



ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ

## ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Αναιμία στη κύηση, μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση.**



Υπεύθυνες φοιτήτριες: Κατσάρα Ελισάβετ, Κατσάρα Ιουλία

Εποπτεύον καθηγήτρια: Οροβού Ειρήνη

## Περιεχόμενα

Αναιμία στη κύηση, μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση. (Συστηματική ανασκόπηση) .	1
Περίληψη .....	3
Abstract.....	4
Εισαγωγή .....	5
<b>ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ .....</b>	<b>8</b>
1.1 Ορισμός.....	8
1.2 Διάγνωση.....	9
1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία .....	11
1.4 Συμπτώματα.....	12
1.5 Ταξινόμηση .....	13
1.5.1 Παθοφυσιολογική ταξινόμηση .....	14
1.5.2 Μορφολογική ταξινόμηση.....	16
1.6 Μικροκυτταρικές Αναιμίες.....	17
1.7 Μακροκυτταρικές αναιμίες .....	17
1.8 Νορμοκυτταρικές αναιμίες .....	18
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>.....</b>	<b>18</b>
2. Αναιμίες στην κύηση .....	18
2.1 Αναιμία από αραΐωση .....	18
2.2 Σιδηροπενική αναιμία.....	19
2.3 Μεγαλοβλαστική αναιμία .....	27
2.4 Μεσογειακή αναιμία/ Θαλασσαιμίες.....	32
2.5 Δρεπανοκυτταρική αναιμία .....	40
2.6 Αυτοάνοση Αιμολυτική αναιμία .....	41
2.7 Απλαστική αναιμία.....	41
<b>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: Αναιμία στη κύηση, μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση .....</b>	<b>45</b>
3.1 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας.....	49
3.2 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας .....	53
3.3 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της μεσογειακής αναιμίας .....	54
3.4 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.....	59
3.5 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας.....	63
3.2 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της απλαστικής αναιμίας.....	65
Συμπεράσματα- Συζήτηση.....	66
Βιβλιογραφία.....	69

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, λαμβάνει χώρα μια σειρά αλλαγών σε ανατομικό, φυσιολογικό, βιοχημικό αλλά και ψυχολογικό επίπεδο. Η αναιμία αποτελεί ένα από τα πιο συχνά προβλήματα που απαντώνται στην κλινική φροντίδα των εγκύων.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να αναλύσει τα τελευταία επιστημονικά δεδομένα που σχετίζονται με την αναιμία στη κύηση, την μαιευτική φροντίδα και την θεραπευτική αντιμετώπιση της.

**Υλικά- Μέθοδοι:** Για την βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε αναζήτηση λέξεων-κλειδιών (pregnancy, obstetrical care, anaemias, complications, iron deficiency, megaloblastic anemia, thalassemias) σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και επιλεγμένους ιστότοπους (PubMed, Medline, Scopus και Google scholar), με σκοπό την εύρεση επιστημονικών μελετών που σχετίζονται με την αναιμία στη κύηση, την μαιευτική φροντίδα και την αντιμετώπιση της. Περιελήφθησαν μελέτες που είναι γραμμένες στα αγγλικά και στα ελληνικά με ημερομηνία δημοσίευσης από το 2000 και μετά.

**Αποτελέσματα:** Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι εκτός από τη φυσιολογική αναιμία της κύησης που οφείλεται σε αιμοαραίωση, υπάρχουν αρκετοί τύποι επίκτητων και συγγενών αναιμιών με διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς που οδηγούν στην εμφάνιση αναιμίας. Η συχνότερη αναιμία που εντοπίζεται στις εγκύους είναι η σιδηροπενική αναιμία ενώ από τις συγγενείς αναιμίες οι συχνότερες είναι οι θαλασσαιμίες και η δρεπανοκυτταρική αναιμία. Η σωστή διατροφή παίζει κύριο ρόλο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης των γυναικών με σιδηροπενική και μεγαλοβλαστική αναιμία καθώς συμβάλλει στην καλή υγεία της μητέρας και στην φυσιολογική ανάπτυξη του εμβρύου και του νεογνού. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με την αναιμία στην κύηση επηρεάζουν τόσο την μητέρα όσο και το έμβryo/νεογνό. Αν και ένας σημαντικός αριθμός επιπλοκών μπορεί να λάβει χώρα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, η προσεχτική παρακολούθηση της αναιμικής εγκύου από ένα έμπειρο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό (μαίες, μαιευτήρες, αιματολόγους, διατροφολόγους) μπορεί να οδηγήσει σε επιτυχή έκβαση αυτής. Ειδικότερα, το μαιευτικό προσωπικό παίζει έναν καίριο ρόλο στην επίτευξη της σωματικής και ψυχικής υγείας της εγκύου και την εξασφάλιση μιας ομαλής εγκυμοσύνης και τοκετού.

**Συμπεράσματα:** Η εγκυμοσύνη σε γυναίκες με διαφορετικούς τύπους αναιμίας θα πρέπει να θεωρείται υψηλού κινδύνου τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβryo. Τα ευνοϊκά αποτελέσματα των κύσεων συνιστούν το αποτέλεσμα της συνεχούς και εξειδικευμένης ιατρικής και μαιευτικής φροντίδας πριν την σύλληψη, προγεννητικά και μετά τον τοκετό.

Λέξεις κλειδιά: εγκυμοσύνη, μαιευτική φροντίδα, αναιμίες, επιπλοκές, έλλειψη σιδήρου, μεγαλοβλαστική αναιμία, θαλασσαιμία

## Abstract

**Introduction:** During pregnancy, a series of changes take place at an anatomical, physiological, biochemical and psychological level. Anemia is one of the most common problems encountered in the clinical care of pregnant women. Proper nutrition plays a key role during pregnancy and lactation as it contributes to the good health of the mother and the normal development of the fetus and newborn. The Mediterranean diet is a model diet that presents multiple health benefits.

**Purpose of the study:** The purpose of this study was to analyze the latest scientific data related to anemia in pregnancy, obstetric care and its treatment.

**Materials-Methods:** For the literature review, keywords (pregnancy, obstetrical care, anaemias, complications, iron deficiency, megaloblastic anemia, thalasseмии) were searched in electronic databases and selected websites (PubMed, Medline, Scopus and Google scholar), with in order to find scientific studies related to anemia in pregnancy, obstetric care and its treatment. Studies written in English and Greek with a publication date from 2000 onwards were included.

**Results:** The results showed that in addition to the normal anemia of pregnancy due to hemodilution, there are several types of acquired and congenital anemias with different pathogenic mechanisms leading to the occurrence of anemia. The most common anemia found in pregnant women is iron deficiency anemia, while the most common congenital anemias are thalassemia and sickle cell anemia. Proper nutrition plays a key role during the pregnancy of women with iron deficiency and megaloblastic anemia as it contributes to the good health of the mother and the normal development of the fetus and newborn. Complications associated with anemia in pregnancy affect both the mother and the fetus/newborn. Although a significant number of complications can occur during pregnancy, careful monitoring of the anemic pregnant woman by an experienced medical and nursing staff (midwives, obstetricians, hematologists, nutritionists) can lead to a successful outcome. In particular, the obstetric staff plays a key role in achieving the physical and mental health of the pregnant woman and ensuring a smooth pregnancy and delivery.

**Conclusions:** Pregnancy in women with different types of anemia should be considered a high-risk risk for both mother and fetus. Favorable pregnancy outcomes are the result of continuous and specialized medical and obstetrical care before conception, antenatally and postpartum. **Conclusions:** Pregnancy in women with different types of anemia should be considered a high-risk risk for both mother and fetus. Favorable pregnancy outcomes are the result of continuous and specialized medical and obstetrical care before conception, antenatally and postpartum.

**Keywords:** pregnancy, obstetrical care, anaemias, complications, iron deficiency, megaloblastic anemia, thalasseмии

## Εισαγωγή

Αναιμία είναι η παθολογική κατάσταση κατά την οποία ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης στο αίμα είναι μειωμένα, με αποτέλεσμα την περιορισμένη μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς του σώματος. Η αναιμία αποτελεί δείκτη πτωχής διατροφής και κακής κατάστασης της υγείας. Η διαφορική διάγνωση και η θεραπεία των διαφόρων μορφών της αναιμίας, κατέστη δυνατή τα τελευταία χρόνια, με την ανάπτυξη της βιοχημείας, της μοριακής βιολογίας και της βιοτεχνολογίας. Η αναιμία αποτελεί ένα από τα πιο συχνά προβλήματα που απαντώνται καθημερινά στην κλινική πράξη και αποτελεί το αντικείμενο ενασχόλησης πολλαπλών ειδικοτήτων των επαγγελματιών υγείας (ιατροί, νοσηλευτικό προσωπικό, κλινικοί διατροφολόγοι) (Turner et al, 2022).

Η εμφάνιση συμπτωμάτων εξαρτάται από το βαθμό υποξίας, το επίπεδο δραστηριότητας του ατόμου, τη διάρκεια της αναιμίας, την ύπαρξη ενός υποκείμενου νοσήματος και την αποτελεσματικότητα των προσαρμοστικών μηχανισμών. Τα συμπτώματα της αναιμίας περιλαμβάνουν ωχρότητα, αίσθημα ψύχους, ταχυκαρδία, χαμηλή αρτηριακή πίεση, δύσπνοια ειδικά κατά την άσκηση, μυϊκή αδυναμία, κεφαλαλγία, ζάλη, ίλιγγος, αδυναμία πνευματικής συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα, αϋπνία, εύκολη κόπωση, ανορεξία, ναυτία. Σε περιπτώσεις σοβαρής αναιμίας μπορεί να παρουσιαστούν σημεία καρδιακής ανεπάρκειας ή και κώμα (Chararro & Suchdev, 2019).

Στην κλινική πράξη, οι αναιμίες κατηγοριοποιούνται σε τρεις ομάδες: την μικροκυτταρική, την νορμοκυτταρική και την μακροκυτταρική. Σημαντική είναι η συμβολή του νοσηλευτή διαχειριστή της φροντίδας στον έλεγχο των συμπτωμάτων με παρεμβάσεις όπως η καθοδήγηση, η μείωση του άγχους, η αγωγή υγείας, η εκπαίδευση και η διδασκαλία στον τρόπο ζωής, η διαχείριση των φαρμάκων και η καθοδήγηση στο σύστημα υγείας (Turner et al, 2022).

Η αναιμία στις έγκυες γυναίκες συνιστά μία από τις συχνότερες επιπλοκές της κύησης. Κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης, λαμβάνει χώρα μια σειρά αλλαγών σε ανατομικό, φυσιολογικό, βιοχημικό αλλά και ψυχολογικό επίπεδο. Οι λειτουργικές και ανατομικές αλλαγές που εντοπίζονται κατά την κύηση είναι ποικίλες και εντοπίζονται σε όλα τα συστήματα της εγκύου όπως είναι το αναπαραγωγικό, το μυοσκελετικό, το

ουροποιητικό, το γαστρεντερικό, το αναπνευστικό, το καρδιαγγειακό, το νευρικό, το ενδοκρινικό σύστημα και οι μαστοί (Ιατράκης, 2015).

Ειδικότερα, κατά την κύηση παρατηρείται αυξημένος όγκος αίματος, επιταχυνόμενη παραγωγή ερυθρών αιμοσφαιρίων, ελάττωση της αντίστασης στα περιφερικά αγγεία και αυξημένη καρδιακή παροχή. Η καρδιακή παροχή μάλιστα αυξάνει από 30-50% κατά την 32η εβδομάδα της κύησης σε σχέση με τα επίπεδα πριν την κύηση (Ιατράκης, 2015). Επιπρόσθετα, σημειώνεται ότι μπορεί να υπάρξει μια φυσιολογική πτώση της συγκέντρωσης της αιμοσφαιρίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης λόγω της αύξησης του κυκλοφορούντος όγκου αίματος και αυτό μπορεί στην πραγματικότητα να βελτιώσει τη ροή του αίματος και τη μεταφορά οξυγόνου, χάρη στη μείωση του ιξώδους του αίματος. Όλες αυτές οι μεταβολές έχουν ως στόχο την προετοιμασία της εγκύου για τον τοκετό και την εξασφάλιση της φυσιολογικής ανάπτυξης του εμβρύου (Lowensohn et al, 2016).

Η σημαντική αύξηση του κυκλοφορούντος όγκου αίματος σε σχέση με την αύξηση της μάζας των ερυθρών κυττάρων του αίματος οδηγεί στην εμφάνιση αναιμίας από αραιώση. Επιπρόσθετα, άλλες αιτίες αναιμίας κατά την κύηση είναι η έλλειψη σιδήρου και φυλλικού οξέος, η έλλειψη της βιταμίνης B12, οι αιμοσφαιρινοπάθειες, η αιμολυτική αναιμία, η απλαστική αναιμία, οι πιθανές επιπλοκές της κύησης όπως είναι η προεκλαμψία, η οξεία αιμορραγία και η σήψη καθώς και η τοξικότητα λόγω έκθεσης σε χημική ουσία, η κακοήθεια, η διήθηση του μυελού των οστών από αιματολογικά νοσήματα και η απλασία μυελού (Goonewardene et al, 2012).

Σημειώνεται ότι η φυσιολογική αναιμία της κύησης λόγω αιμοαραιώσης πρέπει να διακρίνεται από την ανάπτυξη σοβαρών τύπων αναιμίας της κύησης που αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης επιπλοκών κατά την κύηση. Τα συχνότερα αίτια αναιμίας της κύησης είναι η σιδηροπενική αναιμία και η αναιμία λόγω έλλειψης σε φυλλικό οξύ (Benson et al, 2021). Η αναιμία στην εγκυμοσύνη είναι ένα παγκόσμιο πρόβλημα υγείας που επηρεάζει σχεδόν τις μισές έγκυες γυναίκες παγκοσμίως. Οι υψηλές εμβρυϊκές απαιτήσεις για σίδηρο καθιστούν την ανεπάρκεια σιδήρου την πιο κοινή αιτία αναιμίας της εγκυμοσύνης, με τις άλλες ανεπάρκειες μικροθρεπτικών συστατικών να συμβάλλουν λιγότερο συχνά. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, ανθρώπινα παθογόνα όπως το αγκυλόστομα, το παράσιτο της ελονοσίας και ο ιός της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας αποτελούν σημαντικούς αιτιολογικούς παράγοντες για την εμφάνιση αναιμίας στην εγκυμοσύνη. Οι αιμοσφαιρινοπάθειες, όπως είναι η δρεπανοκυτταρική

αναιμία και η θαλασσαιμία απαιτούν εξειδικευμένη φροντίδα. Η απλαστική αναιμία είναι μια σπάνια, νοσηρή αιτία αναιμίας της εγκυμοσύνης και αντιμετωπίζεται με μεταγγίσεις μέχρι την ολοκλήρωση της κύησης (Lee & Okam, 2011).

Η αναιμία κατά την εγκυμοσύνη φαίνεται ότι έχει αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία της μητέρας και του παιδιού ενώ αυξάνει τον κίνδυνο μητρικής και περιγεννητικής θνησιμότητας και νοσηρότητας. Οι αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία της μητέρας περιλαμβάνουν την κόπωση, την μειωμένη ανοσοποιητική λειτουργία, τον αυξημένο κίνδυνο καρδιακών παθήσεων και την θνησιμότητα. Ορισμένες μελέτες έχουν δείξει ότι η αναιμία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συμβάλλει στο 23% των έμμεσων αιτιών θανάτων των μητέρων στις αναπτυσσόμενες χώρες. Η αναιμία στην εγκυμοσύνη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού και γέννησης νεογνών χαμηλού βάρους, αυξημένο κίνδυνο ενδομήτριων θανάτων, χαμηλή βαθμολογία APGAR και περιορισμό της ενδομήτριας ανάπτυξης (Stephen et al, 2018).

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν η ανασκόπηση της πρόσφατης διεθνούς και ελληνικής βιβλιογραφίας και η παρουσίαση των ευρημάτων όσο αφορά την διαχείριση των αναιμιών κατά την κύηση στο σχολικό περιβάλλον και τον ρόλο του μαιευτικού προσωπικού. Για την βιβλιογραφική ανασκόπηση πραγματοποιήθηκε αναζήτηση λέξεων-κλειδιών (pregnancy, obstetrical care, anaemias, complications, iron deficiency, megaloblastic anemia, thalasseмии) σε ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων και επιλεγμένους ιστότοπους (PubMed, Medline, Scopus και Google scholar), με σκοπό την εύρεση επιστημονικών μελετών που σχετίζονται με την αναιμία στη κύηση, την μαιευτική φροντίδα και την αντιμετώπιση της. Περιελήφθησαν μελέτες που είναι γραμμένες στα αγγλικά και στα ελληνικά με ημερομηνία δημοσίευσης από το 2000 και μετά.

# ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

## ΑΝΑΙΜΙΕΣ ΚΑΙ ΑΝΑΙΜΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

### 1.1 Ορισμός

Η αναιμία αποτελεί ένα παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες που αφορά όλες τις ηλικιακές ομάδες. Η αναιμία ορίζεται ως η μείωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων ανά κυβικό χιλιοστό αίματος (ή μείωση της συγκέντρωσης αιμοσφαιρίνης, του αιματοκρίτη ή και των δύο). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό υγείας (World Health Organization, WHO), η αναιμία ορίζεται όταν προκύπτουν συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης κάτω από 13 g/dL σε ενήλικες άντρες και 12 g/dL σε ενήλικες γυναίκες που δεν κυοφορούν. Τα προηγούμενα δεν ισχύουν στα νεογνά, στα παιδιά και στις έγκυες γυναίκες. Τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης εξαρτώνται όχι μόνο από το φύλο αλλά και από την εθνικότητα και την γενική κατάσταση του οργανισμού. Για τους αφροαμερικάνους, έχει προταθεί χαμηλότερο όριο αιμοσφαιρίνης (1-2 g λιγότερο). Η αναιμία αποτελεί συνήθως πολυπαραγοντικό νόσημα και είναι ενδεικτική κάποιας υποκείμενης νόσου ή διαταραχής. Για την διάγνωση και την ταξινόμηση της αναιμίας θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη οι αιματολογικές παράμετροι, ο υποκείμενος παθολογικός μηχανισμός, η ηλικία, το φύλο, οι διατροφικές συνήθειες και το ιστορικό των ασθενών (Cappellini et al., 2015).

