επειδή ο ασθενής παράγει υπερβολικές ποσότητες ερυθρών αιμοσφαιρίων. Αυτό εκδηλώνεται ως αποτέλεσμα μιας άλλης πάθησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων η οποία τα εξαναγκάζει να είναι πιο διατηρητά και επομένως να ζουν λιγότερο. Όταν τα κύτταρα καταστρέφονται, ο σίδηρος από αυτά προσκολλάται στους ιστούς του σώματος. Το ίδιο ισχύει και για τους πάσχοντες που κάνουν χρόνιες μεταγγίσεις ερυθρών αιμοσφαιρίων. Επίσης λιγότερο συχνές καταστάσεις όπως η πορφυρία cutanea tarda μπορούν να προκαλέσουν υπερφόρτωση σιδήρου. Η ερυθροποιητική αιμοχρωμάτωση μπορεί να εκδηλωθεί και σε άτομα με θαλασσαιμία ή σφαιροκυτταραιμία. Επίσης η υπερβολική κατανάλωση σκευασμάτων σιδήρου και βιταμινών μπορεί να προκαλέσει αιμοχρωμάτωση (Porter & Rawla, 2019)

ΚΕΦΑΛΑΙΟ II

ΠΑΘΟΛΟΓΙΑ ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗΣ

2.1 ΑΙΜΟΧΡΩΜΑΤΩΣΗ

Αιμοχρωμάτωση ονομάζεται η υπερβολική συσσώρευση σιδήρου που οφείλεται σε γενετική μετάλλαξη γονιδίου, με αποτέλεσμα την ανεπαρκή ποσότητα της ορμόνης hepcidin (Powell et al., 2016). Η hepcidin ρυθμίζει το σίδηρο ρίχνοντας τα επίπεδα του (Brissot et al., 2018). Η αιμοχρωμάτωση ή HC επιβαρύνει την ποιότητα και το χρόνο επιβίωσης. Για τους περισσότερους τύπους HC (1,2,3 και 4B HC) τα υπερβολικά επίπεδα σιδήρου αφορούν την ανεπαρκή έκκριση της hepcidin η οποία προκαλεί αυξημένο σίδηρο στον όρο και εκδήλωση δεσμευμένου σιδήρου μη-τρανσφερρίνης (Brissot et al., 2017)

Αιτιολογία: Η πάθηση οφείλεται στην υπερφόρτωση σιδήρου στο ήπαρ προκαλώντας δυσλειτουργία στο επικείμενο αλλά και σε άλλα όργανα (Χαράτση-Γιωτάκη, 2014). Παράγοντες που προκαλούν υπερβολική απορρόφηση σιδήρου είναι η κατανάλωση σιδήρου από το στόμα είτε φαρμακευτικά είτε μέσω διατροφής, η υψηλή απορρόφηση σιδήρου υπό φυσιολογικές συνθήκες και τα υψηλά επίπεδα παραγωγής ή μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων (Porter & Rawla, 2019). Η **κληρονομική αιμοχρωμάτωση** βασίζεται στην μετάλλαξη του C282Y γονιδίου της HFE. Το γονίδιο δεν επιτρέπει στο πεπτιδίο hepcidin το οποίο εκκρίνεται από το ήπαρ στο πλάσμα να ρυθμίσει την διανομή του σιδήρου. Οι ομοζυγώτες ενέχουν τον κίνδυνο συλλογής του σιδήρου σε ήπαρ, καρδιά και πάγκρεας εξαιτίας της ελλειμματικής ικανότητας του πεπτιδίου με αποτέλεσμα την αυξημένη τρανσφερίνη στο αίμα (Loreal et al., 2018).

Κλινική εικόνα: Τα άτομα με αιμοχρωμάτωση εντοπίζονται στα αρχικά στάδια της νόσου. Οι ενδείξεις εμφανίζονται τον κλινικό έλεγχο με κύρια συμπτωματολογία την κόουραση και τους πόνους των αρθρώσεων. Η πιο συχνή εκδήλωση είναι η υποτονικότητα. Τα αρχικά συμπτώματα εμφανίζονται συνήθως στην μέση ηλικία. Στις καθυστερημένες κλινικές εκδηλώσεις ανήκουν ο σακχαρώδης διαβήτης, η ατροφία των όρχεων, η χρόνια ηπατική νόσο, η μελανοδερμία και η ενδοκρινική δυσλειτουργία εξαιτίας της πρόσφυσης του σιδήρου στα παρεγχυματικά όργανα (Powell et al., 2016)

Διάγνωση: Μέχρι την μέση ηλικία συνήθως η νόσος δεν έχει διαγνωσθεί. Η διάγνωση στηρίζεται στην παρακολούθηση του ασθενή για την κατανάλωση αλκοόλ, υπερβολικής ποσότητας βιταμίνης C και σιδήρου (Powell et al., 2016). Οι απεικονιστικές τεχνικές και οι εργαστηριακές εξετάσεις δίνουν τη διάγνωση (Brissot et al., 2017). Στις εργαστηριακές εξετάσεις αίματος ανευρίσκονται υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων ή φερριτίνης ορού. Τα υψηλά επίπεδα τρανσαμινάσεων προμηνύουν τα υπερβολικά επίπεδα σιδήρου (φερριτίνης πλάσματος και κορεσμός τρανσφερίνης) πριν την συμπτωματολογία της αιμοχρωμάτωσης (Hollerer et al., 2017). Η φερριτίνη δεν αποτελεί αξιόπιστο δείκτη διάγνωσης γιατί μπορεί να βρίσκεται στο αρχικό επίπεδο της νόσου σε φυσιολογικά επίπεδα. Ο συνεχιζόμενος κορεσμός τρανσφερίνης σε ποσοστό πάνω του 45% σε περίοδο ελλιπής σίτισης αποτελεί ένδειξη αιμοχρωμάτωσης ομοζυώτη. Η νόσος θα πρέπει να παρακολουθείται συστηματικά (Powell et al., 2016). Όταν τα επίπεδα είναι πάνω από 1.000 μg/L εκτελείται βιοψία στο ήπαρ για να αναδειχθεί η βλάβη. Μαγνητική τομογραφία πραγματοποιείται για την ποσοτικοποίηση της βλάβης του ήπατος (Hollerer et al., 2017).

Διαφορική διάγνωση: Για να επιτευχθεί η διαφορική διάγνωση θα πρέπει να αποκλειστούν οι παθήσεις που έχουν ως κοινό τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης όπως το μεταβολικό σύνδρομο. Αν η φερριτίνη συνεχίζει να αυξάνεται τότε μπορεί να πάσχουν από κάποια πιο σπάνια ασθένεια. Η υπερφόρτωση σιδήρου δεν προκαλείται απαραίτητα από τη μετάλλαξη του γονιδίου HFE. Υπάρχουν και άλλες ασθένειες που προκαλούν τα αυξημένα επίπεδα φερριτίνης με φυσιολογικό κορεσμός τρανσφερίνης όπως η φλεγμονή, η κατανάλωση οινόπνευματος, η νέκρωση κυττάρων, η υπερφόρτωση σιδήρου από χρόνια μετάγγιση, η ηπατίτιδα B και C, η μη αλκοολική λιπαρή ηπατική νόσο (NAFLD), η υπερβολική συμπλήρωση σιδήρου (Oppl & Zwerina, 2015).

Θεραπεία: Η θεραπεία ξεκινά συντηρητικά. Συνήθως γίνεται αφαίμαξη 1 έως τρεις μήνες. Για να επιτευχθεί η μείωση της φερριτίνης στο πλάσμα στα 50 μg/L γίνεται λήψη 400-500 ml με φλεβοτομή κάθε δεύτερη εβδομάδα που αντιστοιχεί σε 200-250 mg σιδήρου. Επίσης μπορεί να γίνει χηλίωση σιδήρου. Συμπληρώματα σιδήρου και ασκορβικού οξέος δεν επιτρέπονται σε ασθενείς με αιμοχρωμάτωση (Oppl & Zwerina, 2015). Άλλη μέθοδος είναι η αφαίρεση των ερυθρών η οποία κοστίζει περισσότερο από τη φλεβοτομή αλλά είναι αποτελεσματικότερη. Η χηλίωση σιδήρου πραγματοποιείται όταν δεν υπάρχει δυνατότητα φλεβοτομής. Χορηγείται το φάρμακο deferasirox σε

μορφή χαπιού με την έγγραφη συναίνεση του πάσχοντα λόγω των ανεπιθύμητων παρενεργειών (Brissot et al., 2017). Το deferasirox είναι ένα φάρμακο που προκαλεί χηλίωση του σιδήρου και δίνεται σε ασθενείς per os όταν δεν υπάρχει δυνατότητα φλεβοτομής επιτυγχάνοντας την πτώση των επιπέδων φερριτίνης αλλά προκαλώντας παρενέργειες σε νεφρούς και ήπαρ(Powell et al., 2016).Οι ασθενείς δεν θα πρέπει να διακόπτουν τον συστηματικό έλεγχο των τιμών σιδήρου και θα πρέπει να διαμορφώνουν την θεραπεία τους σύμφωνα με τις ανάγκες τους και την ηλικία τους(Brissot et al., 2017)

Συνίσταται διατροφή πτωχή σε σίδηρο καθώς επηρεάζεται η απορρόφησή του από τις τροφές. Κάθε έξι μήνες θα πρέπει να πραγματοποιείται έλεγχος για κίρρωση του ήπατος και ηπατικό καρκίνωμα.(Χαράτση-Γιωτάκη, 2014)

Πρόληψη:Μετά τη διάγνωση θα πρέπει να ελεγχθούν οι συγγενείς πρώτου βαθμού.Στα νέα άτομα δεν ενδείκνυται ο έλεγχος εκτός αν φέρουν φερριτίνη πάνω από 1.000 μg/L που προμηνύει νεανική αιμοχρωμάτωση (Powell et al., 2016). Η πρόληψη βασίζεται στο προληπτικό γενετικό έλεγχο και στο οικογενειακό ιστορικό (Brissot et al., 2017)

Πρόγνωση:Αν δεν αντιμετωπιστεί άμεσα μπορεί να οδηγήσει σε σταδιακή βλάβη του ήπατος,σε κίρρωση ή ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα και σε άλλες ιστικές βλάβες.Η ηπατική κίρρωση ή η ίνωση αποτελούν προγνωστικούς δείκτες. Η έγκαιρη διάγνωση και άμεση έναρξη της θεραπείας μπορούν να μειώσουν τις επιπλοκές της αιμοχρωμάτωσης(Porter & Rawla., 2019).