Η αναιμία χαρακτηρίζεται από μείωση της ικανότητας μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι υπάρχουν και οι περιπτώσεις φαινομενικής αναιμίας οι οποίες οφείλονται σε σχετική αύξηση του όγκου του πλάσματος. Αρχικό εύρημα της αναιμίας είναι συνήθως η μείωση της αιμοσφαιρίνης στο περιφερικό αίμα, ενώ αργότερα παρουσιάζεται και μείωση του αριθμού των ερυθρών. Σε άλλες περιπτώσεις οι αλλαγές στην αιμοσφαιρίνη και στον αριθμό των ερυθρών είναι αντίθετες ή ταυτόχρονες. Τα ευρήματα αυτά αντικατοπτρίζουν το κυτταρολογικό υπόβαθρο στο μυελό των οστών που μπορεί να είναι φυσιολογικός, υποπλαστικός ή



υπερπλαστικός ανάλογα με την αιτιολογία και τη βαρύτητα της αναιμίας (Γιαννακούρης, 2008).

Η αναιμία της κύησης, σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (WHO), διαγιγνώσκεται όταν οι τιμές αιμοσφαιρίνης (Hb) είναι κάτω από 11 g/dL σε οποιοδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης. Σύμφωνα με το αμερικανικό Κέντρο Ελέγχου και Πρόληψης Νοσημάτων (Centers for Disease Control and Prevention – CDC), η αναιμία της κύησης αφορά έγκυες με επίπεδα αιμοσφαιρίνης κάτω από 11 g/dL, κατά το πρώτο και τρίτο τρίμηνο της κύησης ή κάτω από 10,5 g/dL στο δεύτερο τρίμηνο. Σε αυτές τις περιπτώσεις, οι έγκυες παραπέμπονται για επιπρόσθετες εργαστηριακές εξετάσεις με στόχο τον προσδιορισμό του παθολογικού αιτίου της αναιμίας (Stephen et al, 2018).

## 1.2 Διάγνωση

Σκοπός της διερεύνησης μιας αναιμίας είναι η ανεύρεση της αιτιολογίας της που μπορεί να οδηγήσει στη διάγνωση της βασικής νόσου και τη σωστή θεραπευτική της αντιμετώπιση. Απαραίτητα, στη διαδικασία της διάγνωσης προηγούνται η λήψη πλήρους ιστορικού του αρρώστου και η λεπτομερής εξέταση. Ο πλήρης εργαστηριακός έλεγχος είναι απαραίτητος έστω και αν η διάγνωση είναι φανερή, τόσο για την επιβεβαίωση, όσο και για τον καθορισμό της βαρύτητας της αναιμίας και για την παρακολούθηση της πορείας της (Γιαννακούρης, 2008).

Μερικές από τις παραμέτρους που εξετάζονται είναι τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης (φυσιολογικές τιμές για τους άνδρες τα 15.5±2 g/dl, και για τις γυναίκες τα 13,5±2 g/dl), του αιματοκρίτη (φυσιολογικές τιμές για τους άνδρες τα 46±6 g/dl, και για τις γυναίκες τα 42±6 g/dl), τα ερυθρά αιμοσφαίρια (φυσιολογικές τιμές για τους άνδρες 4.8-5.8x10<sup>12</sup>/l και για τις γυναίκες τα 3.8-5.2x10<sup>12</sup>/l), ο μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (MCV:85-88fl), η μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο (MCH: 28-32 pg), η μέση συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης των ερυθροκυττάρων (MCHC: 32-36 g/dl), ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων με φυσιολογικές τιμές 20-80x10<sup>9</sup>/l, το εύρος κατανομής των ερυθροκυττάρων και ο έλεγχος έκφρασης σφαιρινών γονιδίων (Marshall, et al., 2011).

Για την αναιμία της κύησης, αν και η Hb <110 g/L είναι το αποδεκτό κριτήριο για τη διάγνωση της αναιμίας στην εγκυμοσύνη, θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψη η φυσιολογική αιμοαραίωση, το κάπνισμα και η εθνικότητα της εγκύου. Έχει επίσης προταθεί η μείωση του διαγνωστικού επιπέδου της Hb σε Hb <100 g/L στο πρώτο και δεύτερο τρίμηνο για μεμονωμένους πληθυσμούς λαμβάνοντας υπόψη επιπρόσθετους αιματολογικούς δείκτες, τα αποθέματα σιδήρου και τα πρότυπα διατροφής που ακολουθούνται από τις εγκύους (Al-Khaffaf et al, 2020).

**Πίνακας 1: Διαφορική διάγνωση των διαφορετικών αιτιών της αναιμίας στην κύηση (Al-Khaffaf et al, 2020).**

Εργαστηριακή παράμετρος	Σιδηροπενική αναιμία	Μεγαλοβλαστική αναιμία	Αιμολυτική αναιμία	Απλαστική αναιμία	Δρεπανοκυτταρική αναιμία
Αιμοσφαιρίνη (Hb)	↓	↓	↓	↓	↓/↓↓
Αιματοκρίτης	↓	↓	↓	↓	↓
Αριθμός ερυθρών αιμοσφαιρίων (RBC count)	↓	↓	↓	↓	↓
Μέσος όγκος ερυθρών (MCV)	↓↓	↑↑	N	N/↑	N/↓
Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC)	↓	↓	N	N	N/↓

Εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW)	↑	↑	↑	↑	↑
Δικτυοερυθροκύτταρα	↓/N	↓/N	↑↑	↓	↑
Φερίτινη	↓	N/↑	–	–	–
Τρανσφερίνη	↑	–	–	–	–
Κορεσμός τρανσφερίνης	↓	–	–	–	–
Ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα (TIBC)	↑/N	–	–	–	–
Σίδηρος πλάσματος	↓	N/↑	–	–	–
B12 πλάσματος	–	↓/N	–	N/↑	–
Φυλλικό οξύ πλάσματος	–	↓/N	–	N/↑	–
Μορφολογία ερυθρών κυττάρων	Υπόχρωμα	Μακροκυτταρικά, Howell-Jolly σώματα	Σχιστοκύτταρα, κατακερματισμός	-	Δρεπανοκύτταρα, Howell-Jolly σώματα
Λευκοκύτταρα	N/↓	↓/N	N/↓	↓	–
Αιμοπετάλια	N/↓	↓/N	↓↓	↓	–
LDH	–	↑	↑↑	N/↑	↑/N
Χολερυθρίνη	–	N/↑	↑↑	–	↑/N
Απτοσφαιρίνη	–	N/↑	↑↑	–	N/↑
Ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης	–	–	–	–	↑HbS, ↓HbA, ↑HbF

### 1.3 Επιδημιολογικά στοιχεία

Ο επιπολασμός της αναιμίας ποικίλει από 2.9% έως 61%, και εξαρτάται από την χώρα, το φύλο και την ηλικία του υπο μελέτη πληθυσμού (Coyer SM, 2005). Ο επιπολασμός της αναιμίας το 2010 ήταν 32.9% με συνολικά έτη ζωής με αναπηρία τα 68.4 εκατομμύρια έτη. Οι κύριες αιτίες της αναιμίας παγκοσμίως περιλαμβάνουν την ανεπάρκεια σε σίδηρο (λόγω σιδηροπενικής αναιμίας, σχιστοσωμιάσης και

αγκυλοστομίασης), τις αιμοσφαιρινοπάθειες (δρεπανοκυτταρική αναιμία και θαλασσαιμίες) και την ελονοσία. Η συνύπαρξη σιδηροπενικής αναιμίας και ελονοσίας είναι συχνό φαινόμενο ειδικά στις υποσαχάριες χώρες (Pasticha S., 2014). Η αναιμία είναι συχνή στις αναπτυσσόμενες χώρες λόγω του υποσιτισμού, των παρασιτικών νοσημάτων και διαφόρων γενετικών παραγόντων (Coyer S., 2005). Τα μικρά παιδιά με ηλικία κάτω των 5 ετών, οι έγκυες και οι ηλικιωμένοι χαρακτηρίζονται από υψηλό επιπολασμό αναιμίας (Cappellini M., et al., 2015).

Σε περισσότερες από το 80% των χωρών στον κόσμο, ο επιπολασμός της αναιμίας στην εγκυμοσύνη είναι >20% και συνιστά έναν μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας. Υπολογίζεται ότι πάνω από 56 εκατομμύρια γυναίκες επηρεάζονται παγκοσμίως, με τα 32 εκατομμύρια εξ αυτών να εντοπίζονται στις χώρες της Ασίας. Τα παγκόσμια δεδομένα δείχνουν ότι το 56% των εγκύων γυναικών σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος έχουν αναιμία. Ο επιπολασμός της αναιμίας είναι υψηλότερος μεταξύ των εγκύων στην Υποσαχάρια Αφρική (SSA) (57%, 17,2 εκατομμύρια έγκυες γυναίκες), ακολουθούμενες από τις έγκυες γυναίκες στη Νοτιοανατολική Ασία (48%) ενώ ο χαμηλότερος επιπολασμός (24,1%) της αναιμίας της κύησης βρέθηκε στη Νότια Αμερική (Liyew et al, 2021). Οι παράγοντες κινδύνου για την αναιμία της κύησης είναι η νεαρή ηλικία, η πολύδυμη κύηση, η εφηβική εγκυμοσύνη, η μορφωτική κατάσταση και η κοινωνικοοικονομική κατάσταση της εγκύου και η έλλειψη συμμόρφωσης με τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου και φολικού οξέος (Noronha et al, 2012).

## **1.4 Συμπτώματα**

Η εμφάνιση συμπτωμάτων εξαρτάται από τη βαθμό της υποξίας, το επίπεδο δραστηριότητας του ατόμου, τη διάρκεια της αναιμίας, την ύπαρξη ενός υποκείμενου νοσήματος και την αποτελεσματικότητα των προσαρμοστικών μηχανισμών. Τα συμπτώματα της αναιμίας περιλαμβάνουν ωχρότητα, αίσθημα ψύχους, ταχυκαρδία, χαμηλή αρτηριακή πίεση, δύσπνοια ειδικά κατά την άσκηση, μυϊκή αδυναμία, κε-

φαλαγγία, ζάλη, ίλιγγος, αδυναμία πνευματικής συγκέντρωσης, ευερεθιστότητα, αιμωπνία, εύκολη κόπωση, ανορεξία, ναυτία, μείωση libido ή κλπ. Σε περιπτώσεις σοβαρής αναιμίας μπορεί να παρουσιαστούν σημεία καρδιακής ανεπάρκειας ή και κόμα (Cascio & DeLoughery, 2017).

Στην αναιμία παρατηρείται λόγω της τοπικής οξέωσης των ιστών λόγω της υποξίας, και του αναερόβιου μεταβολισμού που χαρακτηρίζεται από αύξηση του γαλακτικού οξέος και της παραγωγής 2,3 DPG (αντισταθμιστική διέγερση της γλυκόλυσης). Οι αλλαγές αυτές έχουν σαν αποτέλεσμα την ελάττωση της συγγένειας της αιμοσφαιρίνης προς το οξυγόνο και την μετατόπιση της καμπύλης διαχωρισμού του οξυγόνου προς τα δεξιά, οδηγώντας σε ανακατανομή της αιμάτωσης σε ζωτικά όργανα. Όταν οι προσαρμοστικοί μηχανισμοί λειτουργούν αποτελεσματικά δεν εμφανίζονται συμπτώματα, ενώ όταν αυτοί δεν επαρκούν, εντοπίζεται αύξηση της καρδιακής παροχής και του αριθμού και του βάθους των αναπνοών και διέγερση της ερυθροποίησης με την αύξηση της παραγωγής της ερυθροποιητίνης (Γιαννακούρης, 2008).

Τα συμπτώματα της αναιμίας στην κύηση περιλαμβάνουν την κόπωση, την αδυναμία, τον λήθαργο, την ευερεθιστότητα και την μειωμένη ικανότητα για σωματική άσκηση. Ωστόσο η πλειοψηφία των γυναικών με ήπια έως μέτρια αναιμία είναι ασυμπτωματικές. Σπάνια, μια γυναίκα με σοβαρή αναιμία μπορεί να παρουσιάσει γλωσσίτιδα, στοματίτιδα, οίδημα στον αστράγαλο και πρώιμες ενδείξεις συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας που μπορεί να απαιτήσουν επείγουσα θεραπεία (Goonewardene et al, 2012).

## 1.5 Ταξινόμηση

Η αναιμία μπορεί να ταξινομηθεί με βάση την παθογένεση, την μορφολογία των ερυθροκυττάρων και την κλινική εικόνα του ασθενούς. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που προκαλούν αναιμία περιλαμβάνουν την ανεπαρκή παραγωγή και την απώλεια ερυθροκυττάρων που προκύπτει από αιμορραγία ή αιμόλυση. Έτσι, η αναιμία μπορεί να ταξινομηθεί στην 1) υποαναγεννητική αναιμία όπου η παραγωγή του μυελού των οστών είναι μειωμένη λόγω δυσλειτουργίας, μειωμένου αριθμού πρόδρομων

κυττάρων ή έλλειψη θρεπτικών συστατικών και στην 2) αναγεννητική αναιμία όταν ο μυελός των οστών αποκρίνεται κατάλληλα στον χαμηλό αριθμό των ερυθροκυττάρων με αύξηση της παραγωγής τους. Στην κλινική πράξη, η ταξινόμηση βασίζεται σε παραμέτρους της μορφολογίας των ερυθροκυττάρων όπως είναι ο μέσος όγκος ερυθρών (mean corpuscular volume, MCV). Έτσι, η αναιμία μπορεί να ταξινομηθεί σε μικροκυτταρική, νορμοκυτταρική ή μακροκυτταρική, ανάλογα με το MCV. Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, μπορεί να είναι υποαναγεννητική ή αναγεννητική, γεγονός που εξαρτάται από τον αριθμό των δικτυοκυττάρων. Επιπρόσθετα, η αναιμία μπορεί να κατηγοριοποιηθεί σε οξεία (αιμορραγία ή αιμόλυση) και χρόνια (Moreno et al., 2009).

### 1.5.1 Παθοφυσιολογική ταξινόμηση

Η παθοφυσιολογική ταξινόμηση βασίζεται στη διερεύνηση του μηχανισμού ανάπτυξης της αναιμίας και βοηθάει περισσότερο τον κλινικό ιατρό στην προσέγγιση του συνδρόμου. Ο αριθμός των δικτυοκυττάρων είναι χρήσιμος στο διαχωρισμό της αναιμίας κατά την οποία υπάρχει μια κατάλληλη απόκριση από τον μυελό των οστών στην περίπτωση της μειωμένης παραγωγής ερυθροκυττάρων. Αυτή η προσέγγιση είναι ιδιαίτερα χρήσιμη όταν ο μέσος όγκος των ερυθροκυττάρων είναι φυσιολογικός. Μείωση της αιμοσφαιρίνης διεγείρει την ερυθροποίηση μέσω αύξησης της παράγωγης της ερυθροποιητίνης. Έτσι, όταν ο μυελός των οστών διαθέτει φυσιολογική αναγεννητική ικανότητα, υπάρχει αντίστροφη σχέση μεταξύ της μείωσης της αιμοσφαιρίνης και της αύξησης των δικτυοκυττάρων (αναγεννητική αναιμία). Ο αναμενόμενος αριθμός των δικτυοκυττάρων είναι πολύ μεγαλύτερος σε σχέση με τον φυσιολογικό. Όμως, εάν η αιμοσφαιρίνη μειωθεί και ο μυελός των οστών δεν διαθέτει αναγεννητική ικανότητα, η αναμενόμενη αύξηση των δικτυοκυττάρων αποτυγχάνει, παρά την αύξηση της ερυθροποιητίνης στο πλάσμα του αίματος (υποαναγεννητική αναιμία). Οι περισσότεροι αιματολογικοί αναλυτές παρέχουν άμεσα τον αριθμό των δικτυοκυττάρων ανά  $\text{per mm}^3$ , γεγονός που υπολογίζει καλύτερα την ερυθροποιητική δραστηριότητα σε σχέση με το κλάσμα των δικτυοκυττάρων προς τον αριθμό των ερυθροκυττάρων. Ο απόλυτος αριθμός των δικτυοκυττάρων ανά  $\text{per mm}^3$  υπερεκτιμά την ικανότητα ερυθροποίησης καθώς τα δικτυοκύτταρα απελευθερώνονται νωρίτερα και παραμένουν για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στην κυκλοφορία του αίματος. Για

αυτό το λόγο, υπολογίζεται ο δείκτης παραγωγής δικτυοκυττάρων (reticulocyte production index, RPI):  $RPI = \text{διορθωμένος αριθμός δικτυοκυττάρων (\%)} \times (\text{παρατηρούμενος αιματοκρίτης / φυσιολογικός αιματοκρίτης})$ : F (χρόνος ωρίμανσης των δικτυοκυττάρων in vivo). Ο RPI σε φυσιολογικά άτομα είναι 1. Ένας RPI > 3 σε αναιμικό ασθενή υποδηλώνει υγιή απόκριση του μυελού των οστών και επομένως αναγεννητική αναιμία (Tefferi et al., 2005).

Η αναγεννητική αναιμία χαρακτηρίζεται από αύξηση της ερυθροποιητίνης σε απόκριση της μείωσης των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης ενώ αντανακλά την απώλεια ερυθροκυττάρων εξαιτίας αιμορραγίας ή αιμόλυσης. Και στις δύο περιπτώσεις παρατηρείται αύξηση των δικτυοκυττάρων. Η αιμορραγία μπορεί να είναι έντονη με απότομη μείωση του αιματοκρίτη ή μικρής έντασης και χρόνια. Με την πάροδο του χρόνου, η αιμορραγική αναιμία γίνεται υποαναγεννητική και μικροκυτταρική καθώς μειώνονται οι αποθήκες σιδήρου. Η αυξημένη καταστροφή ερυθρών αιμοσφαιρίων (αιμολυτικές αναιμίες) συμβαίνει όταν εμφανίζεται λοίμωξη σε ασθενείς που κάνουν χημειοθεραπεία για καρκίνο, σε αυτοάνοσες παθήσεις όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, ή το HIV/AIDS, σε μεταβολικές παθήσεις και ανωμαλίες αιμοσφαιρίνης (π.χ. δρεπανοκυτταρική αναιμία). Η αιμορραγία μπορεί να προκύψει λόγω τραύματος, υπερβολικής εμμηνορρυσίας, χειρουργικής επέμβασης ή λόγω ελαφράς αιμορραγίας για παρατεταμένο χρονικό διάστημα π.χ. από στομαχικό έλκος (Moreno et al., 2009).

Στην υποαναγεννητική αναιμία, η απόκριση του μυελού των οστών είναι ανεπαρκής σε σύγκριση με την αυξημένη ανάγκη ερυθροποίησης, λόγω δυσλειτουργίας ή απουσίας των προδρόμων βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών. Η υποαναγεννητική αναιμία μπορεί να προκληθεί από απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο, λευχαιμίες, μεταστάσεις διαφορετικών καρκινικών τύπων, φυματίωση, ιστοπλάσμωση και από άλλες ιογενείς και παρασιτικές λοιμώξεις. Η αναιμία εξαιτίας διατροφικών ανεπαρκειών ή μειωμένης παραγωγής ερυθροποιητίνης είναι πιο συχνή σε σχέση με δυσλειτουργίες του μυελού των οστών (Moreno et al., 2009).

Στην ταξινόμηση με βάση τον παθοφυσιολογικό μηχανισμό, οι αναιμίες που οφείλονται σε ελαττωμένη παραγωγή ερυθροκυττάρων διαχωρίζονται από εκείνες που οφείλονται σε αυξημένη καταστροφή ερυθροκυττάρων ή σε απώλεια αίματος (Tefferi et al., 2005).

### 1.5.2 Μορφολογική ταξινόμηση

Στην κλινική πράξη, εφαρμόζεται ευρέως η μορφολογική ταξινόμηση η οποία χρησιμοποιεί συγκεκριμένες αναλυτικές παραμέτρους του αιμογράμματος και κυρίως το μέσο όγκο ερυθροκυττάρων (MCV), τη μέση πυκνότητα ή την περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCHC, MCH), και τη μελέτη επιχρίσματος αίματος. Με αυτόν τον τρόπο, οι αναιμίες κατηγοριοποιούνται σε τρεις ομάδες: την μικροκυτταρική (MCV < 82 fL, MCHC < 32%), την νορμοκυτταρική (MCV = 82-98 fL, MCHC 32-36%) και την μακροκυτταρική (MCV > 98 fL, MCHC > 32%) (Moreno et al., 2009).

Οι μικροκυτταρικές αναιμίες οφείλονται σε μη επαρκή σύνθεση της αιμοσφαιρίνης (σιδηροπενική αναιμία, αναιμία χρόνιας νόσου), ανεπάρκεια σύνθεσης της αίμης (σιδηροβλαστική αναιμία) ή ανεπάρκεια σύνθεσης της σφαιρίνης (μεσογειακή αναιμία). Τα δικτυοερυθροκύτταρα κυμαίνονται σε φυσιολογικά επίπεδα, αλλά οι μορφολογικές ανωμαλίες των ερυθρών είναι σαφείς και διαγνωστικές. Κατά κανόνα, ο μυελός έχει κανονικό ή λίγο αυξημένο ποσοστό ερυθροβλαστών με παθολογική μορφολογία (Tefferi et al., 2005).

Οι νορμοκυτταρικές αναιμίες χωρίζονται σε αναιμίες λόγω της μείωσης της παραγωγής των ερυθροκυττάρων και σε εκείνες που χαρακτηρίζονται από αύξηση της καταστροφής τους (αιμολυτικές αναιμίες). Κύριο διαγνωστικό κριτήριο για την πρώτη ομάδα είναι ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων στο αίμα, που είναι σαφώς μικρότερος από το φυσιολογικό (<50,000/μL). Ο μυελός έχει ελάχιστες ή καθόλου ερυθροβλάστες. Κύριο διαγνωστικό κριτήριο για την δεύτερη ομάδα είναι και πάλι ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων που υπερβαίνει κατά πολύ τα φυσιολογικά όρια. Οι νορμοκυτταρικές αναιμίες συνήθως οφείλονται σε αιμόλυση, οξεία αιμορραγία, κακοήθεια (λευχαιμία, λέμφωμα, νεόπλασμα), υπερσπληνισμό, τοξική καταστροφή ερυθροκυττάρων (ακτινοβολία, κυτταροτοξικά φάρμακα), χρόνια νοσήματα, λοιμώξεις, ρευματοειδή αρθρίτιδα και νεφρική ή ηπατική ανεπάρκεια (Moreno et al., 2009).

Οι μακροκυτταρικές αναιμίες είναι δυνατόν να είναι μεγαλοβλαστικές (ωοειδή μακροκύτταρα στην εξέταση επιχρίσματος) ή μη-μεγαλοβλαστικές (μακροκύτταρα). Στις μακροκυτταρικές αναιμίες παρατηρείται ήπια, συνήθως πολυπαραγοντική μείωση



της αιμοσφαιρίνης. Σχετίζονται συνήθως με χρόνιες ηπατοπάθειες, υποθυρεοειδισμό, αλκοολισμό, μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα, λήψη κυτταροστατικών φαρμάκων και έλλειψη βιταμινών. Οι μεγαλοβλαστικές αναιμίες οφείλονται σε διαταραχές της σύνθεσης του πυρηνικού DNA, οπότε οι ερυθροβλάστες δεν μπορούν να διαιρεθούν κανονικά. Συνήθως, η διαταραχή της σύνθεσης του DNA οφείλεται σε έλλειψη βιταμίνης B12 και φυλλικού οξέος (Βακαλοπούλου, 2005).

## **1.6 Μικροκυτταρικές Αναιμίες**

Κύριο διαγνωστικό κριτήριο των μικροκυτταρικών αναιμιών είναι η μείωση της μέσης ποσότητας αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο κάτω από μία σταθερή απόκλιση των φυσιολογικών τιμών ( $MCH < 26 \text{ pg}$ ), με παράλληλη μείωση του μέσου όγκου των ερυθρών ( $< 75 \text{ fl}$ ). Όπως αναμένεται, η μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης ( $MCHC$ ) επηρεάζεται λίγο. Τα δικτυοερυθροκύτταρα κυμαίνονται σε φυσιολογικά επίπεδα, αλλά οι μορφολογικές ανωμαλίες των ερυθρών είναι σαφείς και διαγνωστικές. Κατά κανόνα, ο μυελός έχει κανονικό ή λίγο αυξημένο ποσοστό ερυθροβλαστών με παθολογική μορφολογία (Λουκόπουλος, 2015).

## **1.7 Μακροκυτταρικές αναιμίες**

Οι μακροκυτταρικές αναιμίες μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε δύο ομάδες, αυτές που προκαλούνται από διαταραχές της σύνθεσης του DNA των ερυθροκυτταρικών προβαθμίδων του μυελού (μεγαλοβλαστικές αναιμίες) και σε αυτές που δεν συνοδεύονται από μεγαλοβλαστοειδείς αλλοιώσεις (μη μεγαλοβλαστικές), οι οποίες έχουν ετερογενή αίτια και οφείλονται κυρίως σε κατάχρηση αλκοόλ, ηπατική νόσο, υποθυρεοειδισμό και διάφορες σπανιότερες καταστάσεις (Παπουτσέλης και συν., 2013).

Οι μακροκυτταρικές αναιμίες ορίζονται με βάση τον  $MCV$  ο οποίος είναι υψηλότερος  $100 \text{ fL}$  στους ενήλικες. Η παρουσία μεγάλου μεγέθους ερυθρών αιμοσφαιρίων στην κυκλοφορία δεν υποκρύπτει πάντοτε παθολογική κατάσταση. Είναι σημαντικό η αξιολόγηση του  $MCV$  να γίνεται σε σχέση με την ηλικία των ασθενών καθώς το φυσιολογικό του εύρος είναι συνήθως χαμηλότερο στα παιδιά, με

εξαίρεση τους έξι μήνες μετά την γέννηση όπου είναι υψηλότερο. Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εντοπίζεται μια φυσιολογική αύξηση περίπου κατά 4 fl χωρίς εμφανή αιτία ενώ και στους ηλικιωμένους παρατηρείται συχνά μακροκυττάρωση, αν και τις περισσότερες φορές αυτό το εύρημα συνδέεται με μυελοδυσπλασία. Σε κάποια άτομα μάλιστα ανευρίσκεται υψηλό MCV χωρίς να συνοδεύεται από κάποια άλλη διαταραχή, λόγω γενετικής προδιάθεσης. Η διερεύνηση της μακροκυτταρικής αναιμίας απαιτεί συστηματική προσέγγιση του ασθενούς, η οποία απαραίτητα περιλαμβάνει λεπτομερές ιστορικό, φυσική εξέταση, εργαστηριακό έλεγχο και εξέταση επιχρίσματος αίματος, ενώ σε επιλεγμένες περιπτώσεις αναγκαία είναι η διενέργεια μυελογράμματος (Carpellini et al., 2008). Η αιτιολογική διερεύνηση της μακροκυττάρωσης μπορεί να είναι ιδιαίτερα δύσκολη όταν συνυπάρχει ετερόζυγος β θαλασσαιμία ή σιδηροπενία με έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος. Στους αιτιολογικούς παράγοντες συμπεριλαμβάνονται οι ανεπάρκειες σε φολικό οξύ και βιταμίνη B12, η χορήγηση συγκεκριμένων φαρμάκων και η κατάχρηση αλκοόλ. (Green et al., 2015).

## **1.8 Νορμοκυτταρικές αναιμίες**

Οι νορμοκυτταρικές αναιμίες χαρακτηρίζονται από κύτταρα κανονικού μεγέθους με φυσιολογικό περιεχόμενο αιμοσφαιρίνης. Ο αριθμός των ερυθροκυττάρων είναι χαμηλός. Οι νορμοκυτταρικές αναιμίες είναι λιγότερο συχνές σε σχέση με τις μικροκυτταρικές και τις μακροκυτταρικές. Πολλά νοσήματα καταλήγουν σε νορμοκυτταρική αναιμία όπως είναι η απλαστική αναιμία, η αιμολυτική αναιμία και η αναιμία χρόνιας νόσου (Young et al., 2006).

# **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2<sup>ο</sup>**

## **2. Αναιμίες στην κύηση**

### **2.1 Αναιμία από αραιώση**

Η αναιμία της κύησης αφορά σε επίπεδα αιμοσφαιρίνης (Hb) κάτω από 11g/dL σε οποιοδήποτε στάδιο της εγκυμοσύνης. Η αύξηση στον όγκο του πλάσματος συγκριτικά με αυτή της μάζας των ερυθρών, έχει ως αποτέλεσμα την αιμοαραίωση, που εκδηλώνεται κλινικά ως αναιμία, (φυσιολογική αναιμία της κύησης). Η αναιμία είναι συνήθως ορθόχρωμη ορθοκυτταρική. Όμως, μπορεί να είναι και μακροκυτταρική αφού ο μέσος όγκος ερυθρών (MCV), αυξάνεται φυσιολογικά στην κύηση κατά περίπου 4 fl. Έτσι, μια φυσιολογική τιμή MCV δεν αποκλείει σιδηροπενία, όπως και μια ήπια αυξημένη δεν συνεπάγεται με έλλειψη B12 ή φυλλικού. Μείωση της τιμής της αιμοσφαιρίνης (Hb) λόγω των προαναφερθεισών μεταβολών φθάνει τις χαμηλότερες τιμές της στο τέλος του δεύτερου τριμήνου (πέφτει κατά 1-2g/dL) και αυξάνεται ξανά στο τρίτο τρίμηνο. Η αναιμία αποτελεί τη συχνότερη επιπλοκή της κύησης. Η επίπτωση της αναιμίας στην εγκυμοσύνη ποικίλει από 18-25% στις ανεπτυγμένες χώρες έως περίπου 52% στις αναπτυσσόμενες χώρες (Λεωνιδοπούλου, 2013).

Το φαινόμενο της αιμοαραίωσης καθιστά το αίμα λιγότερο πυκνό ώστε να ρέει ευκολότερα στη μητροπλακουντιακή κυκλοφορία και να διευκολύνεται η διάχυση ουσιών και οξυγόνου στον πλακούντα. Επιπρόσθετα προστατεύει τη μητέρα από την αιμορραγία κατά τον τοκετό και μετά από αυτόν. Σε ένα φυσιολογικό τοκετό, η απώλεια αίματος είναι περίπου 500 ml, ενώ σε μία καισαρική τομή υπολογίζεται στα 1000 ml. Η υπερογκαιμία βοηθά τη γυναίκα να αντιροπήσει αυτή την οξεία απώλεια αίματος. Μετά τη γέννηση, ο όγκος του πλάσματος ελαττώνεται λόγω διούρησης, ο αιματοκρίτης αυξάνει και ο συνολικός όγκος αίματος επιστρέφει στα προ κύησης επίπεδα (Soma-Pillay et al., 2016)

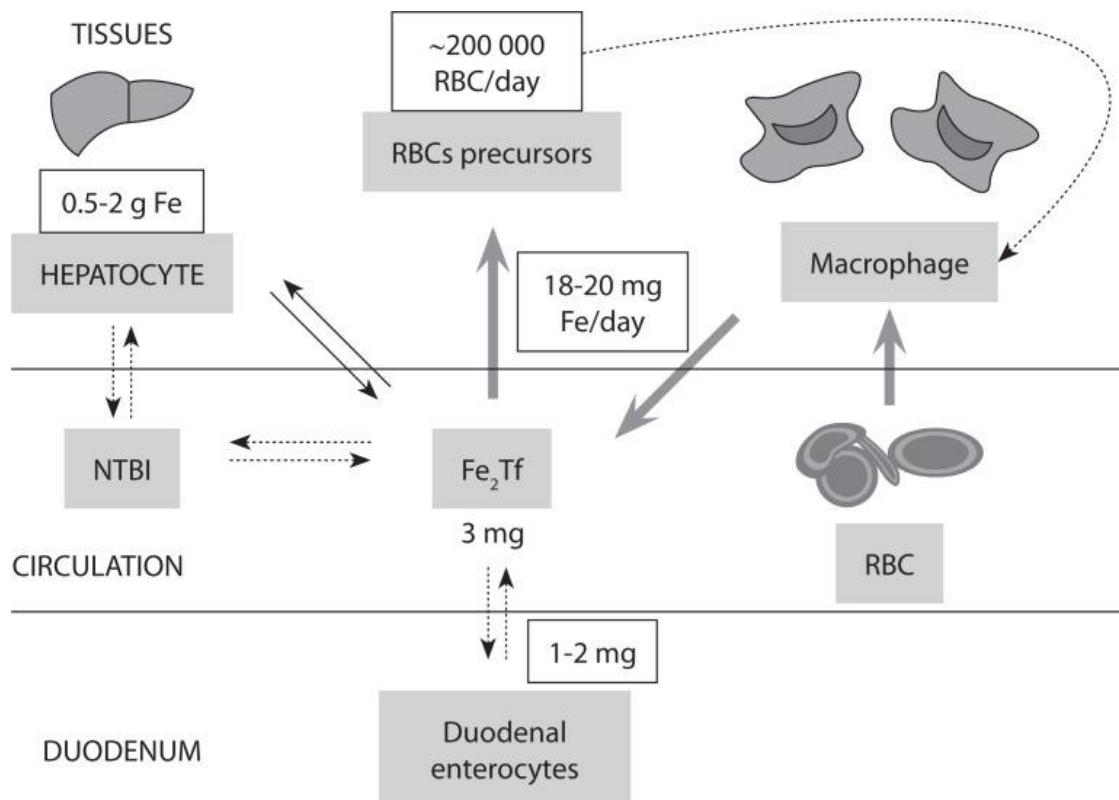
## **2.2 Σιδηροπενική αναιμία**

Ο σίδηρος αποτελεί βασικό συστατικό όλων των έμβιων οργανισμών το οποίο εμπλέκεται σε ένα ευρύ φάσμα βιολογικών αντιδράσεων κρίσιμων για την κυτταρική λειτουργία ενώ παίζει θεμελιώδη ρόλο στη μεταφορά οξυγόνου. Οι διαταραχές της ομοιόστασης του σιδήρου αποτελούν συχνό φαινόμενο. Αν και είναι το τέταρτο πιο άφθονο στοιχείο του φλοιού της Γης, η βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου είναι πολύ χαμηλή και παρά τις χαμηλές ημερήσιες ανάγκες, η ανεπάρκεια σιδήρου αποτελεί την πιο κοινή διατροφική διαταραχή στον κόσμο (Tandara et al., 2012).

Ο σίδηρος των τροφών απορροφάται στο δωδεκαδάκτυλο και την εγγύς νήστιδα με τη μορφή του δισθενούς σιδήρου ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Στις τροφές, ο σίδηρος απαντά κυρίως ως τρισθενής ( $\text{Fe}^{3+}$ ) και λιγότερο (10-15%) ως δισθενής σίδηρος αίμης ( $\text{Fe}^{2+}$ ). Τροφή πλούσια σε κρέας (σίδηρος αίμης) και όξινο pH ευνοούν την απορρόφηση του σιδήρου. Αρχικά, ο  $\text{Fe}^{3+}$  ανάγεται σε  $\text{Fe}^{2+}$ , μέσω του κυτοχρώματος b (αναγωγάσης του δωδεκαδακτύλου), και μεταφέρεται στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου με τον μεταφορέα δισθενών μετάλλων (DMT1 ή DCT1). Στη συνέχεια, ο  $\text{Fe}^{2+}$  εξέρχεται στο πλάσμα ή αποθηκεύεται στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου με τη μορφή της φερριτίνης. Πριν από την έξοδό του στο πλάσμα, ο σίδηρος οξειδώνεται σε  $\text{Fe}^{3+}$  με τη δράση μιας ενδοοξειδάσης και εξέρχεται από την φερροπορτίνη (Παπαϊωάννου και συν., 2013).