Επιπλοκές: Μερικές επιπλοκές οι οποίες μπορούν να προκύψουν είναι η κίρρωση ήπατος κατά 70% των ασθενών με αιμοχρωμάτωση,η αρθροπάθεια,ο διαβήτης ως προγνωστικός δείκτης προσβολής από αιμοχρωμάτωση του παγκρέατος,καρδιακά προβλήματα του μυοκαρδίου,υπογοναδισμός προκαλώντας ανικανότητα εξαιτίας της υποφυσιακής ανικανότητας έκκρισης γοναδοτροπίνης,υπερχρωμάτωση του δέρματος λόγω εναπόθεσης σιδήρου σε συνδυασμό με την μελανίνη,μειωμένη ανοσία με κίνδυνο μόλυνσης από *Listeria*,*Yersinia enterocolitica* και *Vibrio vulnificus* στο οποίο απαγορεύεται οι πάσχοντες να καταναλώνουν οστρακοειδή για την αποφυγή σήψης,υποθυρεοειδισμό και άλλα (Porter & Rawla., 2019).Ανάλογα με το επίπεδο της υπερφόρτωσης αναπτύσσεται κυτταροτοξικότητα υδροξυλίου και λιπιδίων με αποτέλεσμα την παθογένεση σε διάφορα όργανα όπως το πάγκρεας και στη συνέχεια την ανεπάρκειά τους αν δεν χορηγηθεί αγωγή.(Hollerer et al., 2017).

Κληρονομικότητα:Όταν οι δύο γονείς ενός άρρενος είναι ετεροζυγώτες ενός μεταλλαγμένου γονιδίου της HFE p.C282Tyr τότε υπάρχει κατά 25% πιθανότητα κληρονόμησης δύο μεταλλαγμένων γονιδίων HFE p.C282Tyr. Δεδομένου ότι στην Ευρώπη η εμφάνιση του ανέρχεται στο 11% ή 1/9 του πληθυσμού κάποιοι γονείς ομοζυγώτες έχουν δύο μεταλλαγμένα ίδια HFE. Εάν ο ένας γονιός είναι ομοζυγώτης και ο άλλος ετεροζυγώτης τότε η πιθανότητα κληρονομικότητας παθογόνου γονιδίου ανέρχεται στο 50%. Τα παιδιά των ανθρώπων με αιμοχρωμάτωση HFE θα αποκτήσουν μία διαφορετική μορφή HFE p.C282Tyr, εάν ο ένας είναι ετεροζυγώτης τότε υπάρχει πιθανότητα κατά 5% περίπου να αποκτήσουν δύο διαφορετικούς τύπους (Barton & Edwards, 2018)

2.1.1 Διαγνωστικές μέθοδοι για διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου

Φερριτίνη όρου

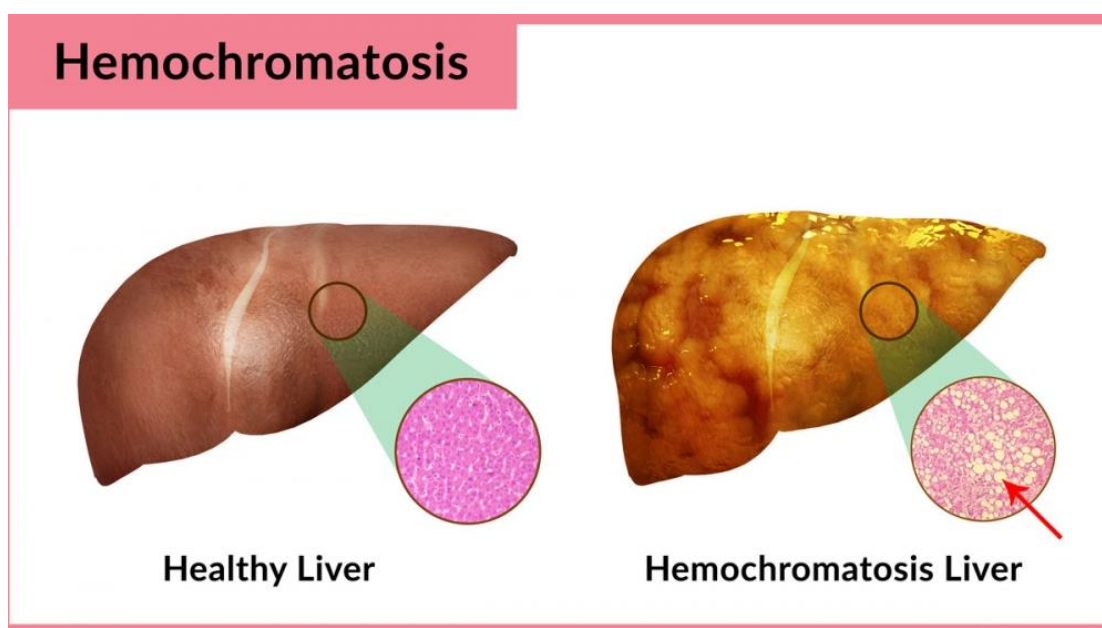
Η εξέταση για τα επίπεδα φερριτίνης είναι η πιο οικονομική και χρησιμοποιείται παγκόσμια. Η φερριτίνη αφορά των αποθηκευμένο σίδηρο. Με την μέτρηση επιτυγχάνεται ο έμμεσος καθορισμός τιμής της υπερφόρτωσης. Παρότι είναι ένας αποδοτικός δείκτης υπάρχουν νοσήματα που μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα τιμών όπως ηπατοπάθεια ή η έλλειψη ασκορβικού οξέος. Επίσης μπορεί να επηρεαστεί και από την συχνή μετάγγιση αίματος. Στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση η φερριτίνη είναι μία αξιόπιστη εξέταση. Τα φυσιολογικά επίπεδα φερριτίνης αποκλείουν την κληρονομική αιμοχρωμάτωση, στην β-μεσογειακή αναιμία και στα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα η φερριτίνη αποτελεί χρήσιμο δείκτη και για την παρακολούθηση του ασθενή μετά τη χορήγηση χηλικού παράγοντα.

Κορεσμός τρανσφερίνης

Στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση είναι ο προσυμπτωματικός δείκτης ελέγχου. Όπως και η φερριτίνη έτσι και ο κορεσμός τρανσφερίνης δεν αποτελούν τους μοναδικούς δείκτες υπερφόρτωσης σιδήρου. Σε ασθενείς που λαμβάνουν χημικούς παράγοντες θα πρέπει να διακοπεί τουλάχιστον για μία ημέρα το φάρμακο για να αποφευχθούν τα λάθος αποτελέσματα καθώς δεν είναι αξιόπιστος δείκτης ενημέρωσης για την αποτελεσματικότητα της θεραπείας.

Βιοψία ήπατος

Η βιοψία αποτελεί την εξέταση που προσδιορίζει τον βαθμό υπερφόρτωσης του σιδήρου. Με αυτόν τον τρόπο μπορεί να αξιολογηθεί το είδος βλάβης του ήπατος όπως η ίνωση, η κίρρωση και η φλεγμονή. Για να υπάρξει σωστή διάγνωση κατά τη βιοψία τα δείγματα πρέπει να είναι το ίδιο μεγέθους. Κατά τη διάρκεια της βιοψίας ο ασθενής διατρέχει τον κίνδυνο για περιτονίτιδα και αιμορραγία αυτού ή αιματώματος στους νεφρούς. Στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση αποτελούσε τη διαγνωστική εξέταση εκλογής πριν βρεθεί ο γονοτυπικός έλεγχος. Η βιοψία είναι ένας άμεσος τρόπος διαχωρισμού της αιτίας υπερφόρτωσης και της ποσότητας του σιδήρου. Δευτερογενής αιτία της περίσσειας σιδήρου μπορεί να είναι η ηπατίτιδα μη αλκοολικής στεάτωσης.



ΕΙΚΟΝΑ 1: ΗΠΑΡ

Μαγνητική τομογραφία: Εξαιτίας των κινδύνων που ενέχει η βιοψία οι περισσότεροι ασθενείς αρνούνται την εξέταση για αυτόν το λόγο πλέον πραγματοποιείται η μαγνητική τομογραφία. Η μαγνητική είναι λιγότερο επεμβατική μέθοδος η οποία μπορεί να προσδιορίσει ποσοτικά την βλάβη του ήπατος, την ίνωση και την εναπόθεση σιδήρου σε άλλα ζωτικά όργανα βοηθώντας αποτελεσματικά στην έγκαιρη έναρξη της θεραπείας. Σε βαριές καταστάσεις θα πρέπει να πραγματοποιείτε και μαγνητική τομογραφία αλλά και βιοψία ήπατος (Ruefer et al., 2017)

2.1.2 Θεραπευτικές προσεγγίσεις

Φλεβοτομή

Η ποσότητα του αφαιρούμενου αίματος πρέπει να στοχεύει στις ατομικές ανάγκες του ασθενούς και στην ανοχή του. Όταν αναφερόμαστε στην ανοχή εννοούμε στη γενική κατάσταση του ασθενούς, στα ζωτικά του σημεία και στις τιμές αιμοσφαιρίνης. Οι φλεβοτομές θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε κλινικές και σε κατάλληλα κέντρα Υγειονομικής περίθαλψης. Η φλεβοτομή έχει διάφορες ευεργετικές ιδιότητες. Παραδείγματος χάριν κατά τη λήψη αίματος στα βλαστοκύτταρα του μυελού των οστών δίνεται η εντολή για παραγωγή νέων ερυθρών αιμοσφαιρίων τα οποία απαιτούν φερριτίνη από τον οργανισμό για να παράγουν αιμοσφαιρίνη. Με αυτόν τον τρόπο μειώνονται οι τιμές του σιδήρου στον πάσχοντα γεγονός που καθιστά τη φλεβοτομή θεραπεία εκλογής για διαταραχές αίματος όπου η αφαίρεση ερυθρών και σιδήρου βοηθά στον έλεγχο των εκδηλώσεων και των επιπλοκών. Η θεραπευτική φλεβοτομή μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε πάσχοντες από αιμοχρωμάτωση, πολυκυτταραιμία, βραδεία δερματική πορφυρία, δρεπανοκυτταρική αναιμία και μη αλκοολική ηπατίτιδα. Η φλεβοτομή δεν επιλύει τα κλινικά συμπτώματα της αιμοχρωμάτωσης αλλά μπορεί να εμποδίσει τις επιπλοκές σε συμπτωματικούς ασθενείς ή τη βλάβη οργάνων. Συνιστάται ως ότου οι τιμές φερριτίνης όρου φτάσουν κάτω του 50 ng/ml και ο κορεσμός τρανσφερίνης κάτω το 50%. Επίσης καθίσταται ευεργετική για την ποιότητα ζωής, το προσδόκιμο ζωής, της καρδιακής λειτουργίας, της μείωσης του επιγαστρικού πόνου αλλά και του δερματικού χρωματισμού (KH & KY, 2016)

Παρενέργειες φλεβοτομής: Η ασθενής μετά τη διαδικασία της αφαίμαξης μέσω φλεβοτομής συνήθως αισθάνονται εξάντληση, τάση για λιποθυμία, πόνος στο σημείο της φλεβοκέντησης (Rombout et al., 2016)

Ερυθροκυτταροαφαίρεση

Ο εναλλακτικός τρόπος θεραπείας για την κληρονομική αιμοχρωμάτωση είναι η ερυθροκυτταροαφαίρεση. Η συνιστώμενη συχνότητα είναι μία φορά ανά δύο με τρεις εβδομάδες ανάλογα με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Η ποσότητα των ερυθρών που αφαιρείται είναι περίπου 350-800 ml. Η τιμή του αιματοκρίτη προτιμάτε να είναι στο 32- 34% μετά τη διαδικασία. Όταν οι ασθενείς δεν έχουν άλλα παθολογικά ζητήματα

και έχουν αφαιρεθεί οι περίπου 500 ml ερυθρών αιμοσφαιρίων ο όγκος δεν αντικαταστάται.Όταν έχει αφαιρεθεί η μεγαλύτερη ποσότητα δίνεται ισότονο αλατούχο διάλυμα κατά την πρώτη συνεδρία.Προληπτική αντικατάσταση του όγκου που θα αφαιρεθεί συνιστάται σε ασθενείς με καρδιακή νόσο.

Τα πλεονεκτήματα αυτής της διαδικασίας είναι:

- Αφαιρούνται τα ερυθρά αιμοσφαίρια παραμένοντας στον οργανισμό οι πρωτεΐνες του πλάσματος, οι παράγοντες πήξης, τα αιμοπετάλια κτλ
- Είναι ο πιο σωστός τρόπος για ασθενείς που πάσχουν από θρομβοπενία
- Αφαιρείται μέχρι και 1.000 ml RBCs ανά συνεδρία έναντι της βλέπω το μισό που αφαιρείται 200- 250 ml ολικού αίματος
- Ο όγκος που απομακρύνθηκε μπορεί να αντικατασταθεί με φυσιολογικό ορό, αλβουμίνη και άλλα κολλοειδή διαλύματα
- Διαπιστώνονται λιγότερες αιμοδυναμικές αλλαγές

Παρενέργειες ερυθροκυτταροφαίρεσης: Σε αυτή την μέθοδο είναι πιο σπάνιες εξαιτίας της αποκατάστασης το όγκο με φυσιολογικό ορό και της μεγαλύτερης διάρκειας της διαδικασίας επιτυγχάνοντας την τριχοειδική επαναπλήρωση (Rombout et al., 2016)

Χηλικός παράγοντας

Η θεραπεία με χηλικό παράγοντα δίνεται όταν δεν μπορεί να πραγματοποιηθεί άλλη θεραπευτική προσέγγιση, όπως σε συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, αναιμία και σε δυσκολία εντοπισμού περιφερικών φλεβών.Ο παράγοντας που δίνεται είναι το Deferasirox από το στόμα σε μορφή χαπιού σε συνήθη δόση 10 mg/ kg/ την ημέρα κατόπιν γραπτής συναίνεσης του ασθενούς λόγω των παρενεργειών του.Οι παρενέργειες περιλαμβάνουν τη διάρροια,τη κεφαλαλγία,το κοιλιακό άλγος,τα αυξημένα επίπεδα κρεατινίνης στον όρο,τις αυξημένες τρανσαμινάσες,το εξάνθημα, την κόπωση για την αρθραλγία στο 10% περίπου των περιπτώσεων (Cancado et al., 2015)

2.1.3 Διατροφή και αιμοχρωμάτωση

Συνίσταται γενικά υγιεινή διατροφή.Οι ασθενείς με αιμοχρωμάτωση θα πρέπει να αποφεύγουν τροφές πλούσιες σε σίδηρο όπως τα δημητριακά,να μη λαμβάνουν

βιταμίνη C και να μην καταναλώνουν αλκοόλ. Η κατανάλωση τσαγιού και η βρώση εσπεριδοειδών έχουν δείξει πιθανή ελάττωση της ταχύτητας συσσώρευσης του σιδήρου. Επίσης θα πρέπει να αποφεύγουν τα ωμά θαλασσινά και το χοιρινό κρέας για την αποφυγή μόλυνσης (Adams et al., 2018)

2.2 Οργανική βλάβη

Ο βασικός στόχος της υπερφόρτωσης σιδήρου είναι το ήπαρ. Ο σίδηρος αρχικά αποθηκεύεται στα ηπατοκύτταρα με σημαντική υπερφόρτωση $>1000 \mu\text{g/L}$, στα κύτταρα των χοληφόρων και στα κύτταρα Kupffer. Η εναπόθεση σιδήρου μπορεί να προκαλέσει ίνωση και κατά συνέπεια κίρρωση, ακόμη και ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα (HCC). Η συννοσηρότητα όπως αλκοολική ηπατική νόσο, μη αλκοολική λιπώδης ηπατική νόσο και χρόνια ιική ηπατίτιδα, που υπάρχει πιθανότητα να παρουσιασθεί σε έως και 15% των ασθενών με HH, θα αυξήσουν τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης και ανάπτυξης κίρρωσης. Η κίρρωση και η HCC αποτελούν τις σημαντικότερες αιτίες θανάτου σε ασθενείς με HH που δεν έχουν λάβει αγωγή. Η ποσότητα του σιδήρου που αποθηκεύεται στο ήπαρ είναι ο κυριότερος προγνωστικός παράγοντας της κίρρωσης. Ωστόσο, σε κάποιους πάσχοντες η κίρρωση μπορεί να παρουσιαστεί και σε χαμηλότερες τιμές σιδήρου, υποδεικνύοντας ότι και άλλα αιτία εκτός από την υπερφόρτωση σιδήρου είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη κίρρωσης και HCC. Άλλες επιπλοκές του προχωρημένου HH είναι ο ΣΔ εξαιτίας της υπερφόρτωσης σιδήρου στο πάγκρεας, η μυοκαρδιοπάθεια και οι αρρυθμίες που προκαλούνται εξαιτίας της εναπόθεσης σιδήρου στη καρδιά προκαλώντας την σκληρότητα του καρδιακού μυός, η ανικανότητα και ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός που προκαλείται λόγω περίσσειας σιδήρου στον αδένα της υπόφυσης και τους όρχεις και η αρθροπάθεια/αρθρίτιδα ξεκινώντας από την αγκύλωση των δαχτύλων, των ισχίων και των γονάτων.

Ορισμένα συμπτώματα, όπως η αδυναμία, η μελανοδερμία και η ηπατική ίνωση, μπορεί να μειωθούν με την κατάλληλη αγωγή, ενώ η κίρρωση, οι μυοκαρδιοπάθειες, ο σακχαρώδης διαβήτης και η αρθροπάθεια δεν αλλάζουν αν και κάποιες τιμές τους από αυτές υπάρχει πιθανότητα να βελτιωθούν με την θεραπεία (αυξημένα ηπατικά ένζυμα, ημερήσιες απαιτήσεις ινσουλίνης) (Rombout et al., 2016)

2.3 Φάρμακα και εμβολιασμός

Εξαιτίας της τοξικότητας που έχουν υποστεί οι ασθενείς από την υπερφόρτωση σιδήρου στην καρδιά αντενδείκνυται η χρήση συμπληρωμάτων ασκορβικού οξέος στο αρχικό στάδιο της θεραπείας. Σε περιπτώσεις υπογοναδισμού όπου θα χρειαστεί αντικατάσταση με ανδρογόνα οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τις παρενέργειες καθώς είναι ηπατοτοξικές. Επίσης οι πάσχοντες θα πρέπει να εμβολιάζονται κατά της ηπατίτιδας Α και Β και τα περιστατικά με κίρρωση κατά του πνευμονόκοκκου (Powell et al., 2016).

3. Νεανική αιμοχρωμάτωση

Η **νεανική αιμοχρωμάτωση** οφείλεται στη μετάλλαξη του γονιδίου Hemojuvelin και μιμείται την αιμοχρωμάτωση HFE. Η αιμοζουβελίνη είναι μία πρωτεΐνη που βοηθάει την εψιδίνη στην ελάττωση της απορρόφησης του σιδήρου (Mantilla-Hernández & Amaya-Mujica, 2019). Ο ασθενής φέρει σοβαρά υπερβολική ποσότητα σιδήρου σε νεαρή ηλικία μεταξύ πρώτης και τρίτης δεκαετίας ζωής (Hamdi-Roze et al., 2019).

Η νεανική αιμοχρωμάτωση είναι μια σπάνια ασθένεια η οποία οφείλεται στην υπερφόρτωση σιδήρου σε νεαρά άτομα (κάτω από 30 ετών) εξαιτίας της βλαπτικής μετάλλαξης στο γονίδιο HJV ή HFE 2. Η μετάλλαξη εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 1q που μεταφράζει την πρωτεΐνη αιμοζουβελίνη που αποτελείται από 426 αμινοξέα και είναι αποδέκτης της πρωτεΐνης 6 (BMP6). Η αιμοζουβελίνη ρυθμίζει την έκκριση της εψιδίνης που καταστέλλει την HFE ή TFR 2, αναδεικνύοντας την σοβαρότητα του φαινοτύπου. Αν και μιμείται τα χαρακτηριστικά της HFE αιμοχρωμάτωσης τα κλινικά χαρακτηριστικά είναι πιο σοβαρά όταν υπάρχει υπερβολική συσσώρευση σιδήρου και συνδέεται με καρδιοπάθειες, υπογοναδισμό, διαβήτη και κίρρωση με αυξημένο δείκτη θνησιμότητες. Τα συμπτώματα ξεκινούν μεταξύ πρώτης με τρίτης δεκαετίας ζωής και θα πρέπει να διαχωρίζεται ο τύπος του. (Hamdi Roze, et al 2019).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΙΙΙ

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

3.1 Ο ΡΟΛΟΣ ΤΟΥ ΝΟΣΗΛΕΥΤΗ

Το καθήκον ενός επαγγελματία υγείας στην κοινότητα είναι να βοηθήσει τα άτομα, τις οικογένειες και τις ομάδες να καθορίσουν και να επιτύχουν σωματική, ψυχική, κοινωνική και πνευματική ευεξία και να μπορούν να το εφαρμόζουν σε οποιοδήποτε σημείο ή χώρο τους ζητηθεί. Αυτό επιβάλλει στους νοσηλευτές την εξέλιξη και τη χρήση των ικανοτήτων που προάγουν την υγεία και την πρόληψη των παθήσεων, καθώς και την αντιμετώπιση των καταστάσεων στην ολοκληρότητα τους σε όλες τις πιθανές συνθήκες. Οι σημαντικότερες λειτουργίες ενός νοσηλευτή είναι αρχικά η παροχή και η οργάνωση της νοσηλευτικής φροντίδας που αφορά την αξιολόγηση των αναγκών, τον εντοπισμό των βασικών αναγκών, την ιεράρχηση αυτών, τον σχεδιασμό του πλάνου φροντίδας, την ενεργή συμμετοχή του ασθενή, την αιτιολόγηση των μέτρων φροντίδας που θα χρησιμοποιηθούν, την εφαρμογή τους και τον έλεγχο των εκτιμώμενων αποτελεσμάτων. Επιπλέον, θα πρέπει να μπορεί να εκπαιδεύσει τους ασθενείς και το υγειονομικό προσωπικό. Αυτό επιτυγχάνεται αξιολογώντας τη μάθηση του ανθρώπου και τις ικανότητες του για την διατήρηση και τη επιδιόρθωση της υγείας, την προετοιμασία πληροφοριακών εντύπων, την οργάνωση και τη συμμετοχή σε εκπαιδευτικά προγράμματα, την παρότρυνση του προσωπικού για περαιτέρω εκπαίδευση, την εφαρμογή τεκμηριωμένων γνώσεων σε πολιτισμικά, ηθικά και επαγγελματικά πρωτόκολλα καθώς και την αξιολόγηση της εκπαίδευσης. Επιπροσθέτως, θα πρέπει να κατέχει έναν αρχηγικό ρόλο ως ενεργό μέλος της υγειονομικής κοινότητας. Αυτό περιλαμβάνει την συνεργασία με τα άτομα, την οικογένεια, την κοινότητα, τους επαγγελματίες υγείας τεκμηριώνοντας συλλογικά τις νοσηλευτικές πράξεις, πράττοντας την επίβλεψη της νοσηλευτικής ομάδας και την ανάθεση καθηκόντων, τη συζήτηση και συνεργασία για το πλάνο φροντίδας του ασθενή. Τέλος, θα πρέπει να μπορεί να ερευνά, να τεκμηριώνει και να εφαρμόζει καινούργιες τεχνικές (Κωνσταντινίδης & Σαράφης, 2015).