Η φερροπορτίνη εκφράζεται στην κυτταρική μεμβράνη των δικτυοενδοθηλιακών μακροφάγων που εντοπίζονται στο ήπαρ, στον σπλήνα και τον μυελό των οστών και βασεοπλευρική επιφάνεια των δωδεκαδακτυλικών εντεροκυττάρων. Αυτές οι δύο κατηγορίες κυττάρων είναι οι κύριοι παροχοί σιδήρου στο πλάσμα του αίματος. Με την ανακύκλωση των γερασμένων ερυθροκυττάρων, τα δικτυοενδοθηλιακά μακροφάγα απελευθερώνουν 20–25 mg σιδήρου στο πλάσμα καθημερινά. Τα εντεροκύτταρα προσθέτουν επιπλέον περίπου 1–2 mg σιδήρου στο πλάσμα μέσω της διαιτητικής απορρόφησης του σιδήρου (Collins et al., 2008).

Στο πλάσμα, ο  $\text{Fe}^{3+}$  συνδέεται με την τρανσφερρίνη και μεταφέρεται στα κύτταρα που τον χρειάζονται. Η τρανσφερρίνη αποτελεί την πιο σημαντική και ειδική πρωτεΐνη μεταφοράς του σιδήρου στην κυκλοφορία. Συντίθεται στο ήπαρ και έχει χρόνο ημίσειας ζωής στο αίμα 8-12 ημέρες. Κάθε μόριο τρανσφερρίνης μπορεί να μεταφέρει μέχρι δύο ιόντα  $\text{Fe}^{3+}$ . Ο σίδηρος αποθηκεύεται στο ήπαρ, στον σπλήνα και στον μυελό των οστών, με τη μορφή της φερριτίνης ή της αιμοσιδηρίνης (ημικρυσταλλική συμπυκνωμένη μορφή της φερριτίνης) (Παπαϊωάννου και συν., 2013).



Εικόνα 1: Η σωματική κατανομή του σιδήρου (Tandara L., et al., 2012).

Πιο συγκεκριμένα, η συγκέντρωση του σιδήρου στο σώμα ενός ενήλικου ατόμου είναι 3–5 g (~ 45 mg / kg για τις γυναίκες, ~ 55 mg / kg για τους άνδρες). Η μεγαλύτερη ποσότητα του σιδήρου είναι ενσωματωμένη στην αιμοσφαιρίνη των ερυθροκυττάρων (60–70%). Περίπου το 20–30% εντοπίζεται με τη μορφή της φερριτίνης ή της αιμοσιδηρίνης στα ηπατοκύτταρα και ως ελεύθερος σίδηρος στα μακροφάγα. Ενώ οι ανήλικες άνδρες έχουν 0.5-0.2 g αποθηκευμένου σιδήρου, τα παιδιά, οι έφηβοι και οι γυναίκες συνήθως παρουσιάζουν έλλειψη σιδήρου. Επίσης, μια μικρή ποσότητα σιδήρου εντοπίζεται ενσωματωμένη στην μυοσφαιρίνη ή σε ειδικά ένζυμα. Η ποσότητα του σιδήρου που είναι προσδεμένος στην τρανσφερίνη είναι περίπου 3 mg, αλλά θα πρέπει να σημειωθεί ότι αυτή η ποσότητα αλλάζει κατά την διάρκεια της ημέρας. Ο μυελός των οστών αποτελεί τον κύριο καταναλωτή του σιδήρου καθώς 18-20 mg του χρησιμοποιούνται για την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης των νέων ερυθροκυττάρων καθημερινά. Τα υγιή άτομα συνήθως απορροφούν 1-2 mg σιδήρου την ημέρα, τα οποία αναπληρώνουν τις απώλειες του σιδήρου (Tandara et al., 2012). Η εψιδίνη παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της ομοιόστασης του σιδήρου. Πρόκειται για μια πεπτιδική ορμόνη 25 αμινοξέων που παράγεται από τα ηπατοκύτταρα. Πιο συγκεκριμένα, η εψιδίνη σε μοριακό επίπεδο προσδένεται στο

διαμεμβρανικό υποδοχέα της, την φερροπορτίνη, προωθώντας την εσωτερίκευση της και την λυσοσωματική της αποικοδόμηση. Απώλεια της φερροπορτίνης από την κυτταρική μεμβράνη προκαλεί κυτταρική συγκράτηση του σιδήρου και καταστολή της εξόδου του στο αίμα από κεντρικά σημεία ροής του όπως τα μακροφάγα, τα ηπατοκύτταρα και τα εντεροκύτταρα, μειώνοντας έτσι τον κορεσμό της τρανσφερίνης και την βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου. Συμπερασματικά, η εψιδίνη θεωρείται ως αρνητικός ρυθμιστής της απορρόφησης και της απελευθέρωσης σιδήρου στην κυκλοφορία του αίματος (Collins et al., 2008).

Η έκκρισή της εψιδίνης εξαρτάται από την ποσότητα του κυκλοφορούντα σιδήρου, τη φλεγμονή, την υποξία και την δραστηριότητα ερυθροποίησης του οργανισμού. Αυξημένη παραγωγή της εψιδίνης από τα ηπατοκύτταρα παρατηρείται όταν υπάρχει αφθονία σιδήρου, περιορίζοντας την απορρόφηση του και την απελευθέρωση του από τις αποθήκες σιδήρου. Όταν τα επίπεδα σιδήρου είναι χαμηλά, τα ηπατοκύτταρα παράγουν λιγότερη εψιδίνη, επιτρέποντας την μεγαλύτερη εκροή του σιδήρου στο πλάσμα του αίματος. Εκτός από τα επίπεδα σιδήρου, η έκφραση της εψιδίνης ρυθμίζεται από την ερυθροποιητική δραστηριότητα. Στην περίπτωση της ενεργούς ερυθροποίησης, η παραγωγή της εψιδίνης καταστέλλεται με αποτέλεσμα να αυξάνεται η διαθεσιμότητα του σιδήρου για την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης. Ο ακριβής μηχανισμός του μηνύματος καταστολής δεν έχει εξακριβωθεί αλλά εικάζεται ότι αφορά την παραγωγή ενός ειδικού πρωτεϊνικού παράγοντα από τα ερυθροεδική κύτταρα του μυελού των οστών (Ganz et al., 2012).

Η σιδηροπενική αναιμία ορίζεται ως η ερυθροποίηση υπό συνθήκες απόλυτης έλλειψης σιδήρου, που προϋποθέτει την εξάντληση των αποθηκών σιδήρου του οργανισμού. Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί ένα σοβαρό πρόβλημα για την δημόσια υγεία καθώς είναι η πιο συχνή ανεπάρκεια που οφείλεται σε κακή θρέψη. Εμφανίζεται κυρίως στις γυναίκες, ειδικά κατά και μετά την εγκυμοσύνη, στις έφηβες κατά την έμμηνου ρήση, στους ηλικιωμένους και στα παιδιά. Παρά τις συστηματικές προσπάθειες, η σιδηροπενική αναιμία καταγράφεται σε 2 με 3 δισεκατομμύρια άτομα παγκοσμίως. Μάλιστα, το 50% των περιπτώσεων αναιμίας, αφορά την σιδηροπενία (Powers et al., 2014).

Ο επιπολασμός της σιδηροπενικής αναιμίας είναι υψηλός ειδικά στην κεντρική και δυτική Αφρική και στη νότια Ασία. Τα ποσοστά σιδηροπενικής αναιμίας υπολογίζονται στο 40% των παιδιών προσχολικής ηλικίας, στο 30% κοριτσιών και

γυναικών στην εμμηνόρροια και στο 38% των εγκύων. Ο υψηλός επιπολασμός της διαταραχής σε διαφορετικές πληθυσμιακές ομάδες αντανακλά την ανάγκη λήψης διαιτητικού σιδήρου από αυτές (Camaschella, 2015).

Η πρωϊμότερη διαταραχή των ερυθρών, που αναπτύσσεται στη σιδηροπενία, είναι η ανισοκυττάρωση. Στη συνέχεια, καθώς εξαντλείται ο σίδηρος, τα ερυθροκύτταρα αποκτούν την υπόχρωμη μικροκυτταρική μορφολογία που αντανακλά την ελαττωμένη ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό. Οι αλλοιώσεις του μυελού των οστών ποικίλουν και δεν σχετίζονται με τον βαθμό της αναιμίας. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αιμοσιδηρίνη του μυελού είναι κατά πολύ μειωμένη ενώ τα αιμοπετάλια είναι συνήθως αυξημένα. Η σιδηροπενία με ή χωρίς αναιμία μπορεί να εμφανιστεί σε φυσιολογικές καταστάσεις με αυξημένες ανάγκες σε σίδηρο όπως η έναρξη της εμμήνου ρύσεως, η περίοδος της εγκυμοσύνης και της γαλουχίας. Επιπρόσθετα, μπορεί να εμφανιστεί σε παθολογικές καταστάσεις είτε λόγω μειωμένης πρόσληψης ή απορρόφησης σιδήρου είτε λόγω αυξημένων αναγκών. Πιο συγκεκριμένα, η κακή θρέψη και ο υποσιτισμός ευνοούν την εμφάνιση σιδηροπενίας. Ειδικότερα, μια διατροφή που στηρίζεται στην κατανάλωση δημητριακών μειώνει την βιοδιαθεσιμότητα του σιδήρου ενώ μια χορτοφαγική διατροφή δεν εξασφαλίζει τις απαραίτητες συγκεντρώσεις σιδήρου (Powers et al., 2014).

Η μειωμένη απορρόφηση του σιδήρου συνήθως οφείλεται σε υποχλωρουδρία λόγω φαρμάκων, ατροφική γαστρίτιδα λόγω γαστρεκτομής ή χειρουργικής παράκαμψης δωδεκαδακτύλου, σε δυσαπορρόφηση λόγω κοιλιοκάκης ή νόσου του Crohn ή λοίμωξης από *H. pylori*. Επίσης, απώλεια αίματος μεγαλύτερη από 5-10 ml ημερησίως οδηγεί στην εμφάνιση σιδηροπενικής αναιμίας. Η αιμορραγία αφορά συνήθως το γαστρεντερικό σύστημα και μπορεί να οφείλεται είτε σε καλοήθεις διαβρωτικές βλάβες του ανώτερου πεπτικού είτε σε καρκίνωμα του παχέος εντέρου (Παπαϊωάννου και συν., 2013).

Η ταυτόχρονη συνύπαρξη πολλαπλών αιτιών της σιδηροπενικής αναιμίας είναι συχνή. Στις αναπτυσσόμενες χώρες, η χαμηλή διαιτητική πρόσληψη σιδήρου συνδυάζεται με την μόλυνση με νηματοειδή όπως είναι το *Schistosoma* και το *Ancylostoma*. Επιπρόσθετα, σε νεφρικά νοσήματα τελικού σταδίου, σοβαρή σιδηροπενία μπορεί να εμφανιστεί λόγω της αιμοκάθαρσης, της υπάρχουσας φλεγμονής και της λήψης συγκριμένων φαρμάκων (αναστολείς της αντλίας πρωτονίων και αντιπηκτικά). Στους ηλικιωμένους, ο επιπολασμός της σιδηροπενικής αναιμίας

σχετίζεται με την αυξημένη ηλικία, την εμφάνιση καρκίνου και των μειωμένων επιπέδων ερυθροποιητίνης. Τέλος, αυξημένα ποσοστά σιδηροπενικής αναιμίας εμφανίζουν οι ασθενείς με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια λόγω της μικρής απορρόφησης του σιδήρου, των αυξημένων επιπέδων εψιδίνης και της υπάρχουσας φλεγμονής (Camaschella, 2015).

Η σιδηροπενία είναι μια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εύρος συμπτωμάτων που αφορά το νευρικό, το καρδιακό, το γαστρεντερικό και το ανοσοποιητικό σύστημα και περιλαμβάνει την εμφάνιση ωχρότητας, κόπωσης, κεφαλαλγίας, ζάλης, προβλημάτων στη πνευματική και κινητική λειτουργία, μειωμένης καρδιακής λειτουργίας, μειωμένης αντοχής στην άσκηση, μειωμένης ανθεκτικότητας στις μικροβιακές μολύνσεις, γαστρικής ατροφίας, μειωμένης λειτουργίας των εντερικών λαχνών και μειωμένης παραγωγής νευροδιαβιβαστών (Powers et al., 2014).

Επιπρόσθετα, λόγω της σιδηροπενίας, καταγράφονται βλάβες σε διαφορετικούς επιθηλιακούς ιστούς όπως είναι η γλώσσα, η στοματική κοιλότητα, ο φάρυγγας, ο οισοφάγος, ο στόμαχος, τα νύχια και το τριχωτό της κεφαλής. Ειδικότερα, στους ασθενείς με σιδηροπενία είναι συχνή η γλωσσίτιδα με την ατροφία των θηλών της γλώσσας να ξεκίνα από το πρόσθιο τριτημόριο της γλώσσας. Επίσης, παρατηρείται συχνά δυσφαγία η οποία αφορά κυρίως τις στερεές τροφές. Η πιο συχνή ανατομική βλάβη είναι η εμφάνιση δακτυλίου, από βλεννογόνο φυσιολογικής εμφάνισης, στην μετάπτωση του υποφάρυγγα στον οισοφάγο. Τέλος, μπορεί να εμφανιστεί στα πλαίσια της σιδηροπενίας κοιλονυχία, λέπτυνση και ευθραυστότητα των νυχιών και τριχόπτωση ειδικά στις γυναίκες. Υψηλής σοβαρότητας συμπτώματα εμφανίζονται μετά την εξάντληση των αποθεμάτων σιδήρου (Παπαϊωάννου και συν., 2013).

Για την εργαστηριακή διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας είναι απαραίτητο να ληφθεί υπόψη ότι η σιδηροπενική αναιμία εγκαθίσταται σε τρία διαδοχικά στάδια. Αρχικά παρατηρείται εξάντληση των αποθηκών του σιδήρου το οποίο αντικατοπτρίζεται στα χαμηλά επίπεδα της φερριτίνης του ορού (<12μg/l). Στο στάδιο αυτό η αιμοσφαιρίνη και οι δείκτες των ερυθρών παραμένουν σε φυσιολογικά πλαίσια ενώ τα επίπεδα εψιδίνης μειώνονται. Στη συνέχεια εντοπίζεται σιδηροπενία χωρίς αναιμία με τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης να είναι φυσιολογικά αλλά να εμφανίζονται μεταβολές σε άλλες εργαστηριακές παραμέτρους όπως μείωση του κορεσμού της τρανσφερρίνης, αύξηση των υποδοχέων τρανσφερρίνης, αύξηση της ψευδαργυρούχος



πρωτοπορφυρίνης των ερυθροκυττάρων, αύξηση των υπόχρωμων ερυθροκυττάρων και μείωση της αιμοσφαιρίνης των δικτυοερυθροκυττάρων. Στο τελευταίο στάδιο της εμφάνισης σιδηροπενικής αναιμίας εμφανίζονται διαταραχές της σιδηροπενικής ερυθροποίησης, όπως αναιμία, ελαττωμένο μέσο όγκο ερυθρών, ελαττωμένη μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό, και αυξημένο δείκτη κατανομής ερυθρών (Παπαϊωάννου και συν., 2013).

Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί το συχνότερο αιματολογικό πρόβλημα που εμφανίζεται στις έγκυες γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο. Ειδικότερα, το 75% των περιπτώσεων γυναικών με αναιμία της κύησης, έχει σιδηροπενική αναιμία. Σημειώνεται ότι ο επιπολασμός της σιδηροπενικής αναιμίας στις έγκυες διαφέρει σημαντικά ανάμεσα στις αναπτυσσόμενες χώρες και στις αναπτυγμένες. Αναλυτικότερα, στις αναπτυγμένες χώρες της δύσης, η σιδηροπενική αναιμία εμφανίζεται στο 25% των εγκύων που δεν λαμβάνουν ειδικά σκευάσματα σιδήρου και στο 5% των γυναικών που λαμβάνουν ημερησίως πάνω από 40 mg δισθενούς σιδήρου (James et al, 2021).

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί συχνό εύρημα στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εξαιτίας της απώλειας αίματος κατά την έμμηνου ρύση. Έτσι, στην αρχή της εγκυμοσύνης, πολλές έγκυες έχουν χαμηλά επίπεδα σιδήρου στο αίμα. Κατά την διάρκεια της κύησης, οι απαιτήσεις του οργανισμού σε σίδηρο προοδευτικά αυξάνονται μέχρι τον τρίτο μήνα, παράλληλα με τη συσσώρευση του στους εμβρυϊκούς ιστούς, καθώς αυξάνεται η μάζα των ερυθροκυττάρων της εγκύου και αναπτύσσεται το έμβryo και ο πλακούντας. Η μεταφορά του σιδήρου από την μητέρα στο έμβryo ρυθμίζεται από έναν σύνθετο μηχανισμό που περιλαμβάνει την απελευθέρωσή του από το ήπαρ της μητέρας, όπου και αποθηκεύεται ως φερριτίνη, στην κυκλοφορία ως  $Fe^{2+}$ , την πρόσληψή του από τον πλακούντα, τη μεταφορά μέσω ειδικής πρωτεΐνης στο έμβryo, την οξείδωσή του σε  $Fe^{3+}$  και τελικά την αποθήκευσή του ως φερριτίνη ή μεταφορά στην εμβρυϊκή κυκλοφορία δεσμευμένος με την τρανσφερίνη (Cetin et al, 2011).

Η ανεπαρκής πρόσληψη σιδήρου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, που σχετίζεται με τις αυξημένες ανάγκες του οργανισμού, έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ανεπάρκειας σιδήρου για τις έγκυες μητέρες, που μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την ανάπτυξη του εμβρύου. Επίσης, τα χαμηλά επίπεδα σιδήρου αυξάνουν τον κίνδυνο πρόωρου τοκετού, ενώ συνδέονται με χαμηλό βάρος γέννησης

του νεογνού και με αιμορραγίες μετά τον τοκετό (Peña-Rosas et al, 2012). Από την άλλη πλευρά, η υπερβολικά υψηλή πρόσληψη σιδήρου μπορεί να εκθέσει τις εγκυμονούσες σε υψηλό οξειδωτικό στρες, υπεροξειδωση των λιπιδίων, μειωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και υπέρταση. Οι διεθνείς συστάσεις όσον αφορά τα επίπεδα πρόσληψης του σιδήρου είναι στα 27-30 mg ημερησίως για τις έγκυες, ως προφυλακτικό μέτρο, ανεξάρτητα από την επάρκεια των αποθηκών τους σε σίδηρο (Siu et al, 2015).