Η νοσηλεύτρια έχει σημαντικό ρόλο στην αιμοχρωμάτωση. Βοηθά τους πάσχοντες να αντιμετωπίζουν και να διαχειρίζονται την θεραπεία μέσω της διδασκαλίας και χρησιμοποιώντας τη δυνατότητα συνεργασίας με στόχο του ασθενή, την πρόληψη, την άμεση αναγνώριση και τη διαχείριση των ανεπιθύμητων ενεργειών του χηλικού παράγοντα. Η μείωση των παρενεργειών θεωρείται σημαντική για την ποιότητα ζωής των ασθενών και βασίζεται στη γνώση της φαρμακολογίας αλλά και στην επικοινωνία του ασθενή με το φροντιστή του. Θα πρέπει να γίνονται ερωτήσεις ανοιχτού τύπου όπως «Τι φάρμακα παίρνετε;», «Γιατί τα παίρνετε;», «Πώς παίρνετε το φάρμακο;» ή «Τι σας ενοχλεί;». Είναι επίσης απαραίτητη η χρήση της πιο σύγχρονης τεχνολογίας επικοινωνίας όπως τα ηλεκτρονικά μηνύματα για την αμεσότερη ενημέρωση (Murray et al., 2016)

3.2 ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΕΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΕΙΣ

Γενικές διευκρινίσεις

Αρχικά δίνουμε πληροφορίες στους ασθενείς και το οικογενειακό περιβάλλον σχετικά με την νόσο. Στη συνέχεια ενημερώνουμε τους συγγενείς πρώτου βαθμού ότι θα πρέπει να προβούν και οι ίδιοι στον αντίστοιχο γενετικό έλεγχο κατόπιν συνεννόησης με το θεράποντα ιατρό. Ακόμη, δίνουμε σχετικό πληροφοριακό έντυπο. Συζητάμε μαζί τους ώστε να κατανοήσουν την σοβαρότητα της πάθησης και των σοβαρών επιπλοκών που μπορούν να προκύψουν σε περίπτωση που διαγνωσθούν με αιμοχρωμάτωση και δεν λάβουν αγωγή.

Οδηγίες για την διαχείριση της κατάστασης

- Δεν αντιμετωπίζεται η περίσσεια σιδήρου με το φαγητό.
- Απαγορεύεται η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου ή πολυβιταμινών που περιέχουν σίδηρο.
- Συνίσταται η αποφυγή λήψης βιταμινών ή συμπληρωμάτων που περιέχουν >500mg ασκορβικού οξέος σε καθημερινή βάση για βοηθά στην απορρόφηση του σιδήρου. Προτιμώνται οι τροφές με βιταμίνη C.

- Απαγορεύεται η βρώση ωμών θαλασσινών επειδή φέρουν μικρόβια επιβλαβή για τους πάσχοντες, επιτρέπεται η λήψη τους αφού μαγειρευτούν σωστά.
- Αποφεύγεται την λήψη οινοπνεύματος. Στους άνδρες επιτρέπεται μέχρι 2 ποτά/την ημέρα ενώ στις γυναίκες 1 ποτό. Εάν υπάρχουν συνυπάρχοντα νοσήματα ήπατος απαγορεύεται το αλκοόλ (Quigley, 2016)

3.2.1 Χορήγηση φαρμάκων per os

Οι νοσηλευτές/τριες είναι οι κύριοι εκπαιδευτές των ασθενών και φροντιστών, σχετικά με τις επιπλοκές και την έκβαση. Θα πρέπει να αναφέρουν ότι η κατάσταση θα διαρκέσει για μεγάλο χρονικό διάστημα και πως θα πρέπει να έχουν υπομονή. Η εκπαίδευση περιλαμβάνει και την γνώση ερμηνείας των εργαστηριακών εξετάσεων για έλεγχο πιθανών μεταβολών. Κατά τη χορήγηση του deferasirox οι νοσηλευτές θα πρέπει να αντιληφθούν την αλλαγή των τιμών της φερριτίνης καθώς και να συζητούν με τους ασθενείς αν προέκυψε κάποιο ζήτημα όπως δυσανεξία ή δυσκολία κατάποσης ή και ακόμη αδυναμία αγοράς του φαρμάκου (Tinsley & Hoehner-Cooper, 2018). Η χορήγηση φαρμάκων per os είναι ο πιο αποδεκτός τρόπος χορήγησης, χωρίς αυτό να σημαίνει πως οι ασθενείς δεν διατρέχουν κινδύνους. Οι νοσηλευτές θα πρέπει να γνωρίζουν τους βασικούς κανόνες χορήγησης.

Το πλεονέκτημα αυτού του τρόπου χορήγησης είναι ότι είναι ο λιγότερο οδυνηρός τρόπος, ο ασθενής συμβιβάζεται και το κόστος είναι λιγότερο. Παρόλα αυτά όμως ο ασθενής μπορεί είτε να μη θέλει να λάβει το φάρμακο είτε να μην μπορεί εξαιτίας της εξέλιξης της ψυχικής και παθολογικής του κατάστασης (Κωνσταντινίδης & Σαράφης 2015)

Νοσηλευτικές ενέργειες

- Θα πρέπει να εξασφαλίσει ένα προστατευτικό και ήρεμο περιβάλλον τόσο κατά την διάρκεια προετοιμασίας του φαρμάκου όσο και κατά την χορήγηση του στον ασθενή
- Να γνωρίζει σαφώς τις γραπτές οδηγίες του γιατρού και την σωστή εκτέλεση τους. Ο έλεγχος για τον σωστό τρόπο εκτέλεσης περιλαμβάνει τον έλεγχο για τα στοιχεία του ασθενή, τον τρόπο, την ώρα και την οδό χορήγησης καθώς και την ορθή δοσολογία αυτού, το σκεύασμα (χάπι ή κάψουλα), τον έλεγχο για

πιθανή λήψη φαρμάκου.Επίσης αν ο υπεύθυνος γιατρός, που το συνταγογράφησε, να έχει υπογράψει αυτήν την οδηγία.

- Έλεγχος ακριβείας στοιχείων ιατρικής οδηγίας και νοσηλευτικής καρτέλας.
- Αλλεργία σε φάρμακα ή φαγητά ή ακόμη αν έχει αναφερθεί αλλεργικό επεισόδιο στο ίδιο φάρμακο παλαιότερα.
- Αν για κάποιο λόγο έχει δοθεί οδηγία για ουδέν χορήγηση από του στόματος όπως μια απεικονιστική εξέταση.
- Σε κάποια φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνονται και τα ζωτικά σημεία για έλεγχο της μεταβολής των τιμών τους.
- Αν ο ασθενής δεν πειθαρχεί.
- Γνώσεις φαρμακολογίας για να δημιουργηθεί πνεύμα εμπιστοσύνης με τον ασθενή και την αποφυγή επιπλοκών.

Νοσηλευτικές ενέργειες κατά τη χορήγηση

- Σύσταση μας στον ασθενή και την οικογένεια του και διασταύρωση στοιχείων
- Ασφαλή μεταφορά φαρμάκων με το τροχήλατο νοσηλείας δίπλα στον ασθενή.
- Μέτρα υγιεινής πριν (πλύσιμο χεριών), κατά (ένδυση γαντιών), μετά (πλύσιμο χεριών και αλλαγή γαντιών) για άλλον ασθενή.
- Οι νοσηλευτές/τριες θα πρέπει πάντα να εξασφαλίζουν την ιδιωτικότητα του ασθενή. Κατά την διάρκεια οποιασδήποτε νοσηλευτικής πράξης ο ασθενής θα πρέπει να προστατεύεται είτε από τους συνοδούς είτε από την οικογένειά του.
- Ενημερώνουμε τον ασθενή τι του χορηγούμε και το λόγο χορήγησης και επιλύουμε τυχόν απορίες.
- Σε περίπτωση αλλαγής της κατάστασης του μετά την χορήγηση, θα πρέπει να την εκτιμήσουμε και να την αντιμετωπίσουμε ανάλογα.
- Αν ο ασθενής έχει διαπράξει κάτι το οποίο μας υποχρεώνει να αλλάζουμε την ώρα χορήγησης όπως το ποτό.
- Σωστή θέση χορήγησης η οποία μπορεί να επιτευχθεί με προσαρμογή του κρεβατιού.
- Αναλόγως την μορφή και το μέγεθος του χαπιού (κάψουλα, ταμπλέτα), θα πρέπει να προσαρμοστούμε στις ανάγκες του ασθενής μας.

- Παραμένουμε δίπλα στον ασθενή κατά την διάρκεια χορήγησης για να αποφύγουμε τυχόν παράληψη ή λήψη του φαρμάκου από άλλον ασθενή είτε να προλάβουμε μια πιθανή εισρόφιση και να δώσουμε πρώτες βοήθειες.
- Δεν παραμελούμε το τροχήλατο νοσηλείας στο θάλαμο του ασθενή χωρίς να έχουμε την δυνατότητα επίβλεψης.
- Όταν χορηγούμε φάρμακα γενικά αναλαμβάνουμε εξ'ολοκλήρου την προστασία των φαρμάκων των ασθενών, δεν αφήνουμε κάποιον συνάδελφο να ολοκληρώσει το δικό μας έργο.

Νοσηλευτικές ενέργειες μετά την χορήγηση

- Επαναφέρουμε τον ασθενή στην αρχική του θέση στο κρεβάτι ή την θέση επιλογής του.
- Ξαναρωτάμε για τυχόν διευκρινίσεις που αφορούν το φάρμακο που δόθηκε.
- Απομακρύνουμε οποιαδήποτε συσκευασία μας βοήθησε στην χορήγηση όπως ποτηράκια ή άλλες συσκευασίες.
- Απολυμαίνουμε το τροχήλατο νοσηλείας.
- Καταγράφουμε και υπογράφουμε για την νοσηλεία που πραγματοποιήσαμε.
- Καταγράφουμε πιθανές αντιδράσεις, επιπλοκές ή άρνηση κατά την χορήγηση.
- Επαναφέρουμε την καρτέλα χορήγησης φαρμάκων στον φάκελο του ασθενή.
(Κωνσταντινίδης & Σαράφης, 2015)

3.2.2 Φλεβοτομή

Όταν δίνεται οδηγία για θεραπεία με φλεβοτομή θα πρέπει από το εκάστοτε κέντρο φροντίδας που δίνονται κατευθυντήριες οδηγίες και κανονισμοί για την προστασία του πάσχοντα, για την διαδικασία της θεραπείας αλλά και για την ποσότητα αίματος. Ιδανικές πηγές πληροφόρησης είναι η American Association Banks, η Standard 66 Practice Criteria III από το Infusion Nursing Standard of Practice οι οποίες έχουν τεκμηριωθεί από την Infusion Nurses Society. Σε αυτούς τους κανόνες τονίζεται η εκπαίδευση των πασχόντων όσον αφορά τις εκδηλώσεις και την συναίνεση πριν και μετά τη διαδικασία, περιλαμβάνοντας και την εκπαίδευση του προσωπικού για την αντιμετώπιση επειγουσών αναγκών, παρενεργειών και μολύνσεων, την μέθοδο

προσέγγισης του περιφερικού αγγείου, τις τεχνικές φλεβοκέντησης, την προστασία των ασθενών και τη βασική καρδιοαναπνευστική ανάνηψη.

Η ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος, οι συνυπάρχουσες παθολογικές καταστάσεις, η γενικότερη κατάσταση του ασθενούς η ανοχή και η συνεργασία θα πρέπει να ληφθούν υπόψιν όταν δίνεται οδηγία για φλεβοτομή.

Σε κάθε συνεδρία μπορεί να απομακρυνθούν 250ml αίματος για ασθενείς με μικρό δείκτη μάζας σώματος αναιμία ή καρδιολογικά ζητήματα ή πνευματικά ζητήματα. Με κάθε αφαίμαξη των 500ml αφαιρούνται 200-250 ml σιδήρου ανάλογα με τις τιμές της αιμοσφαιρίνης. Σε αυτό το στάδιο, οι τιμές αιμοσφαιρίνης και φερριτίνης αποτελούν αξιόπιστο δείκτη παρακολούθησης της διαδικασίας. Οι πάσχοντες με φερριτίνη ορού πάνω από 1000ng/ml θα πρέπει να ελέγχουν την φερριτίνη τους κάθε 2-3 μήνες και τις τιμές αιμοσφαιρίνης κατά την διάρκεια της θεραπευτικής φλεβοτομής. Αυτό πρέπει να γίνεται γιατί οι πάσχοντες με (αιμοσφαιρίνη) $Hb < 11 \text{ g/dL}$ πριν την διαδικασία μπορεί να παρουσιάσουν υπογκαιμία και αναιμία και η φλεβοτομή να καταστεί ελάχιστα αναποτελεσματική στην απομάκρυνση του σιδήρου.

Δεν θα πρέπει να παραλείπετε η συνταγή του ιατρού, καθώς αποτελεί ιατρική παρέμβαση, στην οποία θα αναγράφεται λεπτομερώς η συχνότητα της φλεβοτομής και ο όγκος αίματος που θα πρέπει να απομακρυνθεί. Επίσης θα πρέπει να δίνονται σαφείς οδηγίες για τα υγρά αντικατάστασης σε περιστατικά που δεν αντέχουν την απώλεια αίματος με πλήρη σαφήνεια για ένα είδος την ποσότητα, του ρυθμού έγχυσης και για την διάρκεια (πριν, κατά, μετά την φλεβοτομή). Ακόμη στον φάκελο του ασθενή θα πρέπει να αναφέρονται τα πλήρη στοιχεία του (ονοματεπώνυμο, διεύθυνση, ημερομηνία γέννησης, αριθμός μητρώου ασθενή, διάγνωση, εργαστηριακές εξετάσεις που πρέπει να γίνουν, η τιμή του αιματοκρίτη, οι οδηγίες περίθαλψης του ασθενούς μετά τη διαδικασία και η ποσότητα απομάκρυνσης. Ακόμη πριν την έναρξη θα πρέπει να λαμβάνονται, να ελέγχονται και να καταγράφονται τα ζωτικά σημεία (Αρτηριακή πίεση, σφίξεις, θερμοκρασία). τα επίπεδα του αιματοκρίτη και να γίνεται έλεγχος του σημείου φλεβικής πρόσβασης.

Για τους πάσχοντες που θα υποβληθούν σε πολλές συνεδρίες, μπορεί να τοποθετηθεί ένας φλεβοκαθετήρας για την εξαγωγή του αίματος και να αφαιρείται μετά την κάθε

φλεβοτομή. Σε αυτά τα περιστατικά τοποθετείται φλεβοκαθετήρας 20G ή 18G για την καλύτερη ροή του αίματος.

Βέβαια, υπάρχει κίνδυνος εμβολής αέρα εξαιτίας μιας πιθανής μείωσης του ρυθμού ροής αίματος λόγω φλεβικής απόφραξης κατά την αφαιμάξη. Θα πρέπει να τηρούνται οι άσηπτοι κανόνες όπως και στην τοποθέτηση φλεβοκαθετήρα και ο καθετήρας να τοποθετείται πριν την διαδικασία και να απομακρύνεται αμέσως μετά το τέλος της φλεβοτομής για να αποφύγουμε τον κίνδυνο αλλοίωσης των φλεβών.

Σε όλη τη διάρκεια της φλεβοτομής αλλά και μετά θα πρέπει να παροτρύνουμε τους ασθενείς να πίνουν υγρά σε κάθε συνεδρία αλλά και να αποφεύγουν την έντονη άσκηση για ένα 24ωρο μετά τη θεραπεία.

Μετά την φλεβοτομή ο ασθενής θα πρέπει να ξαπλώσει και να χαλαρώσει για μερικά λεπτά και στην συνέχεια να επανέρχεται σε όρθια θέση. Αργότερα ο ασθενής μεταφέρεται σε ένα δωμάτιο παρακολούθησης όπου μπορεί να λάβει ένα ελαφρύ φαγητό με υγρά αποφεύγοντας τον καφέ και το ποτό. Επίσης, οι ασθενείς απαγορεύονται να καπνίσουν για πάνω από 30min. Η όλη διαδικασία θα πρέπει να καταγράφεται καθώς και η πειθαρχία σε όλες τις οδηγίες προς τον ασθενή με μεγάλη προσοχή.

Στη φλεβοτομή μπορούν να υπάρξουν ανεπιθύμητες καταστάσεις όπως η θρόμβωση. Συχνότερα εμφανίζονται αιμάτωμα στο σημείο εισαγωγής του καθετήρα, όπου είναι ήπιο σε ένα μεγάλο ποσοστό. Σε σοβαρά περιστατικά μπορεί να υπάρξει βλάβη στους κοντινούς ιστούς στα νευρά και στα αιμοφόρα αγγεία. Ο τρόπος αποφυγής είναι η τοποθέτηση πάγου, η εφαρμογή πίεσης στο σημείο μειώνοντας έτσι την αιμορραγία. Επιπλέον μπορούν να εκδηλωθούν συγκοπικά επεισόδια που ανιχνεύονται από την εκδήλωσή τους με ζάλη, απώλεια δύναμης, εφίδρωση και ωχρότητα με τον κίνδυνο εμφάνισης σπασμών ή απώλεια συνείδησης. Αν συμβεί κατά την διάρκεια της θεραπευτικής φλεβοτομής απομακρύνεται κατευθείαν η συσκευή έγχυσης, η βελόνα ή ο καθετήρας καλύπτεται για να χρησιμεύσει στην αντιμετώπιση με την κατάλληλη θεραπεία.

Η γρήγορη μείωση του όγκου αίματος μπορεί να προκαλέσει ζάλη, τάση προς έμετο. Ακόμη και σε αυτές τις περιπτώσεις διακόπτεται η διαδικασία και δίνεται η αντίστοιχη αγωγή (Oh & Kim, 2016)

Προετοιμασία

Κάθε θεραπεία διαρκεί 15-30min και θα πρέπει να έχει πραγματοποιηθεί μέτρηση της αιμοσφαιρίνης και του αιματοκρίτη. Η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί αυτά επίπεδα της αιμοσφαιρίνης >110g/L και ο αιματοκρίτης εντός του 20% από την προηγηθείσα μέτρηση.

Πριν την διαδικασία

- Έλεγχος καταλληλότητας προσωπικού ως προς την εκπαίδευση στο θέμα.
- Έλεγχος για επάρκεια υλικού.
- Παροχή προστατευτικού εξοπλισμού.
- Γραπτές οδηγίες για την διαδικασία βήμα-βήμα μαζί με την έγγραφη συγκατάθεση του ασθενούς και την διαδικασία προετοιμασίας του, η διαδικασία αιμοληψίας την ασφαλή μεταφορά του δείγματος και της απόρριψης αιχμηρών αντικειμένων τους κανόνες υγιεινής και συντήρησης του εξοπλισμού.
- Ενημέρωση για τον καθαρισμό απώλειας αίματος.
- Συνεχομένη εκπαίδευση του προσωπικού. Επιπρόσθετη εκπαίδευση για την εκτίμηση της ανατομίας, φυσιολογίας και της προφύλαξης του από νοσήματα λόγω κακής διαχείρισης.
- Αντιμετώπιση περιστατικών που δεν συμμορφώνονται και καταγραφή αυτών.
- Πρωτόκολλο για τα λοιμώδη νοσήματα.

Διεξαγωγή

- Επιβεβαίωση προσωπικών στοιχείων μέσω της ταυτότητάς του και του φακέλου του, που αποδεικνύει και την αντίστοιχη θεραπεία.
- Ενημέρωση του ασθενή για την διαδικασία.
- Εγγραφή συναίνεση.
- Έλεγχος επίπεδων Hb, Hbt .
- Ενυδάτωση πριν-κατά-μετά τη διαδικασία.
- Τοποθέτηση ασθενή στην κατάλληλη θέση αιμοληψίας (Σε καθιστή θέση σε καρέκλα ή καναπέ με βραχίονα).

- Έλεγχος ζωτικών σημείων,όσο η πίεση βρίσκεται η διαστολική στο 60-95mmHg και η συστολική στο 160-110mmHg και οι σφίξεις στις 50-100/min συνεχίζεται η διαδικασία.
- Προετοιμασία υλικού που θα χρησιμοποιηθεί.
- Πλύσιμο χεριών (υγιεινή).



ΕΙΚΟΝΑ 2: ΠΡΟΕΤΟΙΜΑΣΙΑ ΓΙΑ ΦΛΕΒΟΤΟΜΗ

- Τοποθέτηση περιχειρίδας για τον εντοπισμό της φλέβας όπου θα γίνει η φλεβοκέντηση.Καθαρισμός με εμποτισμένο βαμβάκι της περιοχής,το αφήνουμε να στεγνώσει την περιοχή.
- Σταθεροποίηση της φλέβας και τοποθέτηση βελόνας.
- Σταθεροποίηση της βελόνας ή του φλεβοκαθετήρα με την κατάλληλη ταινία.
- Ρύθμιση ροής αίματος και τοποθέτηση του σάκου συλλογής στη θήκη ασφαλείας.
- Παρακολούθηση της ροής του σάκου συλλογής, εξασφαλίζοντας ότι η ροή συνεχίζεται κανονικά και αργά.
- Παρακολούθηση του ασθενή για οποιαδήποτε μεταβολή κατά την αφαίμαξη διάρκεια 10-20 λεπτά.