Η πρόσληψη ειδικών σκευασμάτων με βιταμίνη C αυξάνουν την απορρόφηση του σιδήρου, ενώ το τσάι και το γάλα εμποδίζουν την αποτελεσματική απορρόφηση του. Οι γυναίκες με σιδηροπενική αναιμία και επίπεδα φερριτίνης <15 μg /L, μπορούν να αυξήσουν κατά 2 g /dL την αιμοσφαιρίνη τους σε ένα μήνα με αντικατάσταση 60-120 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως. Οι συχνές παρενέργειες των σκευασμάτων σιδήρου, (ναυτία, έμετος, πόνος στο στομάχι, δυσκοιλιότητα) αποτελούν σημαντικά εμπόδια στην συμμόρφωση των εγκύων στην πρόσληψη σιδήρου. Η λήψη σκευασμάτων σιδήρου συστήνεται στις έγκυες με υπάρχουσα ανεπάρκεια σιδήρου ή αυξημένο ρίσκο σοβαρής αιμορραγίας (αποκόλληση πλακούντα) (Cantor et al, 2015).

Η ποσότητα του σιδήρου που απαιτείται για μια ομαλή κύηση εξασφαλίζεται με την κινητοποίηση των αποθεμάτων του σιδήρου και την αύξηση της απορρόφησης του από το γαστρεντερικό σύστημα. Μείωση της φερριτίνης (<12 μg/L) έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση της απορρόφησης του σιδήρου η οποία μπορεί και να τριπλασιαστεί τους τελευταίους μήνες της εγκυμοσύνης. Οι απαιτήσεις σε σίδηρο κατά την διάρκεια της κύησης φτάνουν τα 1240 mg. Επιπλέον, στην περίπτωση μιας επόμενης κύησης, ο οργανισμός της γυναίκας επιβαρύνεται περισσότερο. Για να αντικατασταθεί πλήρως ο σίδηρος που καταναλώθηκε σε μια κύηση, χρειάζονται 2 έτη κανονικής διατροφικής του πρόσληψης (Λεωνιδοπούλου, 2013).

Η σιδηροπενική αναιμία έχει αρνητικές επιπτώσεις τόσο στην μητέρα όσο και στο κύημα. Ειδικότερα, η σιδηροπενική αναιμία αυξάνει την θνησιμότητα και την νοσηρότητα των μητέρων. Τα κλινικά συμπτώματα είναι ποικίλα και περιλαμβάνουν την κόπωση, την αδυναμία, την ωχρότητα, τον πονοκέφαλο, την ευερεθιστότητα, την ταχυκαρδία, την δυσκολία αναπνοής κατά την άσκηση, την δυσφαγία, την εμφάνιση λοιμώξεων, την γλωσσίτιδα, την κοιλονυχία και σε σοβαρές περιπτώσεις αναιμίας, την εμφάνιση συμφορητικής καρδιακής ανεπάρκειας. Επιπλέον, εξαιτίας των συνθηκών υποξίας που επικρατούν στον πλακούντα, παρατηρείται υπερτροφία του πλακούντα και

απώλεια της λειτουργικότητας του, με συνέπεια την καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης του εμβρύου. Η σιδηροπενική αναιμία αυξάνει τον κίνδυνο γέννησης πρόωρων νεογνών με χαμηλό βάρος γέννησης και χαμηλό σκορ Apgar, το οποίο σχετίζεται με αναπτυξιακά προβλήματα και διαταραχές στη συμπεριφορά (Benson et al, 2021).

Για την εργαστηριακή διάγνωση των εγκύων με σιδηροπενική αναιμία, αξιολογούνται τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης, οι τιμές των ερυθροκυτταρικών δεικτών (MCV και MCHC) και οι τιμές της φερριτίνης ορού. Επίπεδα φερριτίνης κάτω από 12 μg/L στην κύηση, θεωρούνται ενδεικτικά σιδηροπενικής αναιμίας (Ari et al, 2015).

### **2.3 Μεγαλοβλαστική αναιμία**

Η μεγαλοβλαστική αναιμία χαρακτηρίζεται από τον εντοπισμό μεγάλων ερυθροβλαστών καθώς και άλλων διακριτών μορφολογικών γνωρισμάτων των αναπτυσσόμενων ερυθροκύτταρων του μυελού των οστών. Αυτά τα χαρακτηριστικά περιλαμβάνουν την παρουσία μακροκυτταρικών ερυθροκυττάρων με οβάλ σχήμα (σε αντίθεση με το σφαιρικό των φυσιολογικών ερυθροκυττάρων) και τον εντοπισμό υπερκατάτμησης του πυρήνα των ουδετεροφίλων (άνω των 5 λοβών) σε ποσοστό άνω του 5%. Η υπερκατάτμηση του πυρήνα των ουδετεροφίλων μπορεί να εντοπιστεί χωρίς την παρουσία μακροκυτταρικών ερυθροκυττάρων και αποτελεί το τελευταίο μορφολογικό χαρακτηριστικό που εξαφανίζεται μετά την κατάλληλη θεραπευτική αγωγή. Η συνήθης αιτία είναι η έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος, ωστόσο η μεγαλοβλαστική αναιμία μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές του μεταβολισμού των παραπάνω στοιχείων ή ακόμα και σε διαταραχές στη σύνθεση DNA ανεξάρτητα από την ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή του φυλλικού οξέος (Green et al., 2015).

Επιπρόσθετα, η μεγαλοβλαστική αναιμία μπορεί να οφείλεται στη λήψη συγκεκριμένων φαρμάκων. Πιο συγκεκριμένα, αντιεπιληπτικά όπως το βαλπροϊκό οξύ (valproate acid) και η πριμιδόνη (primidone), ένα βαρβιτουρικό με αντισπασμωδικές ιδιότητες, η πενταμιδίνη (pentamidine) που αναστέλλει την διυδροφολική ρεδοκτάση, η ζιδοβουδίνη (zidovudine), αναστολέας της αντίστροφης μεταγραφάσης, η πυραζιναμίδη (pyrazinamide), ένα δραστικό αντιφυματικό φάρμακο, όπως και η

ακυκλοβίρη (aciclovir), το λίθιο και η ορλιστάτη (orlistat), ένας ισχυρός, ειδικός και μακράς διάρκειας δράσης αναστολέας των γαστρεντερικών λιπασών μπορούν να προκαλέσουν μακροκυττάρωση με μεγαλοβλαστική αναιμία μέσω της πρόκλησης δυσλειτουργίας της σύνθεσης του DNA (Ben Salem et al., 2016).

Τα κύρια συμπτώματα της μεγαλοβλαστικής αναιμίας περιλαμβάνουν αδυναμία, ταχυπαλμία, εύκολη κόπωση, ελαφριά κεφαλαλγία και δυσκολία στην αναπνοή που προκαλείται από χαμηλό αιματοκρίτη. Ο ίκτερος μπορεί να προκύψει από ενδομυελική και εξωαγγειακή αιμόλυση. Η λευκοπενία ή θρομβοκυτταροπενία επίσης εντοπίζονται συχνά (Aslinia et al., 2006). Όταν η μεγαλοβλαστική αναιμία οφείλεται σε ανεπάρκεια B12, υπάρχουν συχνά νευρολογικά συμπτώματα καθώς και γαστρεντερικές διαταραχές. Τα νευρολογικά συμπτώματα περιλαμβάνουν παραισθησίες, μούδιασμα, εξασθενημένη αίσθηση προσανατολισμού και διανοητική σύγχυση. Επίσης, συχνά συνυπάρχει ευερεθιστότητα, αλλαγή προσωπικότητας, ηπια αμνησία έως έκπτωση γνωστικών λειτουργιών, κατάθλιψη και ψύχωση. Περίπου το 10% των ασθενών με ανεπάρκεια B12 παρουσιάζουν υπέρχρωση ενώ ορισμένοι ασθενείς με κακοήγη αναιμία εμφανίζουν αυτοάνοση λεύκη. Σε σοβαρή ανεπάρκεια B12, μπορεί να εμφανιστεί μεγαλύτερος κίνδυνος θρόμβωσης εξαιτίας της υπερομοκυστεϊναιμίας (Green et al., 2017).

Η μεγαλοβλαστική αναιμία αποτελεί το αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας της σύνθεσης και επιδιόρθωσης του DNA. Συγκεκριμένα, παρατηρείται δυσλειτουργία στη σύνθεση των βασικών υπομονάδων του DNA, των τριφωσφορικών νουκλεοτιδίων μέσω της αναστολής της μετατροπής της μονοφωσφορικής δεοξυουριδίνης (dUMP) σε μονοφωσφορική δεοξυθυμιδίνη (dTMP). Απαραίτητο συνένζυμο της αντίδρασης αυτής είναι το 5,10 μεθυλενο-τετραϋδροφυλλικό πολυγλουταμίδιοκής δεοξυθυμιδίνης (dTTP). Σε περίπτωση έλλειψης βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος περιορίζεται η διαθεσιμότητα του ενζύμου αυτού. Η μειωμένη παραγωγή τριφωσφορικής δεοξυθυμιδίνης (dTTP) στη μεγαλοβλαστική αναιμία επιβραδύνει τη σύνθεση και επιμήκυνση νέων μορίων DNA τα οποία συσσωρεύονται στο κύτταρο υπό τη μορφή μονοκλωνικών αλύσεων. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα, να μη πραγματοποιείται σωστά η συμπύκνωση της χρωματίνης και καθυστερεί η αντιγραφή του γενετικού υλικού. Ταυτόχρονα, οι μηχανισμοί επιδιόρθωσης των κυττάρων υπολειτουργούν. Για αυτούς τους λόγους, πολλά κύτταρα πεθαίνουν λόγω απόπτωσης ενώ όσα επιβιώνουν

χαρακτηρίζονται από ανωμαλίες της μεγαλοβλαστοειδούς ωρίμανσης (Παπουτσέλης και συν., 2013).

Οι κυριότερες διατροφικές πηγές της βιταμίνης B12 είναι το κρέας και τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Η δομή της αποτελείται από ένα νουκλεοτίδιο και ένα δακτύλιο κορρίνης που εμπεριέχει ένα άτομο κοβαλτίου. Η απορρόφηση της βιταμίνης γίνεται στον ειλέο και εξαρτάται από τη σύνδεσή της με τον ενδογενή παράγοντα IF, ο οποίος εκκρίνεται από τα κύτταρα του στομάχου. Στο έντερο, το σύμπλεγμα IF-B12 συνδέεται με την κουβιλίνη και την πρωτεΐνη amnionless, οι οποίες εξασφαλίζουν την σύνδεση του συμπλέγματος με τους κατάλληλους υποδοχείς στα κύτταρα του ειλεού και την μέσω αυτών απόδοσή του στην κυκλοφορία. Η μεταφορά της βιταμίνης B12 στο ήπαρ, όπου και αποθηκεύεται, και στα αιμοποιητικά κύτταρα γίνεται με την τρανσκοβαλαμίνη του πλάσματος. Οι ημερήσιες ανάγκες σε βιταμίνη είναι ελάχιστες και τα αποθέματα του ήπατος επαρκούν για 1-3 χρόνια (Λουκόπουλος, 2015).

Η ανεπάρκεια σε B12 μπορεί να οφείλεται σε θρεπτική ανεπάρκεια. Χαμηλά επίπεδα B12 σχετίζονται με υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης, τα οποία αυξάνουν τον κίνδυνο προεκλαμψίας και χαμηλού σωματικού βάρους του νεογνού. Η ανεπάρκεια σε βιταμίνη B12 μπορεί να εμφανιστεί σε χορτοφάγους και vegans. Το 17% έως 39% των εγκύων εμφανίζουν ανεπάρκεια στην B12, αλλά αυτό δεν φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών κατά την κύηση (Lowensohn et al, 2016).

Η δυσαπορρόφηση της B12 μπορεί να οφείλεται επίσης σε παρατεταμένη χρήση αναστολέων αντλίας πρωτονίων και αποκλειστών των H2 υποδοχέων της ισταμίνης. Επιπρόσθετα, ανεπάρκεια σε B12 μπορεί να εμφανιστεί λόγω έλλειψης του ενδογενούς παράγοντα που οφείλεται σε κακοήθης αναιμία, ατροφική γαστρίτιδα ή μετά από γαστρεκτομή. Άλλα γαστρεντερικά αίτια είναι η ειλεϊκή δυσαπορρόφηση, η εντερίτιδα (νόσος του Crohn), η εκτομή ειλεού και η μόλυνση με ταινία (Nagao et al., 2017).

Η διάγνωση της έλλειψης σε βιταμίνη B12 βασίζεται στη μέτρηση της συγκέντρωσης της στον ορό αίματος, συνήθως ως φυσιολογικό όριο θεωρείται η τιμή των 200 pg/mL, πάντοτε σε συνάρτηση με την κλινική συμπτωματολογία. Επιπλέον, η μέτρηση δεικτών όπως το μεθυλμαλονικό οξύ και η ομοκυστεΐνη φαίνεται ότι χαρακτηρίζονται από αυξημένη ευαισθησία. Μάλιστα η ομοκυστεΐνη μπορεί να αποτελέσει πρώιμο δείκτη της έλλειψης B12 στους ιστούς, πριν ακόμη από την

εμφάνιση των αιματολογικών ανωμαλιών. Σημειώνεται όμως ότι η έλλειψη B12 ή φυλλικού οξέος μπορεί να αυξήσει τη στάθμη της ομοκυστεΐνης, άρα πρέπει να ελέγχονται επίσης και τα επίπεδα φυλλικού οξέος στους ασθενείς με μεμονωμένη υπερομοκυστεΐναιμία. Επιπλέον, η έλλειψη του φυλλικού οξέος μπορεί να προκαλέσει ψευδώς μειωμένη συγκέντρωση B12 (Oh et al., 2003).

Το φυλλικό οξύ αποτελεί μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη του συμπλέγματος B της οποίας η μακροχρόνια έλλειψη οδηγεί στην εμφάνιση μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Η απορρόφηση του φυλλικού οξέος διαφέρει ανάλογα με την πηγή προέλευσης του. Η λειτουργική μορφή του είναι αυτή του τετραυδροφυλλικού οξέος. Οι κύριες διατροφικές πηγές του φυλλικού οξέος περιλαμβάνουν τα φυλλώδη λαχανικά (σπαράγγια, μπρόκολο, σπανάκι, λάχανο), τα φρούτα (πορτοκάλια, λεμόνια, γκρέιπ φρουτ), τα εμπλουτισμένα δημητριακά, τα ψάρια, τα όσπρια, το ήπαρ και οι νεφροί. Η χρήση του φυλλικού οξέος κατά την κύηση προτάθηκε το 1967 σε δοσολογία των 300 μg (0.3 mg) ημερησίως, με σκοπό την πρόληψη της μεγαλοβλαστικής αναιμίας. Σήμερα, η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη του φυλλικού στις έγκυες είναι τα 600 μg ημερησίως. Μια υγιεινή διατροφή μπορεί να εξασφαλίσει στον οργανισμό επαρκής ποσότητα φυλλικού οξέος. Σημειώνεται ότι το φυλλικό οξύ έχει προληπτικό ρόλο στην εμφάνιση διαταραχών του νευρικού σωλήνα του νεογνού (δισχιδής ράχη, μηνιγγοκήλη) (Λίνου, 2014). Ανεπάρκεια σε φυλλικό οξύ μπορεί να προκαλέσει προεκλαμψία, δυσπλασίες, οφθαλμικές διαταραχές, αυθόρμητες αποβολές, θάνατο του εμβρύου και περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου (Tamura & Picciano, 2006).

Σημειώνεται ότι η βιοδιαθεσιμότητα του φυλλικού οξέος εξαρτάται από την υδρόλυση της πολυγλουταμικής μορφής του στη μονογλουταμική, γεγονός που ενισχύει την απορρόφηση του από το λεπτό έντερο. Οι βιολογικές λειτουργίες του φυλλικού οξέος περιλαμβάνουν τη μετατροπή της σερίνης σε γλυκίνη, τον καταβολισμό της ιστιδίνης, την σύνθεση της πουρίνης και τη σύνθεση της μεθειονίνης και της μονοφωσφορικής δεοξυθυμιδίνης (dTMP) (Castellanos-Sinco et al., 2015).

<b>Πληθυσμιακές ομάδες</b>	<b>Φυλλικό οξύ (mcg)</b>	<b>Βιταμίνη B12 (mcg)</b>
<b>Ενήλικες</b>	400	2
<b>Έγκυες</b>	600	2.6
<b>Θηλάζουσες</b>	500	2.6

*Πίνακας 2: Προτεινόμενη διατροφική πρόσληψη του φυλλικού οξέος και της βιταμίνης B12 σε διαφορετικές ομάδες με βάση την ηλικία και το φύλο (Castellanos-Sinco et al., 2015).*

Η θεραπεία της μεγαλοβλαστικής αναιμίας περιλαμβάνει την χορήγηση βιταμίνης B12 ενδομυϊκά (συνήθως με μορφή υδροξυκοβαλαμίνης, αλλά και οποιαδήποτε άλλη κοβαλαμίνη) σε δόση 1 mg καθημερινά επί μία εβδομάδα, και έπειτα προοδευτική αραίωση των ενέσεων μέχρι την καθιέρωση μιας ένεσης 1 mg κάθε μήνα εφ' όρου ζωής. Οι ενδομυϊκές ενέσεις, αν και είναι ασφαλείς και φθηνές, έχουν πολλά μειονεκτήματα. Είναι επώδυνες, απαιτούν παραϊατρικό προσωπικό και εμφανίζουν τους κινδύνους που ενυπάρχουν στη χρήση συριγγών. Η συνιστώμενη δοσολογία ποικίλει στην περίπτωση της ενδομυϊκής χορήγησης, αλλά συνήθως αποτελείται από μια δόση εφόδου ακολουθούμενη από μηνιαίες δόσεις συντήρησης (Oh et al., 2003). Κατά την έναρξη της αγωγής σκόπιμη είναι και η χορήγηση αλλοπουρινόλης για την αποφυγή της υπερουριχαιμίας, που αναμένεται να προκύψει από την αθρόα ωρίμανση του πλήθους των ερυθροβλαστών του μυελού. Η χορήγηση βιταμίνης B12 ακολουθείται από ταχεία ανταπόκριση, που εκφράζεται ως «δικτυοερυθροκυτταρική κρίση», και υποδηλώνει την αθρόα έξοδο στην κυκλοφορία των άωρων ερυθροειδών κυττάρων του μυελού, που χρειάζονταν την κατάλληλη «μικρή» ενίσχυση για να διαφοροποιηθούν προς ώριμα ερυθροκύτταρα. Η «κρίση» αυτή μπορεί να συνοδεύεται από υποκαλιαιμία. Η εγκατεστημένη νευροπάθεια από έλλειψη βιταμίνης B12 συχνά δεν αποκαθίσταται πλήρως με την χορήγηση της βιταμίνης. Η μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη φυλλικού οξέος απαιτεί την αναπλήρωσή του με το κατάλληλο σκεύασμα. Η χορήγηση φυλλικού οξέος σε μεγαλοβλαστική αναιμία από έλλειψη βιταμίνης B12, μπορεί να διορθώσει την αναιμία, αλλά δεν βοηθά στην πρόληψη των αντίστοιχων νευρολογικών βλαβών και ενίοτε τις επιδεινώνει με κίνδυνο να αποτελέσει ιατρικό λάθος, όταν η διάγνωση δεν είναι σωστή (Λουκόπουλος, 2015).