Μετά την ολοκλήρωση της διαδικασίας

- Δέσιμο των σωληνίσκων του σάκου και των σημείων διακοπής του σωλήνα όταν έχει γεμίσει στο σωστό βάρος (500ml αντιστοιχούν σε 600g)
- Αφήνουμε το αίμα στο κυτίο για να μην πήξει και αφαιρούμε τον καθετήρα.

- Άσκηση πίεσης στο σημείο με τολίπια.
- Απομάκρυνση του αίματος αναλόγως με τις εκάστοτε οδηγίες.
- Έλεγχος του σημείου πρόσβασης για αποφυγή αιμορραγίας.
- Τοποθέτηση τολυπίου και ταινίας στην περιοχή.
- Περίδεση του σημείου με ελαστικό επίδεσμο. Δίνουμε οδηγία στον ασθενή να τον αφαίρεση μετά από 2 ώρες.
- Δίνονται συστάσεις στον ασθενή να παραμείνει κλινήρης για 15min και να αποφύγει την άσκηση και το αλκοόλ για 24 ώρες.
- Προτροπή για ενυδάτωση.
- Επαναληπτική μέτρηση πίεσης στο αντίθετο άκρο. Σε περίπτωση χαμηλής πίεσης ζητάμε από τον ασθενή να παραμένει για να γίνει επανέλεγχος σε 15min.
- Ενημέρωση του ασθενή για το αίσθημα εξάντλησης για τις επόμενες μέρες. (Lim & Ho, 2017)



ΕΙΚΟΝΑ 3: ΣΗΜΕΙΑ ΠΡΟΣΒΑΣΗΣ ΓΙΑ ΦΛΕΒΟΚΕΝΤΗΣΗ

Υλικό- Μέθοδος

Για την διεκπεραίωση της εργασίας χρησιμοποιήθηκαν βιβλία από τη βιβλιοθήκη της νοσηλευτικής σχολής και της κεντρικής βιβλιοθήκης του Πανεπιστήμιου Ιωάννινων. Επίσης, έγινε αναζήτηση στην ηλεκτρονική σελίδα Pubmed όπου χρησιμοποιήθηκαν επιστημονικά άρθρα που αφορούσαν την αιμοχρωμάτωση, τη διαχείριση της νόσου και των νοσηλευτικών παρεμβάσεων. Οι λέξεις που χρησιμοποιήθηκαν ήταν η φροντίδα, η αιμοχρωμάτωση, η φλεβοτομή, η θεραπεία, ο σίδηρος και το αιμοποιητικό σύστημα. Όλη η βιβλιογραφική ανασκόπηση αλλά και η χρήση των άρθρων αφορούσε την τελευταία πενταετία και τη συσχέτιση αυτών με την αιμοχρωμάτωση.

Σκοπός: Είναι η ενημέρωση για την αιμοχρωμάτωση και οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις που θα μπορούσαμε να πράξουμε.

Αποτελέσματα: Τα αποτελέσματα έδειξαν την ανάγκη περαιτέρω έρευνας πάνω στις νοσηλευτικές παρεμβάσεις για τους ασθενείς που πάσχουν από αιμοχρωμάτωση.

Συμπεράσματα: Οι κληρονομικές διαταραχές της υπερφόρτωσης του σιδήρου αναπτύσσονται ως αποτέλεσμα της διατάραξης της συστηματικής ομοιοστασίας σιδήρου. Η πιο συνηθισμένη είναι η κληρονομική αιμοχρωμάτωση, μια ενδοκρινική διαταραχή της ανεπάρκειας της επιδιδίνης λόγω διαφόρων γενετικών αιτιολογιών, οδηγώντας σε ποικίλους κλινικούς φαινότυπους. Τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα όλων των τύπων κληρονομικής αιμοχρωμάτωσης είναι η υπερφόρτωση σιδήρου στα παρεγχυματικά κύτταρα ιστού, με ταυτόχρονη αποτυχία των μακροφάγων και εντεροκυττάρων να συγκρατούν το σίδηρο. Η μέθοδος θεραπείας πρώτης εκλογής είναι η φλεβοτομή, επιτυγχάνοντας την αποσυμφόρηση του οργανισμού από την υπερβολική εναπόθεση σιδήρου. Χωρίς να αποσαφηνίζεται ο ρόλος του νοσηλευτή στη διαχείριση της αιμοχρωμάτωσης.

ΕΡΕΥΝΑ

ΣΚΟΠΟΣ: Σκοπός της έρευνας είναι η διερεύνηση της αποτελεσματικότητας των τρόπων διαχείρισης της αιμοχρωμάτωση.

ΥΛΙΚΟ-ΜΕΓΕΘΟΣ: Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση στην επιστημονική ιστοσελίδα βιβλιογραφικής αναζήτησης Pubmed. Χρησιμοποιήθηκε ο αλγόριθμος hemochromatosis AND therapy με εφαρμογή φίλτρων Clinical Trial, Full text, 5 years, Humans τα οποία έδωσαν οχτώ αποτελέσματα. Από αυτά τα άρθρα χρησιμοποιήθηκαν τα τρία.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Η φλεβοτομή και η αφαίρεση ερυθρών αιμοσφαιρίων αποτελούν τις βασικές μεθόδους εκλογής για θεραπευτικούς σκοπούς.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ: Σύμφωνα με τις ποσοτικές μελέτες που μελετήθηκαν προέκυψε πως η κοινή γραμμή διαχείρισης της αιμάτωσης είναι επί το πλείστον η φλεβοτομή και η ερυθροκυτταροαφαίρεση. Ως εναλλακτική μέθοδος υπήρξε η φαρμακευτική με τη χορήγηση δεφεροξαμίνης. Η θεραπεία εκλογής παραμένει η φλεβοτομή με άμεση πτώση των επιπέδων φερριτίνης και λιγότερο κόστος.

1) Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial.

Ong, S., Dolling, L., Dixon, J., Nicoll, A., Gurrin, L., Wolthuizen, M., Wood, E., Anderson, G., Ramm, G., Allen, K., Olynyk, J., Crawford, D., Kava, J., Ramm, L., Gow, P., Durrant, S., Powell, L., Delatycki, M., 2017. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *The Lancet Haematology*, 4 (12) pp: e607-e614

Abstract

BACKGROUND:The iron overload disorder hereditary haemochromatosis is most commonly caused by HFE p.Cys282Tyr homozygosity. In the absence of results from any randomised trials, current evidence is insufficient to determine whether individuals with hereditary haemochromatosis and moderately elevated serum ferritin, should undergo iron reduction treatment. This trial aimed to establish whether serum ferritin normalisation in this population improved symptoms and surrogate biomarkers.

METHODS:This study was a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial done at three centres in Australia. We enrolled people who were homozygous for HFE p.Cys282Tyr, aged between 18 and 70 years, with moderately elevated serum ferritin, defined as 300-1000 µg/L, and raised transferrin saturation. Participants were randomly assigned, via a computer-generated random number, to undergo either iron reduction by erythrocytapheresis (treatment group) or sham treatment by plasmapheresis (control group). Randomisation was stratified by baseline serum ferritin (<600 µg/L or ≥600 µg/L), sex, and study site. Erythrocytapheresis and plasmapheresis were done every 3 weeks, the number of procedures and volume of red cells or plasma removed determined on the basis of each patient's haemoglobin, haematocrit, and serum ferritin concentration, as well their height and weight. In the erythrocytapheresis group, the target was to reduce serum ferritin to less than 300 µg/L. The number of procedures for the control group was based on the initial serum ferritin and prediction of decrease in serum ferritin of approximately 120 µg/L per treatment.

The primary outcome was patient-reported Modified Fatigue Impact Scale (MFIS) score, measured at baseline and before unblinding. Analyses were by intention to treat, including the safety analysis. The trial is registered with ClinicalTrials.gov, number [NCT01631708](#) and has been completed.

FINDINGS: Between Aug 15, 2012, and June 9, 2016, 104 participants were randomly assigned to the treatment (n=54) and control (n=50) groups, of whom 94 completed the study (50 in the treatment group and 44 in the control group). Improvement in MFIS score was greater in the treatment group than in the control group (mean difference -6.3, 95% CI -11.1 to -1.4, p=0.013). There was a significant difference in the cognitive subcomponent (-3.6, -5.9 to -1.3, p=0.0030), but not in the physical (-1.90 -4.5 to 0.63, p=0.14) and psychosocial (-0.54, -1.2 to 0.11, p=0.10) subcomponents. No serious adverse events occurred in either group. One participant in the control group had a vasovagal event and 17 participants (14 in the treatment group and three in the control group) had transient symptoms assessed as related to hypovolaemia. Mild citrate reactions were more common in the treatment group (32 events [25%] in 129 procedures) compared with the control group (one event [1%] in 93 procedures).

INTERPRETATION: To our knowledge, this study is the first to objectively assess the consequences of iron removal in individuals with hereditary haemochromatosis and moderately elevated serum ferritin. Our results suggest that serum ferritin normalisation by iron depletion could be of benefit for all individuals with hereditary haemochromatosis and elevated serum ferritin levels.

Μείωση του σιδήρου του σώματος σε αιμοχρωμάτωση σχετιζόμενη με HFE και μέτρια υπερφόρτωση σιδήρου (Mi-Iron): μια πολυκεντρική, τυφλή ελεγχόμενη από συμμετέχοντα τυχαιοποιημένη δοκιμή.

Αφηρημένα

ΙΣΤΟΡΙΚΟ: Η διαταραχή υπερφόρτωσης σιδήρου ή κληρονομική αιμοχρωμάτωση προκαλείται συνήθως από την ομόζυγη HFE p.Cys282Tyr. Ελλείπει αποτελεσματών

από τυχαιοποιημένες δοκιμές, τα σημερινά στοιχεία είναι ανεπαρκή για να προσδιοριστεί εάν άτομα με κληρονομική αιμοχρωμάτωση και μέτρια αυξημένη φερριτίνη ορού θα πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία μείωσης σιδήρου. Αυτή η δοκιμή στοχεύει στο να διαπιστωθεί εάν η ομαλοποίηση της φερριτίνης στον ορό σε αυτόν τον πληθυσμό βελτίωσε τα συμπτώματα και τους υποκατάστατους βιοδείκτες.

ΜΕΘΟΔΟΙ: Αυτή η μελέτη ήταν μια πολυκεντρική, τυφλή, τυφλή, ελεγχόμενη από συμμετέχοντα, ελεγχόμενη δοκιμή που έγινε σε τρία κέντρα στην Αυστραλία. Καταγράψαμε άτομα που ήταν ομόζυγα για HFE p.Cys282Tyr, ηλικίας μεταξύ 18 και 70 ετών, με μέτρια αυξημένη φερριτίνη ορού, που ορίστηκε ως 300-1000 $\mu\text{g} / \text{L}$, και αύξησε τον κορεσμό τρανσφερίνης. Οι συμμετέχοντες ανατέθηκαν τυχαία, μέσω τυχαίου αριθμού που δημιουργήθηκε από υπολογιστή, να υποβληθούν είτε σε μείωση σιδήρου με ερυθροκυτταροφαίρεση (ομάδα θεραπείας) είτε σε ψευδή θεραπεία με πλασμαφαίρεση (ομάδα ελέγχου). Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε με βάση τη φερριτίνη ορού ($<600 \mu\text{g} / \text{L}$ ή $\geq 600 \mu\text{g} / \text{L}$), το φύλο και το σημείο μελέτης. Η ερυθροκυτταροφαίρεση και η πλασμαφαίρεση πραγματοποιήθηκαν κάθε 3 εβδομάδες, ο αριθμός των διαδικασιών και ο όγκος των ερυθροκυττάρων ή του πλάσματος που αφαιρέθηκαν προσδιορίστηκαν με βάση την αιμοσφαιρίνη, τον αιματοκρίτη και τη συγκέντρωση φερριτίνης ορού σε κάθε ασθενή, καθώς και το ύψος και το βάρος τους. Στην ομάδα ερυθροκυτταροφαίρεσης, ο στόχος ήταν να μειωθεί η φερριτίνη ορού σε λιγότερο από 300 $\mu\text{g} / \text{L}$. Ο αριθμός των διαδικασιών για την ομάδα ελέγχου βασίστηκε στην αρχική φερριτίνη ορού και στην πρόβλεψη της μείωσης της φερριτίνης στον ορό περίπου 120 $\mu\text{g} / \text{L}$ ανά θεραπεία. Το κύριο αποτέλεσμα ήταν η βαθμολογία τροποποιημένης κρούσης επιδείνωσης κόπωσης (MFIS), μετρούμενη κατά την έναρξη και πριν από τη διάσπαση. Οι αναλύσεις αποσκοπούσαν στη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης ασφάλειας. Η δοκιμή καταχωρείται στο ClinicalTrials.gov και αριθμό. Το κύριο αποτέλεσμα ήταν η βαθμολογία τροποποιημένης κρούσης επιδείνωσης κόπωσης (MFIS), μετρούμενη κατά την έναρξη και πριν από τη διάσπαση. Οι αναλύσεις αποσκοπούσαν στη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης ασφάλειας. Η δοκιμή καταχωρείται στο ClinicalTrials.gov, με κωδικό. Το κύριο αποτέλεσμα ήταν η βαθμολογία τροποποιημένης κρούσης επιδείνωσης κόπωσης (MFIS), μετρούμενη κατά την έναρξη και πριν από τη διάσπαση. Οι αναλύσεις αποσκοπούσαν στη θεραπεία, συμπεριλαμβανομένης της ανάλυσης ασφάλειας. Η δοκιμή καταχωρείται στο ClinicalTrials.gov, αριθμός [NCT01631708](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT01631708) και έχει ολοκληρωθεί.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:Μεταξύ της 15ης Αυγούστου 2012 και της 9ης Ιουνίου 2016, 104 άτομα συμμετείχαν τυχαία στις ομάδες θεραπείας (n = 54) και ελέγχου (n = 50), εκ των οποίων 94 ολοκλήρωσαν τη μελέτη (50 στην ομάδα θεραπείας και 44 στην ομάδα ομάδα ελέγχου). Η βελτίωση της βαθμολογίας του MFIS ήταν μεγαλύτερη στην ομάδα θεραπείας σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (μέση διαφορά -6,3, 95% CI -11,1 έως -1,4, p = 0,01). Υπήρξε σημαντική διαφορά στην γνωστική υπομονάδα (-3,6, -5,9 έως -1,3, p = 0,0030), αλλά όχι στη φυσική (-1,90-4,5 έως 0,63 , p = 0, 14) και ψυχοκοινωνικές (-0.54, -1.2 έως 0.11, p = 0.10) υπο-συνιστώσες. Δεν παρατηρήθηκαν σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες σε καμία ομάδα. Ένας συμμετέχων στην ομάδα ελέγχου είχε ένα αγγειοδιασταλτικό συμβάν και 17 συμμετέχοντες (14 στην ομάδα θεραπείας και τρεις στην ομάδα ελέγχου) είχαν παροδικά συμπτώματα που εκτιμήθηκαν ότι σχετίζονταν με την υποογκαιμία.

ΕΡΜΗΝΕΙΑ:Από τη δική μας γνώση, αυτή η μελέτη είναι η πρώτη που αντικειμενικά αξιολογεί τις συνέπειες της αφαίρεσης σιδήρου σε άτομα με κληρονομική αιμοχρωμάτωση και μέτρια αυξημένη φερριτίνη ορού.Τα αποτελέσματά μας υποδεικνύουν ότι η ομαλοποίηση της φερριτίνης ορού με την εξάντληση του σιδήρου θα μπορούσε να είναι επωφελής για όλα τα άτομα με κληρονομική αιμοχρωμάτωση και αυξημένα επίπεδα φερριτίνης στον ορό.

2) Eur J Haematol. 2015 Dec;95(6):545-50. doi: 10.1111/ejh.12530. Epub 2015 Mar 27.

Deferasirox in patients with iron overload secondary to hereditary hemochromatosis: results of a 1-yr Phase 2 study.

Cançado R, Melo MR, de Moraes Bastos R, Santos PC, Guerra-Shinohara EM, Chiatton C, Ballas SK.

Abstract

This open-label, prospective, phase 2 study evaluated the safety and efficacy of deferasirox (10 ± 5 mg/kg/d) in patients with hereditary hemochromatosis (HH) and iron overload refractory to or intolerant of phlebotomy. Ten patients were enrolled and all completed the 12-month treatment period. There were significant decreases from baseline to end of study (i.e., 12 months) in median serum ferritin ($P < 0.001$), mean transferrin saturation ($P < 0.05$), median liver iron concentration ($P < 0.001$), and mean alanine aminotransferase ($P < 0.05$). The median time to achieve serum ferritin reduction $\geq 50\%$ compared to baseline was 7.53 months. The most common adverse events were mild, transient diarrhea ($n = 5$) and nausea ($n = 2$). No patient experienced an increase in serum creatinine that exceeded the upper limit of normal. These data confirm that deferasirox was well tolerated and effective in reducing iron burden in patients with hereditary hemochromatosis and could be a safe alternative to phlebotomy in selected patients.

KEYWORDS: chelation therapy; deferasirox; erythrocytapheresis; hereditary hemochromatosis; iron overload; phlebotomy; transfusional siderosis

Deferasirox σε ασθενείς με υπερφόρτωση σιδήρου δευτερογενείς στην κληρονομική αιμοχρωμάτωση: αποτελέσματα μιας μελέτης Φάσης 2 1 έτους.

Αφηρημένη

Αυτή η ανοιχτή, προοπτική μελέτη φάσης 2 αξιολόγησε την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της δεφερασισρόξ (10 ± 5 mg / kg / d) σε ασθενείς με κληρονομική αιμοχρωμάτωση (HH) και υπερφόρτωση σιδήρου ανθεκτική ή μη ανεκτική στη φλεβοτομή. Δέκα ασθενείς εγγράφησαν και όλοι ολοκλήρωσαν την περίοδο θεραπείας 12 μηνών. Υπήρξαν σημαντικές μειώσεις από την έναρξη έως το τέλος της μελέτης (δηλαδή, 12 μήνες) στη διάμεση φερριτίνη ορού ($P < 0.001$), τον μέσο κορεσμό τρανσφερίνης ($P < 0.05$), τη διάμεση συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ ($P < 0.001$) και τη μέση αμινοτρανσφεράση της αλανίνης ($P < 0,05$). Ο διάμεσος χρόνος για την επίτευξη της μείωσης της φερριτίνης ορού $\geq 50\%$ σε σύγκριση με την αρχική τιμή ήταν 7,53 μήνες. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν η ήπια, παροδική διάρροια ($n = 5$)

και ναυτία (n = 2).Κανένας ασθενής δεν εμφάνισε αύξηση της κρεατινίνης ορού που υπερβαίνει το ανώτερο φυσιολογικό όριο.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:θεραπεία χηλίωσης,deferasirox,Ερυθροκυτταροφαίρεση, κληρονομική αιμοχρωμάτωση,υπερφόρτωση σιδήρου,φλεβοτομία,μεταστατική σιδήρωση

3) Transfusion. 2016 Jan;56(1):261-70. doi: 10.1111/trf.13328. Epub 2015 Sep 10.

Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial.

Rombout-Sestrienkova E, Winkens B, Essers BA, Nieman FH, Noord PA, Janssen MC, van Deursen CT, Boonen A, Reuser-Kaasenbrood EP, Heeremans J, van Kraaij M, Masclee A, Koek GH.

Abstract

BACKGROUND:

Phlebotomy is standard maintenance treatment of patients with hereditary hemochromatosis (HH). Erythrocytapheresis, which selectively removes red blood cells, provides a new, potentially more effective treatment option. Our aim was to evaluate the effectiveness of erythrocytapheresis over phlebotomy for maintenance therapy in patients with HH.

STUDY DESIGN AND METHODS:We conducted a two-treatment-arms, randomized, crossover clinical trial, involving 46 patients, treated for 1 year with either erythrocytapheresis or phlebotomy to keep the ferritin level at not more than 50 µg/L. After 1 year, patients were switched to the other treatment modality. Primary endpoint was the number of treatment procedures per treatment year. Secondary endpoints were intertreatment intervals, several aspects of health-related quality of life, costs, and patient discomfort as well as preference for one of both treatments.

RESULTS:The mean number of required treatment procedures per treatment year was significantly higher using phlebotomy versus erythrocytapheresis (3.3 vs. 1.9; mean difference, 1.4; 95% confidence interval, 1.1-1.7). The median intertreatment time was 2.3 times longer for erythrocytapheresis. There was no significant difference in overall health assessed by SF-36 and EQ-5D, respectively, between both treatments arms. The number of self-reported swollen joints was significantly higher during phlebotomy treatment. The mean treatment costs of one treatment year were 235€ for phlebotomy versus 511€ for erythrocytapheresis. Eighty percent of patients preferred erythrocytapheresis as treatment method.

CONCLUSION:Erythrocytapheresis significantly reduced the number of treatment procedures per treatment year, although the mean treatment costs per year are higher in our health care system. It is the preferred treatment for the majority of patients.

Ερυθροκυτταροφαίρεση έναντι φλεβοτομής στη θεραπεία συντήρησης ασθενών με αιμοχρωμάτωση HFE: αποτελέσματα από τυχαιοποιημένη διασταύρωση.

Αφηρημένη

ΙΣΤΟΡΙΚΟ:Η φλεβοτομή είναι συνήθης θεραπεία συντήρησης ασθενών με κληρονομική αιμοχρωμάτωση (HH). Η ερυθροκυτταροφαίρεση, η οποία απομακρύνει επιλεκτικά τα ερυθροκύτταρα, παρέχει μια νέα, δυνητικά πιο αποτελεσματική θεραπευτική επιλογή. Στόχος μας ήταν να αξιολογήσουμε την αποτελεσματικότητα της ερυθροκυτταροφαίρεσης έναντι της φλεβοτομής για τη θεραπεία συντήρησης σε ασθενείς με HH.