Πριν από την έναρξη της θεραπείας για μεγαλοβλαστική αναιμία που οφείλεται σε ανεπάρκεια φυλλικού οξέος, είναι σημαντικό να εξακριβωθεί η απουσία ταυτόχρονης ανεπάρκειας B12. Όταν χορηγούνται συμπληρώματα φυλλικού οξέος σε ασθενή με ανεπάρκεια σε B12, η αιματολογική εικόνα θα βελτιωθεί αλλά οι νευρολογικές εκδηλώσεις θα παραμείνουν και μπορεί να επιδεινωθούν (Castellanos-Sinco et al., 2015).

## 2.4 Μεσογειακή αναιμία/ Θαλασσαιμίες

Ο όρος «Μεσογειακή αναιμία» ή «θαλασσαιμία» αναφέρεται σε μία ομάδα νοσημάτων του αίματος που χαρακτηρίζονται από μειωμένη σύνθεση του ενός από τους δύο τύπους των πολυπεπτιδικών αλύσων (α ή β) οι οποίες σχηματίζουν το κανονικό μόριο της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης ενήλικου (HbA, α<sub>2</sub>β<sub>2</sub>) με αποτέλεσμα την μείωση της πλήρωσης των ερυθροκυττάρων με αιμοσφαιρίνη και αναιμία. Πιο συγκεκριμένα, οι θαλασσαιμίες είναι κληρονομικές ανωμαλίες παραγωγής αιμοσφαιρίνης στις οποίες η πρωτογενής επιπλοκή είναι μια ποσοτική ανεπάρκεια είτε της β-σφαιρίνης που οδηγεί στην β- θαλασσαιμία, είτε της α- σφαιρίνης που οδηγεί στην α- θαλασσαιμία (Bajwa & Basit, 2022).

Οι συγκεκριμένες διαταραχές της αιμοσφαιρίνης μπορούν να κατηγοριοποιηθούν στις ποσοτικές και στις ποιοτικές. Πιο συγκεκριμένα, στις ποσοτικές αιμοσφαιρινοπάθειες μειώνεται η σύνθεση των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης ενώ στις ποιοτικές, παρατηρείται μεταβολή της δομής των αλυσίδων που έχει σαν αποτέλεσμα την μεταβολή των λειτουργιών τους. Οι διαταραχές αυτές της αιμοσφαιρίνης οφείλονται σε βλάβες που εντοπίζονται στα γονίδια των σφαιρινών οι οποίες προκαλούνται από σημειακές μεταλλάξεις καθώς και από απώλειες ή προσθήκες νουκλεοτιδίων. Χαρακτηρίζονται από ετερογενή κλινική εικόνα καθώς περιλαμβάνουν ασυμπτωματικές μορφές έως και θανατηφόρες περιπτώσεις (Viprakasit, & Ekwattanakit, 2018).

Ο όρος «Μεσογειακή αναιμία» ή «θαλασσαιμία» δόθηκε εξαιτίας της υψηλής συχνότητας αυτών των ανωμαλιών σε άτομα που ζουν γύρω από τη Μεσόγειο θάλασσα. Στην πραγματικότητα, οι θαλασσαιμίες είναι συχνές και σε τμήματα της Αφρικής και της νοτιανατολικής Ασίας. Η κατανομή των θαλασσαιμιών συμπίπτει με την συχνότητα εμφάνιση της ελονοσίας και η υψηλή συχνότητα των αλληλομόρφων της θαλασσαιμίας σε αυτές τις περιοχές φαίνεται να είναι μια αντανάκλαση του πλεονεκτήματος που έχει ένας ετεροζυγώτης για μια από αυτές τις θαλασσαιμίες, όταν μολυνθεί με το παράσιτο της ελονοσίας. Σημειώνεται όμως ότι πλέον οι αιμοσφαιρινοπάθειες δεν εντοπίζονται σε συγκεκριμένες περιοχές αλλά αποτελούν ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο επιπολασμός των



αιμοσφαιρινοπαθειών αυξάνεται λόγω της μετανάστευσης των πληθυσμών σε χώρες όπως οι Ηνωμένες Πολιτείες, η Σκανδιναβία, ο Καναδάς, η Γερμανία, το Βέλγιο, η Ολλανδία, η Αυστραλία, η Νότιος Αφρική, το Ηνωμένο Βασίλειο και η Γαλλία, που στο παρελθόν δεν είχαν υψηλά ποσοστά των συγκεκριμένων νοσημάτων (Cappellini et al., 2010).

Στη φυσιολογική κατάσταση παράγονται ίσες ποσότητες αλυσίδων α και β έτσι ώστε να μπορούν να συνδυαστούν στοιχειομετρικά και να παραχθούν τα σωστά τετραμερή της αιμοσφαιρίνης. Το αποτέλεσμα είναι ότι τα ερυθροκύτταρα σε έναν φυσιολογικό ενήλικα έχουν υψηλή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης και ένα μέσο κυτταρικό όγκο περίπου  $90 \text{ m}^3$  (Viprakasit, & Ekwattanakit, 2018).

Η α-θαλασσαιμία χαρακτηρίζεται από μια σχετική ανεπάρκεια των αλυσίδων της α-σφαιρίνης, αλλά φυσιολογική παραγωγή των αλυσίδων της β-σφαιρίνης. Αν μερικές αλυσίδες α εξακολουθούν να παράγονται, τότε θα σχηματιστεί μια μικρή ποσότητα φυσιολογικών τετραμερών αλλά θα υπάρχει μια μεγάλη περίσσεια β αλυσίδων. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, η β είναι ικανή να σχηματίσει τετραμερή β<sub>4</sub>. Αυτή η αιμοσφαιρίνη ονομάζεται αιμοσφαιρίνη Η (HbH) και μπορεί να εμφανιστεί με την μορφή εγκλείστων σωματιδίων μέσα στα ερυθροκύτταρα ατόμων με α-θαλασσαιμία. Η HbH έχει σημαντικά μειωμένη ικανότητα να λειτουργήσει ως φορέας του οξυγόνου. Το αποτέλεσμα αυτής της περισσειας της β-αλυσίδας και της ανεπάρκειας της α-αλυσίδας είναι ότι τα ερυθροκύτταρα μειώνονται σε μέγεθος, ανάλογα με την βαρύτητα της νόσου και σε αριθμό, οδηγώντας σε αναιμία (Taher et al, 2018).

Στην α- θαλασσαιμία, κάθε χρωμόσωμα 16 φέρει δύο ενεργά γονίδια α σφαιρίνης, έτσι ώστε να υπάρχουν τέσσερα στη φυσιολογική κατάσταση. Οι α-θαλασσαιμίες έχουν σχέση με την απενεργοποίηση του ενός έως και των τεσσάρων αυτών γονιδίων. Συνεπώς, το φάσμα της κλινικής εικόνας της νόσου είναι ποικίλο. Πιο συγκεκριμένα, αν τρία από τα τέσσερα γονίδια λειτουργούν, οι κλινικές επιπτώσεις είναι ελαφρές και τα άτομα αυτά είναι ασυμπτωματικά. Αυτή η κατάσταση ονομάζεται «σιωπηλού φορέα» και ο γονότυπος της είναι αα/α-. Αν δύο από τα τέσσερα γονίδια της α- σφαιρίνης έχουν απενεργοποιηθεί, αυτή η κατάσταση ονομάζεται «στίγμα της α-θαλασσαιμίας» Ο γονότυπος μπορεί να είναι α-/α- ή αα/--. Ο φαινότυπος του είναι σχετικά καλοήθης. Ο μέσος κυτταρικός όγκος των ερυθροκυττάρων είναι ελαττωμένος αλλά αυτά τα άτομα είναι σχετικά ασυμπτωματικά. Μια πιο βαριά κατάσταση

εμφανίζεται αν μόνο ένα από τα τέσσερα α γονίδια λειτουργεί. Ο γονότυπος αυτός είναι α-/- με τελικό αποτέλεσμα περίσσεια των αλυσίδων β σε αναλογία 4/1 οι οποίες σχηματίζουν τετραμερή β<sub>4</sub> ή αλλιώς αιμοσφαιρίνη H (HbH). Τα άτομα αυτά έχουν μέτρια έως σοβαρή αναιμία η οποία εμφανίζεται κατά τη γέννηση. Ο μέσος κυτταρικός όγκος των ερυθροκυττάρων είναι αρκετά χαμηλός. Η κατάσταση αυτή δεν είναι θανατηφόρα (Galanello et al., 2011).

Η πιο βαριά κατάσταση, στην οποία δεν υπάρχουν καθόλου τα λειτουργικά γονίδια της α- σφαιρίνης (--/--), οδηγεί σε θάνατο κατά τη γέννηση ή στα αρχικά στάδια της κύησης. Σε αυτήν την κατάσταση, η κυρίαρχη εμβρυική αιμοσφαιρίνη είναι ένα τετραμερές γ- αλυσίδων που ονομάζεται αιμοσφαιρίνη Bart. Αυτή η αιμοσφαιρίνη δεν έχει σχεδόν καθόλου ικανότητα μεταφοράς οξυγόνου εκτός από τη μικρή ποσότητα που διαλύεται στο αίμα. Υπάρχει αναιμία βαριάς μορφής ενώ εξαιτίας της αυξημένης προσπάθειας της καρδιάς να ωθήσει τη μικρή ποσότητα του διαλυμένου στο αίμα οξυγόνου προς τους ιστούς, προκαλείται καρδιακή ανεπάρκεια. Ταυτόχρονα, εντοπίζεται σημαντικό οίδημα. Αυτός ο γονότυπος μπορεί να εμφανιστεί όταν ο καθένας από τους δυο γονείς φέρει ένα χρωμόσωμα α-/. Η πιο συνήθης ανωμαλία που οδηγεί στην απώλεια ενός γονιδίου α- σφαιρίνης σε ένα χρωμόσωμα είναι ο άνισος επιχιασμός. Σε λίγες περιπτώσεις μπορεί να οφείλεται σε μεταλλάξεις (Taher et al, 2018).

<b>Κλινική ταξινόμηση της α- θαλασσαιμίας</b>	
Σιωπηλός φορέα	Φυσιολογικές κλινικές και αιματολογικές παράμετροι
Στίγμα της α- θαλασσαιμίας	Μικροκυτταρική, υπόχρωμη αναιμία μικρού βαθμού
HbH αιμοσφαιρίνη	Μέτρια προς σοβαρή μικροκυτταρική, αιμολυτική, υπόχρωμη αναιμία, ίκτερος, μέτρια ηπατοσληνομεγαλία
Αιμοσφαιρίνη Bart	Σοβαρή αναιμία, οίδημα, ασκίτης, ηπατοσληνομεγαλία, καρδιακές και σκελετικές δυσλειτουργίες, εμβρυικός θάνατος

*Πίνακας 3: Κλινική ταξινόμηση της α- θαλασσαιμίας (Galanello et al., 2011).*

Στη β-θαλασσαιμία είναι ανεπαρκείς οι αλυσίδες της β σφαιρίνης. Κάτω από αυτές τις συνθήκες, η α-σφαιρίνη είναι σε περίσσεια και είναι σε θέση να σχηματίζει ομοτετραμερή. Αυτά τα τετραμερή είναι πολύ αδιάλυτα και καθιζάνουν στα ερυθροκύτταρα, οδηγώντας στην πρόωρη καταστροφή τους στο μυελό των οστών και σε σημαντική παγίδευση τους στο σπλήνα. Και σε αυτές τις περιπτώσεις, τα ερυθροκύτταρα στα άτομα με β-θαλασσαιμία είναι ελαττωμένα σε μέγεθος και σε αριθμό (Cappellini et al., 2010).

Υπάρχει μόνο ένα γονίδιο της β-σφαιρίνης σε κάθε χρωμόσωμα 11. Η γενετική της β-θαλασσαιμίας είναι πολύπλοκη εξαιτίας του μεγάλου αριθμού των μεταλλάξεων που μπορούν να προκαλέσουν μειωμένη ή μηδενική λειτουργία του γονιδίου της β-σφαιρίνης. Η νόσος κληρονομείται με αυτοσωματικό υπολειπόμενο τρόπο. Οι φορείς μπορούν να βρεθούν από το γεγονός ότι τα ερυθροκύτταρα τους έχουν μειωμένο όγκο και χαρακτηρίζονται από ήπια αύξηση της αιμοσφαιρίνης A<sub>2</sub> και F. Η περισσότερο βαριά μορφή, η μείζων β-θαλασσαιμία, αντιπροσωπεύει την ομόζυγη κατάσταση στην οποία και τα δύο γονίδια της β-σφαιρίνης περιέχουν μεταλλάξεις που δεν τους επιτρέπουν να παράγουν φυσιολογικές ποσότητες της β-σφαιρίνης. Αν και τα δύο γονίδια είναι εντελώς μη λειτουργικά δε θα υπάρχει καθόλου αιμοσφαιρίνη Α και αυτή η κατάσταση ονομάζεται β<sup>0</sup>-θαλασσαιμία. Αν μια ή και δύο μεταλλάξεις επιτρέπουν την παραγωγή μικρών ποσοτήτων β-σφαιρίνης, τότε ονομάζεται β<sup>+</sup> θαλασσαιμία (Viprakasit, & Ekwattanakit, 2018).

Άτομα με μείζονα β-θαλασσαιμία εξαρτώνται από μεταγγίσεις και έχουν μια ποικιλία σοβαρών ιατρικών προβλημάτων. Οι ετεροζυγώτες για τη β-θαλασσαιμία έχουν «ελάσσονα θαλασσαιμία» και είναι ασυμπτωματικοί. Γενικά έχουν ένα φυσιολογικό γονίδιο β-σφαιρίνης και ένα που περιέχει μια μετάλλαξη που μειώνει ή καταστρέφει την λειτουργία του. Ο όρος «ενδιάμεση β-θαλασσαιμία» χρησιμοποιείται για άτομα που είναι αναιμικά και έχουν συμπτώματα αλλά δεν χρειάζονται μεταγγίσεις. Τέτοια άτομα έχουν ανωμαλίες και στα δύο γονίδια της β-σφαιρίνης αλλά οι μεταλλάξεις είναι ήπιες με αποτέλεσμα να παράγεται μια σημαντική ποσότητα β-σφαιρίνης. Είναι γνωστές περισσότερες από 100 διαφορετικές μεταλλάξεις που προκαλούν β-θαλασσαιμία όπως μεταλλάξεις στον υποκινητή του γονιδίου, μεταλλάξεις λήξης της αλυσίδας και μεταλλάξεις μετατόπισης του πλαισίου ανάγνωσης (Taher et al, 2018).

Η διάγνωση των θαλασσαιμιών βασίζεται στη λήψη του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και στα δεδομένα που προκύπτουν από τις κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις. Κατά την κλινική εξέταση μπορεί να εντοπιστεί η χαρακτηριστική λεμονοειδής απόχρωση του δέρματος, ίκτερος, σπληνομεγαλία και σκελετικές δυσμορφίες. Οι κύριες εργαστηριακές εξετάσεις που πραγματοποιούνται είναι το αιμοδιάγραμμα, η μελέτη του επιχρίσματος του περιφερικού αίματος, η ηλεκτροφόρηση της Hb και ο ποσοτικός προσδιορισμός της HbA2 HbF. Άλλες χρήσιμες εξετάσεις είναι η ΤΚΕ, ο προσδιορισμός των ΔΕΚ, η οσμωτική αντίσταση των ερυθροκυττάρων, ο σίδηρος και η φεριτίνη ορού, η TIBC, η αναζήτηση ενδοκυττάρων εγκλείστων και το μυελόγραμμα (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου Α., 2003).

Η βασική θεραπευτική αντιμετώπιση των θαλασσαιμιών περιλαμβάνει τις μεταγγίσεις, την αποσιδήρωση, την σπληνεκτομή καθώς και την πρόληψη και την αντιμετώπιση των επιπλοκών της νόσου. Όσον αφορά τις μεταγγίσεις αίματος, αυτές πρέπει να γίνονται σε χρονικό διάστημα 2-5 εβδομάδων έτσι ώστε να επιτευχθούν τα κατάλληλα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης 9-10,5 g/dl. Οι μεταγγίσεις σε άτομα με βαριάς μορφής θαλασσαιμία μπορεί να ξεκινήσει από τα πρώτα έτη της ζωής ενός ασθενούς (Porter et al., 2014)

Οι παράμετροι που εξασφαλίζουν την αποτελεσματικότητα των μεταγγίσεων περιλαμβάνουν τη βιωσιμότητα και τη λειτουργικότητα ως προς τη μεταφορά οξυγόνου, των ερυθροκυττάρων κατά την αποθήκευση, επίτευξη του κατάλληλου επιπέδου αιμοσφαιρίνης και αποφυγή των παρενεργειών όπως είναι η μετάδοση λοιμώξεων. Σημειώνεται ότι τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης μετά τις μεταγγίσεις πρέπει να κυμαίνονται από 14-15g/dl. Επιπρόσθετα, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης πρέπει να αξιολογείται σε τακτά χρονικά διαστήματα για να διαπιστωθεί ο ρυθμός μείωσης της μεταξύ των, έτσι ώστε να διαπιστώνεται η αποτελεσματικότητα της θεραπείας. Είναι πολύ σημαντικό να διατηρείται λεπτομερώς το ιστορικό των μεταγγίσεων του ασθενούς το οποίο περιλαμβάνει τον όγκο και τον αιματοκρίτη των μονάδων αίματος που χορηγήθηκαν καθώς και το βάρος του ασθενούς. Με αυτό τον τρόπο είναι εφικτός ο υπολογισμός των ετήσιων αναγκών σε αίμα του ασθενούς με θαλασσαιμία. Οι επιπλοκές που σχετίζονται με τις μεταγγίσεις περιλαμβάνουν τις μη αιμολυτικές πυρετικές αντιδράσεις, τις αλλεργικές αντιδράσεις, τις οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις, όψιμες αντιδράσεις, αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, την οξεία πνευμονική βλάβη που

σχετίζεται με μετάγγιση (TRALI), το σύνδρομο μοσχεύματος έναντι ξενιστή λόγω μετάγγισης (TI-GVHD) και τη μετάδοση λοιμογόνων παραγόντων, όπως ιοί, βακτήρια και παράσιτα (Cappellini et al., 2010).