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΩΝ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ:Πραγματοποιήσαμε μια κλινική δοκιμή με διπλή θεραπεία, τυχαιοποιημένη, διασταύρωση, στην οποία συμμετείχαν 46 ασθενείς, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε θεραπεία για 1 χρόνο με ερυθροκυτταροφαίρεση ή φλεβοτομή για να διατηρήσουν το επίπεδο φερριτίνης σε όχι περισσότερο από 50 µg

/ L. Μετά από 1 χρόνο, οι ασθενείς μεταφέρθηκαν στην άλλη μέθοδο θεραπείας. Το κύριο τελικό σημείο ήταν ο αριθμός των διαδικασιών θεραπείας ανά έτος θεραπείας. Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία ήταν διαστήματα μεταξύ των διαστημάτων θεραπείας, διάφορες πτυχές της ποιότητας ζωής που σχετίζεται με την υγεία, το κόστος και η δυσφορία του ασθενούς, καθώς και η προτίμηση για μία από τις δύο θεραπείες.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:Ο μέσος αριθμός απαιτούμενων διαδικασιών θεραπείας ανά έτος θεραπείας ήταν σημαντικά υψηλότερος χρησιμοποιώντας τη φλεβοτομή έναντι της ερυθροκυτταροφαίρεσης (3.3 έναντι 1.9, μέση διαφορά, 1.4, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1.1-1.7). Ο διάμεσος χρόνος ενδοεπεξεργασίας ήταν 2,3 φορές μεγαλύτερος για την ερυθροκυτταροφαίρεση. Δεν υπήρχε σημαντική διαφορά στη συνολική υγεία που εκτιμήθηκε με SF-36 και EQ-5D, αντίστοιχα, μεταξύ των δύο χειρισμών. Ο αριθμός των αυτοαναφερόμενων διογκωμένων αρθρώσεων ήταν σημαντικά υψηλότερος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με φλεβοτομή. Το μέσο κόστος θεραπείας ενός έτους θεραπείας ήταν 235 € για φλεβοτομή έναντι 511 € για ερυθροκυτταροφαίρεση. Το 80% των ασθενών προτιμούσε την ερυθροκυτταροφαίρεση ως μέθοδο θεραπείας.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ:Η ερυθροκυτταροφαίρεση μείωσε σημαντικά τον αριθμό των θεραπευτικών διαδικασιών ανά έτος θεραπείας, αν και το μέσο κόστος θεραπείας ετησίως είναι υψηλότερο στο σύστημα υγείας μας. Είναι η προτιμώμενη θεραπεία για την πλειονότητα των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Βιβιλάκη, Β., Γιαννακοπούλου, Μ., Γκοβίνα, Ο., και συν (2015). *Εισαγωγή στη Νοσηλευτική Επιστήμη και τη Φροντίδα Υγείας*. Cyprus: BROKEN HILL PUBLISHERS LTD.

Χαράτση-Γιωτάκη, Ε. (2014). *Σύγχρονη Εσωτερική Παθολογία*. Ιωάννινα: Ιδιωτική Έκδοση.

ΑΓΓΛΙΚΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Adams, P., (2015). Epidemiology and diagnostic testing for hemochromatosis and iron overload. *International Journal of Laboratory Hematology*, 37, pp.25-30.

Adams, P., Altes, A., Brissot, P., Butzeck, B., Cabantchik, I., Cançado, R., Distant, S., Evans, P., Evans, R., Ganz, T., Girelli, D., Hultcrantz, R., McLaren, G., Marris, B., Milman, N., Nemeth, E., Nielsen, P., Pineau, B., Piperno, A., Porto, G., Prince, D., Ryan, J., Sanchez, M., Santos, P., Swinkels, D., Teixeira, E., Toska, K., Vanclooster, A., and White, D., (2018). Therapeutic recommendations in HFE hemochromatosis for p.Cys282Tyr (C282Y/C282Y) homozygous genotype. *Hepatology International*, 12(2), pp.83-86.

Anderson, G. and Frazer, D. (2017). Current understanding of iron homeostasis. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 106(Supplement 6), pp.1559S-1566S.

Barton, J., Edwards, C.J, Corwin, Q., 2018. *HFE Hemochromatosis*. [e-book]. Publisher: GeneReviews. Available at: University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20301613> [Accessed at 21 September 2019].

Brissot, P., Troadec, M., Loréal, O., Brissot, E., 2018. Pathophysiology and classification of iron overload diseases; update 2018. *Transfusion Clinique et Biologique*, [e-journal] <https://doi.org/10.1016/j.tracli.2018.08.006>

- Brissot, P., Cavey, T., Ropert, M., Guggenbuhl, P., Loréal, O., 2017. Genetic hemochromatosis: Pathophysiology, diagnostic and therapeutic management. *La Presse Médicale*, 46 (12) pp: e288-e295
- Bunn, H., Aster, J., (2017). *Pathophysiology of Blood Disorders*, 2ed. New York, N.Y.: McGraw-Hill Education LLC.
- Cançado, R., Melo, M., de Moraes Bastos, R., Santos, P., Guerra-Shinohara, E., Chiattoné, C., Ballas, S., 2015. Deferasirox in patients with iron overload secondary to hereditary hemochromatosis: results of a 1-yr Phase 2 study. *European Journal of Hematology*, 95 (6) pp: 545-550
- Hamdi-Rozé, H., Ben Ali, Z., Ropert, M., Detivaud, L., Aggoune, S., Simon, D., Pelletier, G., Deugnier, Y., David, V., Bardou-Jacquet, E., 2019. Variable expressivity of HJV related hemochromatosis: “Juvenile” hemochromatosis?. *Blood Cells, Molecules, and Diseases*, 74 (2019) pp. 30-33
- Hollerer, I., Bachmann, A., Muckenthaler, M., 2017. Pathophysiological consequences and benefits of HFE mutations: 20 years of research. *Haematologica*, 102 (5) pp: 809-817
- Imam, M., Zhang, S., Ma, J., Wang, H. and Wang, F. (2017). Antioxidants Mediate Both Iron Homeostasis and Oxidative Stress. *Nutrients*, 9(7), p.671.
- Kuhn, V., Diederich, L., Keller, T., Kramer, C., Lückstädt, W., Panknin, C., Suvorava, T., Isakson, B., Kelm, M. and Cortese-Krott, M. (2017). Red Blood Cell Function and Dysfunction: Redox Regulation, Nitric Oxide Metabolism, Anemia. *Antioxidants & Redox Signaling*, 26(13), pp.718-742.
- Loréal, O., Cavey, T., Robin, F., Kenawi, M, Guggenbuhl, P., Brissot, P., 2018. Iron as a Therapeutic Target in HFE-Related Hemochromatosis: Usual and Novel Aspects. *Pharmaceuticals (Basel, Switzerland)*, 11 (4)
- Lim, H., Ho, W., (2017). Performing therapeutic venesection in a doctor’s surgery. *Australian Family Physician*, 46(3), pp.132-138.

Mantilla-Hernández, J., Amaya-Mujica, J., 2019. Juvenile hemochromatosis with multi-organ involvement diagnosed at autopsy. *Revista Española de Patología*, 52 (1) pp: 45-49

Mescher, A., (2015). *Junquera's Βασική Ιστολογία*. 6th ed. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΕΚΔΟΣΕΙΣ Π. Χ. ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ.

Murray, C., De Gelder, T., Pringle, N., Johnston, J. and Doherty, M., (2016). Management of iron overload in the Canadian hematology/oncology population: Implications for nursing practice. *Canadian Oncology Nursing Journal*, 26(1), pp.19-28.

Oppl, B., Zwerina, J., 2015. Hämochromatose. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 74 (7) pp: 609-617

Oh, K., & Kim, K., (2016). Clinical applications of therapeutic phlebotomy. *Journal of Blood Medicine*, Volume 7, pp.139-144.

Ong, S., Dolling, L., Dixon, J., Nicoll, A., Gurrin, L., Wolthuizen, M., Wood, E., Anderson, G., Ramm, G., Allen, K., Olynyk, J., Crawford, D., Kava, J., Ramm, L., Gow, P., Durrant, S., Powell, L., Delatycki, M., 2017. Reduction of body iron in HFE-related haemochromatosis and moderate iron overload (Mi-Iron): a multicentre, participant-blinded, randomised controlled trial. *The Lancet Haematology*, 4 (12) pp: e607-e614

Quigley, P., (2016). Hereditary Hemochromatosis: *Dealing with iron overload*. *Nursing*, 46(5), pp.36-43.

Porter L.J., Rawla P., 2019. *Hemochromatosis*. [e-book]. Publisher: StatPearls Publishing. Available at: StatPearls. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28613612> [Accessed at 21 September 2019].

Powell, L., Seckington, R., Deugnier, Y., 2016. Haemochromatosis. *The Lancet*, 388 (10045) pp: 706-716

Rombout-Sestrienkova, E., Nieman, F., Essers, B., et. al., 2016. Erythrocytapheresis versus phlebotomy in the maintenance treatment of HFE hemochromatosis patients: results from a randomized crossover trial. *Transfusion*, 56 (1) pp: 261-270

Rodgers, G., Young, N., (2019). *Bethesda Handbook of Clinical Hematology*, The. Lippincott, Williams & Wilkins.

Ruefer, A., Bapst, C., Benz, R., Bremerich, J., Cantoni, N., Infanti, L., Samii, K., Schmid, M., and Vallée, J., (2017). Role of liver magnetic resonance imaging in hyperferritinaemia and the diagnosis of iron overload. *Swiss Medical Weekly*, 147(4546).

Sangkhae, V., Nemeth, E., (2017). Regulation of the Iron Homeostatic Hormone Hepcidin. *Advances in Nutrition: An International Review Journal*, 8(1), pp.126-136.

Sherwood, L. (2016). *Εισαγωγή στη φυσιολογία του Ανθρώπου: Από τα κύτταρα στα συστήματα*. 8th ed. Αλεξανδρούπολη: Ακαδημαϊκές Εκδόσεις Ι. Μπάσδρα & ΣΙΑ.

Tinsley, S., Hoehner-Cooper, C., (2018). Transitioning Patients With Iron Overload From Exjade to Jadenu. *Journal of Infusion Nursing*, 41(3), pp.171-175.

EIKONEΣ

ΙΣΤΟΣΕΛΙΔΑ GOOGLE

EIKONA 1

https://www.google.com/search?q=Venesection&rlz=1C1SQJL_elGR827GR827&sxsrf=ACYBGNSgdgehPcwqElqZEUJV5BErWwqCug:1569139374356&tbm=isch&source=iu&ictx=1&fir=EhQoeDJOerNzkM%253A%252CRfDebedXsoLPSM%252C_&vet=1&usg=AI4_-kS2ay1guw1ApXfIwv1xizKtH9kSig&sa=X&ved=2ahUKEwj_uovY--PkAhUFKFAKHSfWA5oQ9QEwCnoECAQQBg#imgsrc=Gb6msZPe4K7NfM:&vet=1

EIKONA 2

<http://langfordhall.ie/services/venesection-for-haemochromatosis-2/>

EIKONA 3

<https://aafiyahealthcare.com/fasd-venesection/>