Η αλλοανοσοποίηση έναντι των αντιγόνων των ερυθροκυττάρων, των λευκοκυττάρων και αιμοπεταλίων (HLA) και του συστήματος Ag και της χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεϊνών αποτελεί μία από τις κυρίες επιπλοκές των μεταγγίσεων ασθενών με μεσογειακή αναιμία. Ο βαθμός της αλλοανοσοποίησης εξαρτάται τόσο από την ποσότητα όσο και από το είδος του μεταγγιζόμενου αίματος καθώς και από την ηλικία έναρξης των μεταγγίσεων. Παλαιότερα, η συχνότητα αλλοαντισωμάτων έναντι των αντιγονικών συστημάτων Rhesus και Kell ήταν πολύ αυξημένη. Σήμερα, περίπου το 5% των πασχόντων εμφανίζει αντισώματα έναντι σπανίων ερυθροκυτταρικών αντιγόνων (Cw, Kra, κ.λπ.) ή θερμά ή ψυχρά ή μη ταυτοποιήσιμα αντισώματα. Από το σύνολο των ασθενών με αλλοανοσοποίηση περίπου οι μισοί έχουν ένα αλλοαντίσωμα, το 20% έχει δυο αλλοαντισώματα και το 15% εμφανίζει πολλαπλά αντισώματα. Για ασθενείς με πολύ σπάνια ομάδα αίματος ή πολλαπλά αντισώματα, η ανεύρεση συμβατού αίματος είναι δυνατή μέσω Τραπεζών κατεψυγμένων ερυθρών σπανίων ομάδων. Όσο αφορά τις επιβραδυνόμενες αιμολυτικές αντιδράσεις απαιτείται εξειδικευμένος ορολογικός έλεγχος με ενζυματικές μεθόδους και μονοκλωνικά αντισώματα. Οι οξείες αιμολυτικές αντιδράσεις προκύπτουν από σφάλματα στην ταυτοποίηση του δείγματος αίματος του ασθενούς και στις εξετάσεις συμβατότητας. Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία δεν είναι ασυνήθης στη μεσογειακή αναιμία και οι έλεγχοι που επιβάλλονται τόσο για τη διαφορική διάγνωση από υποκείμενη αλλοανοσοποίηση όσο και για την ανεύρεση συμβατού αίματος δημιουργούν επιπλέον δυσκολίες στις υπηρεσίες αιμοδοσίας. Οι πυρετικές και αλλεργικές αντιδράσεις, η ανοσοτροποποίηση, η οξεία πνευμονική δυσφορία (TRALI) και η μετάδοση ιογενών και άλλων λοιμογόνων παραγόντων αποτελούν επίσης σοβαρές επιπλοκές της μεταγγισιοθεραπείας (Πολίτη, 2003).

Επιπρόσθετα, μια σημαντική επιπλοκή των πολλαπλών μεταγγίσεων είναι η υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο. Οι βιολογικές συνέπειες της υπερφόρτωσης με σίδηρο είναι πολλαπλές. Στην περίπτωση που η περίσσεια σιδήρου υπερβεί την ικανότητα της τρανσφερίνης να τον δεσμεύει, ο μη δεσμευμένος με τρανσφερίνη σίδηρος συνδέεται με οξυγόνο και σχηματίζει ρίζες υδροξυλίου. Οι ρίζες υδροξυλίου καταστρέφουν τις λιπιδιακές μεμβράνες των κυττάρων, οργανίδια καθώς και τις

πρωτεΐνες και DNA, οδηγώντας στον κυτταρικό θάνατο και το σχηματισμό ίνωσης. Στη συνέχεια, εναποτίθενται σε επιθηλιακά κύτταρα διαφόρων παρεγχυματικών οργάνων (π.χ. ήπαρ, ενδοκρινείς αδένες) και στα κύτταρα του καρδιακού μυός προκαλώντας σοβαρές δυσλειτουργίες των αυτών. Επίσης, απορυθμίζουν μηχανισμούς που συμμετέχουν στην απόπτωση, αυξάνοντας τις πιθανότητες για εμφάνιση νεοπλασίας όπως είναι το ηπάτωμα. Ο ελεύθερος σίδηρος, επιπλέον, μπορεί να χρησιμοποιηθεί από διάφορους μικροοργανισμούς, αυξάνοντας τον κίνδυνο για ανάπτυξη μόλυνσης. Σημειώνεται ότι το ήπαρ είναι το όργανο που κατεξοχήν δέχεται το μεγαλύτερο φορτίο σε σίδηρο, αφού κατέχει πρωτεύουσα θέση στην αποθήκευση του σιδήρου και γενικότερα στο μεταβολισμό του (Porter et al., 2014).

Οι κύριοι στόχοι της θεραπείας με χηλικούς παράγοντες είναι η διατήρηση ασφαλών επιπέδων σιδήρου, εξισορροπώντας την πρόσληψη σιδήρου από τις μεταγίσεις και την απομάκρυνση του με τους χηλικούς παράγοντες. Στην περίπτωση που ο σίδηρος έχει συσσωρευτεί και έχει εναποτεθεί στα όργανα, απομακρύνεται με μεγαλύτερη δυσκολία ενώ η ζημιά στους ιστούς μπορεί να είναι μη αναστρέψιμη. Για αυτούς τους λόγους, η θεραπεία με τους χηλικούς παράγοντες πρέπει να ξεκινά πριν τα επίπεδα του σιδήρου είναι τοξικά. Είναι σημαντικό να γίνεται προσαρμογή της χορηγούμενης δόσης των χηλικών παραγόντων, λαμβάνοντας υπόψη το φορτίο και την κατανομή του σιδήρου. Επιπρόσθετα, ένα σημαντικό στοιχείο της αποσιδήρωσης με χηλικούς παράγοντες είναι η συμμόρφωση του ασθενούς στη θεραπεία. Η χαμηλή συμμόρφωση μπορεί να προκύψει από πρακτικά ζητήματα όπως η δυσκολία του σχήματος του DFO (desferrioxamine) αλλά και από ψυχολογικούς λόγους (Porter et al., 2014).

Η DFO είναι ένας χηλικός παράγοντας που δεσμεύει σε σχέση 1:1 το σίδηρο που αποβάλλεται ικανοποιητικά με τα ούρα και τη χολή, όταν βεβαίως λαμβάνεται η σωστή δόση του φαρμάκου προσαρμοσμένη στις φαρμακοκινητικές ιδιαιτερότητές του. Η DFO έχει πολύ κακή βιοδιαθεσιμότητα όταν χορηγείται από το στόμα (σε κλινικό επίπεδο είναι άνευ αξίας) και έτσι αναγκαστικά χορηγείται παρεντερικά σε υποδόρια ή ενδομυϊκή έγχυση. Ένα πολύ αποτελεσματικό δοσολογικό σχήμα για την DFO ήταν και είναι η βραδεία έγχυση 8-12 ωρών για τουλάχιστον πέντε ημέρες την εβδομάδα. Ο τρόπος χορήγησης της DFO και η διάρκεια χορήγησης δημιούργησε πολλά προβλήματα συμμόρφωσης, τα οποία οδήγησαν στην ανεύρεση νέων χηλικών παραγόντων που μπορούν να χορηγηθούν από το στόμα και να έχουν υψηλή

αποτελεσματικότητα. Ένας τέτοιος χηλικός παράγοντας είναι η Deferiprone, η οποία χορηγείται σε τρεις δόσεις ημερησίως. Στις επιπλοκές της χρήσης της περιλαμβάνεται η ακοκκιοκυτταραιμία και η επιτάχυνση της ίνωσης του ήπατος. Ένας νεότερος χηλικός παράγοντας που χορηγείται από του στόματος είναι το Deferasirox (ICL 670), που έχει το πλεονέκτημα να χορηγείται μία φορά την ημέρα. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν ήταν περίπου οι ίδιες και για τους δύο παράγοντες (Σεϊτανίδης, 2006).

Η σπληνεκτομή για την αντιμετώπιση του υπερσπληνισμού στους πάσχοντες από Μεσογειακή Αναιμία εφαρμόζεται σχεδόν από τότε που είναι γνωστή η νόσος. Παρόλο που φαίνεται να υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στο μέγεθος του σπλήνα και τον υπερσπληνισμό, το μέγεθος αυτό καθ' αυτό, δεν αντικατοπτρίζει τη λειτουργικότητα του σπλήνα και δεν αποτελεί ένδειξη σπληνεκτομής, παρά μόνο αν προκαλεί δυσφορία λόγω πίεσης των παρακείμενων οργάνων η αν συνοδεύεται από κυτταροπενία. Αν και υπάρχουν διάφορες εξειδικευμένες εξετάσεις για την εκτίμηση της σπληνικής λειτουργίας, όπως η μέτρηση του χρόνου επιβίωσης των ερυθρών αιμοσφαιρίων η του μεγέθους λίμνασης των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο σπλήνα, αυτές είναι δύσκολες και χρονοβόρες. Στην κλινική πράξη, ο υπολογισμός του βαθμού υπερσπληνισμού και του πιθανού οφέλους από τη σπληνεκτομή στους θαλασσαιμικούς ασθενείς, γίνεται, κυρίως, με κριτήριο την αύξηση των αναγκών σε μετάγγιση αίματος (Cappellini et al., 2010).

Η σοβαρότερη επιπλοκή της σπληνεκτομής είναι, αναμφισβήτητα, ο αυξημένος κίνδυνος λοίμωξης. Ο σπλήνας παίζει κεντρικό ρόλο στην καταπολέμηση των λοιμώξεων, συμμετέχοντας τόσο στην ειδική, όσο και στην μη ειδική ανοσολογική απάντηση. Απομακρύνει μικροοργανισμούς που δεν έχουν οψωνοποιηθεί επαρκώς από το συμπλήρωμα, συμμετέχει στη ρύθμιση της εναλλακτικής οδού του συμπληρώματος και αποτελεί τόπο παραγωγής αντισωμάτων. Όταν απουσιάζει οι ασθενείς είναι ευάλωτοι σε μικροβιακές λοιμώξεις, που μερικές φορές εξελίσσονται προς κατακλυσμιαίες, δυνητικά θανατηφόρες σηψαιμίες. Ο κίνδυνος σηψαιμίας μετά από την σπληνεκτομή, είναι πιο υψηλός στους πάσχοντες από μεσογειακή αναιμία, σε σύγκριση με σπληνεκτομηθέντες εξ' αιτίας άλλης αιτιολογίας. Συχνή επιπλοκή της σπληνεκτομής είναι και η θρομβοκυττάρωση. Η αύξηση των αιμοπεταλίων, συνήθως, εμφανίζεται λίγες ημέρες ως μερικούς μήνες μετά την επέμβαση. Παρά την αυξημένη

συχνότητα θρομβοκυττάρωσης, τα θρομβωτικά επεισόδια είναι σχετικά σπάνια (Ζευγαρίδου και συν., 2004).

## 2.5 Δρεπανοκυτταρική αναιμία

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι ένα αυτοσωμικό υπολειπόμενο νόσημα. Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία, είναι ομόζυγοι για το μεταλλαγμένο γονίδιο της αιμοσφαιρίνης HbS ενώ δεν παράγουν αιμοσφαιρίνη HbA. Αντίθετα, οι φορείς του στίγματος, είναι ετερόζυγοι για το γονίδιο της αιμοσφαιρίνης HbS και έχουν και τα δύο είδη της αιμοσφαιρίνης σε ίδιες συγκεντρώσεις. Στην δρεπανοκυτταρική αναιμία, ένας μεγάλος αριθμός ερυθρών κυττάρων αποκτούν λεπτές και επιμήκεις μορφές σε σχήμα δρεπανιού. Τα δρεπανοκυτταρικά ερυθροκύτταρα, εξαιτίας του σχήματος τους, παγιδεύονται στα αγγεία, γεγονός που δυσχεραίνει την κυκλοφορία του αίματος και μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση βλαβών σε πολλά όργανα. Τα δρεπανοειδή κύτταρα είναι πιο εύθραυστα και έχουν μικρότερη διάρκεια ζωής από τα κανονικά κύτταρα και αιμολύονται εύκολα (Mangla et al, 2022).

Η εμφάνιση σοβαρών επιπλοκών είναι πιθανότερη στις ομόζυγες εγκύους με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Οι επιπλοκές της μητέρας περιλαμβάνουν θρομβώσεις, οξύ θωρακικό σύνδρομο, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, πνευμονική υπέρταση, πνευμονική εμβολή, λοιμώξεις, προεκλαμψία και αυξημένη μητρική θνητότητα. Οι επιπλοκές του εμβρύου περιλαμβάνουν την ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης, τις αυτόματες αποβολές, την αποκόλληση πλακούντα, τον πρόωρο τοκετό, το χαμηλό βάρος γέννησης και την αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας (Λεωνιδοπούλου, 2013).

Η διακύμανση των κλινικών φαινοτύπων των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία καθιστά δύσκολη την πρόβλεψη της πορείας των περισσότερων κήσεων. Ωστόσο, ορισμένοι κλινικοί και εργαστηριακοί παράγοντες μπορεί να προβλέψουν τις πιθανές επιπλοκές. Αυτοί οι παράγοντες είναι η δίδυμη κύηση, η νεφρική ανεπάρκεια, ηλικία >25 ετών, η κατάσταση αλλοανοσοποίησης, η εφηβεία, η εμμηναρχή σε ηλικία >14 ετών, οι συχνές επώδυνες κρίσεις, η προηγούμενη θρομβοεμβολή, η πνευμονική υπέρταση, οι περισσότερες από μία προηγούμενες εγκυμοσύνες, ο υψηλός αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, ο υψηλός αριθμός αιμοπεταλίων και ο κορεσμός O<sub>2</sub> <94% (Boga & Ozdogu, 2016).



## 2.6 Αυτοάνοση Αιμολυτική αναιμία

Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία είναι σπάνια στην κύηση (1:50000 κύσεις). Η νόσος μπορεί να προϋπάρχει και να υποτροπιάζει στην κύηση ή να εμφανίζεται για πρώτη φορά. Ο κυριότερος κίνδυνος είναι η αιφνίδια πτώση της αιμοσφαιρίνης, που συνεπάγεται συμπτωματική αναιμία και αυτόματη αποβολή του εμβρύου (Λεωνιδοπούλου, 2013). Η αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία χαρακτηρίζεται από την παραγωγή αυτόλογων αντιερυθροκυττάρικων αντισωμάτων, που επιταχύνουν την καταστροφή τους. Ο κίνδυνος αποβολής του εμβρύου καθορίζεται από την ικανότητα των αυτοαντισωμάτων να διασχίσουν τον πλακουντικό φραγμό. Η διαχείριση της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας περιλαμβάνει την εξασφάλιση ικανοποιητικών επιπέδων αιμοσφαιρίνης, με μεταγγίσεις συμπυκνωμένων ερυθρών κυττάρων, αφού αποκλεισθεί τυχόν αλλοαντίσωμα. Τα κορτικοειδή αποτελούν την θεραπευτική αγωγή πρώτης γραμμής (Maroto et al, 2020).

## 2.7 Απλαστική αναιμία

Με τον όρο απλαστική αναιμία ή μυελική απλασία ονομάζεται το σύνδρομο που χαρακτηρίζεται από πανκυτταροπενία στο περιφερικό αίμα και από μείωση ή εξαφάνιση των κυτταρικών σειρών στο μυελό, λόγω ποσοτικής ή ποιοτικής διαταραχής των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων χωρίς την παρουσία στο μυελό κακοήθους νόσου ή ίνωσης. Στην κλασσική απλαστική αναιμία δεν συμπεριλαμβάνεται η μυελοκαταστολή από ακτινοβόληση ή/και κυτταροστατικά, αν και υψηλές δόσεις π.χ. βουσουλφάνης μπορεί να έχουν σαν αποτέλεσμα βαριά μυελική απλασία. Η απλαστική αναιμία θα πρέπει επίσης να διακρίνεται από τις πανκυτταροπενίες λόγω δυσμυελοποίησης (Peslak et al, 2017).

Η απλαστική αναιμία είναι σπάνια νόσος, προσβάλλει κυρίως νέους άνδρες και άτομα μεγαλύτερης ηλικίας και των δύο φύλων. Ο επιπολασμός του νοσήματος είναι αυξημένος ειδικά στις ηλικιακές ομάδες των 15–25 ετών και των άνω των 60 ετών. Η ετήσια συχνότητα της νόσου κυμαίνεται από 2-25 περιπτώσεις ανά εκατομμύριο κατοίκων. Στο 40-70% των περιπτώσεων η απλαστική αναιμία χαρακτηρίζεται σαν ιδιοπαθής ενώ το υπόλοιπο οφείλεται κυρίως σε τοξικά (φάρμακα, ακτινοβολία), λοιμώδη (ηπατίτιδα, φλαβοϊοί, EBV, CMV κ.α.) και σπανιότερα συνδυάζεται με την εγκυμοσύνη, ενώ στα παιδιά σε ένα ικανό ποσοστό υπόκειται κάποια γενετική διαταραχή (αναιμία Fanconi κλπ.) (Furlong & Carter, 2020). Στην απλαστική αναιμία

οι πιθανοί παθογενετικοί μηχανισμοί αφορούν τη σημαντική μείωση ή απουσία των αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, την παρουσία παθολογικών αρχέγονων κυττάρων, το παθολογικό μικροπεριβάλλον του μυελού, την παρουσία παθολογικών κυττάρων που ρυθμίζουν την αιμοποίηση ή την καταστολή της φυσιολογικής αιμοποίησης από κύτταρα του ανοσολογικού συστήματος. Η παθογένεια της απλαστικής αναιμίας ακόμα και σήμερα δεν είναι πολύ καλά γνωστή και η διερεύνησή της είναι δύσκολη και μερικές φορές αδύνατη (Miano & Dufour, 2015).

Στην απλαστική αναιμία υπάρχει σημαντική μείωση ή και πλήρης εξαφάνιση στο αίμα και στον μυελό των προγονικών κυττάρων τόσο της κοκκιώδους όσο και της ερυθράς και της μεγακαρυοκυτταρικής σειράς. Ένας άλλος πιθανός μηχανισμός είναι η ανάπτυξη ενός παθολογικού κλώνου αιμοποιητικών κυττάρων. Είναι γνωστό ότι διάφορα κλωνικά νοσήματα όπως η νυκτερινή παροξυντική αιμοσφαιρινουρία ή οξείες λευχαιμίες μπορεί να εμφανιστούν κατά την εξέλιξη ακόμα και των ιδιοπαθών απλαστικών αναιμιών. Έτσι τα αρχέγονα αιμοποιητικά κύτταρα στην απλαστική αναιμία μπορεί να προέρχονται από τον παθολογικό κλώνο, που εμφανίζει παθολογικές ιδιότητες διαφοροποίησης. Στην απλαστική αναιμία, η ανοσολογική απορρύθμιση συνίσταται στη μείωση της δραστηριότητας των NK κυττάρων, την αύξηση του αριθμού των ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων καθώς και την παθολογική παραγωγή IL-2 και IFN-γ (Peslak et al, 2017).

Η νόσος είναι ιδιοπαθής σε ποσοστό τουλάχιστον 70–80% και σε μικρότερο ποσοστό δευτεροπαθής. Για την ανάπτυξη δευτεροπαθούς απλαστικής αναιμίας έχουν ενοχοποιηθεί φάρμακα-τοξίνες, ιογενείς λοιμώξεις, ηπατίτιδα (οροαρνητική ηπατίτιδα), αυτοάνοσα νοσήματα, καθώς και η παροξυντική νυκτερινή αιμοσφαιρινουρία. Σημαντική είναι η ανάπτυξη απλαστικής αναιμίας μετά από τη χρήση χλωραμφαινικόλης, η οποία είχε ενοχοποιηθεί στο παρελθόν λόγω της μυελικής απλασίας που μπορεί να προκαλέσει. Άλλοι φαρμακευτικοί παράγοντες που έχουν ενοχοποιηθεί περιλαμβάνουν την πενικιλαμίνη, τα άλατα χρυσού, την καρβαμαζεπίνη, τα σαλικυλικά, την ινδομεθακίνη, τη δικλοφενάκη, τις σουλφοναμίδες, τα αντιθρεοειδικά φάρμακα και τη φουροσεμίδα. Τα δύο πρώτα (πενικιλαμίνη και άλατα χρυσού) πράγματι συνδυάζονται με την επαγωγή απλαστικής αναιμίας. Όσον αφορά σε άλλους τοξικούς παράγοντες, έχουν αναφερθεί τα φυτοφάρμακα, τα χρώματα, οι οργανικοί διαλύτες και το βενζένιο. Επίσης, διάφοροι ιοί έχουν αναφερθεί ως αιτιολογικοί παράγοντες όπως ο ιός Epstein-Barr, ο κυτταρομεγαλοϊός, ο ιός του απλού

έρπητα 6, ο παρβοϊός B19, οι ιοί ηπατίτιδας A και B, ιλαράς, παρωτίτιδας, ερυθράς, ανεμοβλογιάς και οι φλαβοϊοί (Παπαδάκης και συν., 2010).

Τα συμπτώματα της απλαστικής αναιμίας οφείλονται στις χαμηλές τιμές των στοιχείων του αίματος. Η αναιμία προκαλεί διάφορα συμπτώματα, τα πιο συχνά είναι ωχρότητα, ευερεθιστότητα, αδυναμία, έντονη κόπωση, δύσπνοια κατά τη διάρκεια άσκησης, ταχυκαρδία, αδυναμία συγκέντρωσης, και κεφαλαλγία. Τα χαμηλά λευκά προκαλούν ευπάθεια σε λοιμώξεις, έλκη στο στόμα, λοιμώξεις στο δέρμα και πυρετό. Τα χαμηλά αιμοπετάλια προκαλούν εύκολες εκχυμώσεις, πετέχειες, ρινορραγία, αιμορραγίες από τα ούλα, και αιμορραγίες από άλλες θέσεις (Furlong & Carter, 2020).

Τα κύρια διαγνωστικά ευρήματα της απλαστικής αναιμίας είναι τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης  $\leq 10$  gr/dL, ο χαμηλός αριθμός αιμοπεταλίων  $\leq 50 \times 10^9$  /L, η απέκκριση αλβουμίνης ούρων  $\leq 1.5 \times 10^9$  /L, απουσία σημαντικής ίνωσης ή νεοπλασματικής διήθησης και μειωμένη κυτταρικότητα σε οστεομυελική βιοψία. Η διάγνωση τίθεται μετά τη λήψη πλήρους ατομικού ιστορικού, οικογενειακού ιστορικού και τη λεπτομερή κλινική εξέταση, από τα στοιχεία του περιφερικού αίματος και του μυελού των οστών. Απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση της AA είναι η ιστολογική βιοψία του οστεομυελικού χώρου. Για την διάγνωση της απλαστικής αναιμίας εφαρμόζεται μια ποικιλία διαγνωστικών εξετάσεων που περιλαμβάνουν μετρήσεις ολικού αίματος και δικτυοερυθροκυττάρων, αξιολόγηση της ηπατικής λειτουργίας, μετρήσεις επιπέδων B12 και φυλλικού οξέος, ανίχνευση συγκεκριμένων ιών όπως ο ιός της ηπατίτιδας A, B, C, HIV, EBV και οι παρβοϊοί (Benson-Quarm et al., 2014).

Η θεραπεία της απλαστικής αναιμίας χωρίζεται σε δύο κατηγορίες, την υποστηρικτική και την οριστική θεραπεία. Η υποστηρικτική θεραπεία στοχεύει στην αντιμετώπιση των συμπτωμάτων του νοσήματος όπως ο χαμηλός αριθμός ερυθροκυττάρων και αιμοπεταλίων με μεταγγίσεις αίματος. Προφυλακτική μετάγγιση αιμοπεταλίων συνήθως χορηγείται σε τιμές αιμοπεταλίων  $<10 \times 10^9$ /L. Ταυτόχρονα, χορηγούνται αντιβιοτικά και αντιμυκητιακά φάρμακα για την αντιμετώπιση των μολύνσεων. Η οριστική θεραπεία στοχεύει στην αποκατάσταση της λειτουργίας του μυελού των οστών έτσι ώστε οι ασθενείς να μην χρειάζονται μεταγγίσεις αίματος (Miano & Dufour, 2015).

Όσο αφορά την υποστηρικτική θεραπεία, εξαιτίας των επιπλοκών λόγω των μυκητιακών μολύνσεων, ειδικά από στελέχη *Aspergillus*, είναι αναγκαία η λήψη προφυλακτικής φαρμακευτικής αγωγής με (voriconazole ή posaconazole) στους

ασθενείς με υψηλή ουδετεροπενία. Η αντιμικροβιακή προφύλαξη με χορήγηση ειδικών αντιβιοτικών (κινολόνες) μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο μόλυνσης με gram αρνητικά βακτήρια. Σημειώνεται όμως ότι η χορήγηση αντιβιοτικών πρέπει να γίνεται με μέτρο ώστε να μην εμφανιστούν στελέχη που παρουσιάζουν ανθεκτικότητα σε αυτά. Εάν ο ασθενής παρουσιάζει σοβαρή λοίμωξη παρουσία ουδετεροπενίας, η οποία δεν ανταποκρίνεται σε αντιμικροβιακά και αντιμυκητιακά φάρμακα, μπορεί να χορηγηθούν μέσω μεταγγίσεων ακτινοβολημένα ουδετερόφιλα (Peslak et al., 2017).

Η οριστική θεραπεία της απλαστικής αναιμίας περιλαμβάνει τη μεταμόσχευση μυελού των οστών και αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή τη χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας. Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων γίνεται από συμβατό αδελφό σε ασθενείς με βαριά απλαστική αναιμία και ηλικία κάτω από 40 ετών. Η προφύλαξη νόσου μοσχεύματος κατά ξενιστή επιτυγχάνεται με τη χορήγηση κυκλοσπορίνης και μεθοτρεξάτης. Η μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων από συμβατό, μη συγγενή δότη χορηγείται σε ασθενείς ηλικίας 50–60 ετών μόνο αν έχει αποτύχει ένα σχήμα φαρμακευτικής ανοσοκαταστολής. Το βασικό σχήμα ανοσοκατασταλτικής θεραπείας συνίσταται στη χορήγηση αντιθυμοκυτταρικής σφαιρίνης και κυκλοσπορίνης. Η θεραπεία περιλαμβάνει επίσης τη χορήγηση στεροειδών για την ενίσχυση της ανοσοκαταστολής (Furlong & Carter, 2020).

Η απλαστική αναιμία είναι πιθανό να εμφανιστεί κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ή να προϋπάρχει στην ασθενή. Η εγκυμοσύνη εξαιτίας της δράσης διαφόρων ορμονών όπως είναι τα οιστρογόνα στην αιμοποίηση, μπορεί να λειτουργήσει ως καταλυτικός παράγοντας για την εμφάνιση της απλαστικής αναιμίας. Η θεραπευτική προσέγγιση της απλαστικής αναιμίας στις εγκύους περιλαμβάνει την μετάγγιση ερυθρών και αιμοπεταλίων, την χορήγηση αυξητικών παραγόντων των λευκοκυττάρων και σε ορισμένες περιπτώσεις την χορήγηση κυκλοσπορίνης. Στις εγκύους με απλαστική αναιμία αυξάνεται η πιθανότητα ενδομητρίου θανάτου και πρόωρου τοκετού. Ένα μεγάλο ποσοστό των γυναικών με απλαστική αναιμία στην κύηση μπορεί να εμφανίσουν ύφεση ή να χρειαστεί να λάβουν θεραπεία με αντιθυμοκυτταρική σφαιρίνη και μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (Λεωνιδοπούλου, 2013).

### **Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup>: Αναιμία στη κύηση, μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση**

Σύμφωνα με τον επίσημο ορισμό της Μαίας που υιοθετήθηκε από τη Διεθνή Συνομοσπονδία Μαιών και τη Διεθνή Ομοσπονδία Γυναικολόγων και Μαιευτήρων το 1972 και το 1973 αντίστοιχα, και αργότερα από το Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), η μαία πρέπει να είναι σε θέση να παρέχει την απαιτούμενη επίβλεψη, φροντίδα και συμβουλευτική στην έγκυο κατά τη διάρκεια της κύησης, του τοκετού και στην επιλόχεια περίοδο καθώς και να φροντίζει αποτελεσματικά το νεογνό και το βρέφος, έτσι ώστε να επισημαίνονται εγκαίρως πιθανά συμπτώματα και ανωμαλίες της μητέρας και εμβρύου, να αναζητείται ιατρική βοήθεια και να λαμβάνονται επείγοντα μέτρα. Το μαιευτικό προσωπικό έχει καίριο ρόλο στη συμβουλευτική υγείας όχι μόνο της επιτόκου αλλά και του οικογενειακού της περιβάλλοντος καθώς και όλης της κοινότητας. Το έργο του μαιευτικού προσωπικού περιλαμβάνει την παιδιατρική φροντίδα, την επαρκή εκπαίδευση και προετοιμασία των γονέων, την διαχείριση γυναικολογικών θεμάτων και τον οικογενειακό προγραμματισμό (Αναστασάκης και Κυριακάκη, 2008).

Οι αρμοδιότητες της μαίας, όπως ορίζονται από την οδηγία της Ευρωπαϊκής Ένωσης Μαιών 80/155/EEC άρθρο 4, περιλαμβάνουν τα εξής:

- Εκπαίδευση και ενημέρωση σε θέματα οικογενειακού προγραμματισμού.
- Παρακολούθηση της εγκυμοσύνης με την διενέργεια των απαραίτητων εξετάσεων.
- Συμβουλευτική διατροφής και υγιεινής.
- Φροντίδα και υποστήριξη κατά τον τοκετό καθώς και καταγραφή της εμβρυϊκής κατάστασης στην ενδομήτρια περίοδο με τα κατάλληλα μέσα.
- Εκτέλεση φυσιολογικού τοκετού, περινεοτομίας, και σε επείγουσες περιπτώσεις διεξαγωγή ισχιακού τοκετού επί απουσίας μαιευτήρα.
- Αναγνώριση των προειδοποιητικών σημείων μητέρας και νεογνού που επιτάσσουν ιατρική παραπομπή. Λήψη των απαιτούμενων μέτρων κατά την απουσία του ιατρού σε περίπτωση κατακράτησης πλακούντα.

- Εξέταση και φροντίδα του νεογνού. Άμεση διενέργεια, εάν απαιτηθεί, νεογνικής ανάνηψης.
- Παρακολούθηση και φροντίδα της επιτόκου καθώς και παροχή όλης της δυνατής πληροφόρησης που αφορά στο νεογνό ώστε να διασφαλίζεται η ιδανική ανάπτυξή του.

Στα πλαίσια της μαιευτικής φροντίδας, είναι απαραίτητη η ενδεδειγμένη λήψη ιστορικού και η φυσική εξέταση των εγκύων που πιθανόν να πάσχουν από διαφορετικές μορφές αναιμίας. Θα πρέπει να προσδιοριστούν τα συμπτώματα και η κλινική εικόνα της αναιμίας καθώς και άλλων ιατρικών παθήσεων και το αν επηρεάζουν τα επίπεδα υγείας των γυναικών. Επιπρόσθετα, είναι αναγκαίος ο προσδιορισμός των οικογενειακών, περιβαλλοντικών, διατροφικών και λοιπών παραγόντων που μπορεί να προκαλούν την αναιμία (Beentjes & Jans, 2012).

Επιπλέον, οι μαίες διαδραματίζουν ουσιαστικό ρόλο στην ενημέρωση και την εκπαίδευση των εγκύων. Ο ρόλος των μαιών περιλαμβάνει την παροχή εκπαίδευσης σε θέματα υγιεινής διατροφής σε εγκύους σε όλες τις βαθμίδες φροντίδας και περίθαλψης, συμπεριλαμβανομένων των νοσοκομείων, της πρωτοβάθμιας περίθαλψης και των κοινοτικών κέντρων (Othman et al, 2020).

Η εκπαίδευση που πραγματοποιείται στα πλαίσια μαιευτικής φροντίδας θα πρέπει να γίνεται με δομημένο και οργανωμένο τρόπο. Οι ίδιοι οι εκπαιδευόμενοι πρέπει να συμμετέχουν ενεργά στις πρακτικές της προσωπικής τους φροντίδας. Ένα άτομο για να φτάσει να τροποποιήσει την συμπεριφορά του, περνάει από τα εξής στάδια αλλαγής (Φουντούκη και Θεοφανίδης, 2012):

(α) το στάδιο προ-σκέψης (precontemplation): Το άτομο λόγω αδιαφορίας ή άγνοιας δεν σκέπτεται να τροποποιήσει μια συμπεριφορά που θέτει σε κίνδυνο την υγεία του.

(β) το στάδιο σκέψης (contemplation): Το άτομο αρχίζει να συνειδητοποιεί τις αρνητικές επιπτώσεις της συμπεριφοράς του και σκέπτεται να την τροποποιήσει.

(γ) το στάδιο προετοιμασίας (preparation): Το άτομο προετοιμάζεται να πειραματιστεί με τη υιοθέτηση της νέας συμπεριφοράς.

(δ) το στάδιο δράσης (action): Το άτομο προχωρά στην τροποποίηση της συμπεριφοράς του, γεγονός που αυξάνει την αυτο-αποτελεσματικότητά του.

(ε) το στάδιο διατήρησης (maintenance): Το άτομο προσπαθεί να διατηρήσει τη θετική συμπεριφορά που τροποποίησε επιτυχώς.

Ωστόσο, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι οι μαιές αντιμετωπίζουν αρκετές δυσκολίες στην επαρκή διατροφική εκπαίδευση των εγκύων γυναικών. Μια περιγραφική έρευνα που διεξήχθη από τους Ilmonen et al, (2012) διερεύνησε τις διατροφικές γνώσεις και τις εκπαιδευτικές ανάγκες μαιών που παρέχουν διατροφική εκπαίδευση σε εγκύους. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι το νοσηλευτικό και μαιευτικό προσωπικό θεωρούσε απαραίτητη τη διατροφική εκπαίδευση, αλλά εντοπίστηκαν αρκετές προκλήσεις, όπως η παροχή συμβουλευτικής για την προαγωγή της υγείας και την υιοθέτηση τεκμηριωμένων κατευθυντήριων γραμμών. Οι λύσεις που προτάθηκαν για τη βελτίωση του επιπέδου γνώσεων του μαιευτικού προσωπικού σχετικά με τη διατροφή περιελάμβαναν την παροχή περισσότερου εκπαιδευτικού υλικού και την αύξηση των ευκαιριών μάθησης με τον προγραμματισμό επαρκούς χρόνου εκπαίδευσης σε κλινικές υγείας. Η πρόσφατη μελέτη των Mitchell et al, (2018), δείχνει ότι οι επαγγελματίες υγείας, συμπεριλαμβανομένων των μαιών, προτιμούν την εκπαίδευση μέσω διαδικτύου και την αυτοκατευθυνόμενη μάθηση. Ωστόσο, η εκπαίδευση πρόσωπο με πρόσωπο συσχετίστηκε θετικά με αύξηση του επιπέδου γνώσεων διατροφής των εγκύων. Επίσης, τα δεδομένα έδειξαν ότι ο χρόνος και οι πόροι είναι περιορισμένοι για τις μαιές που θέλουν να προχωρήσουν στην εκπαίδευση των εγκύων σε θέματα διατροφής.

Τέλος, σημειώνεται ότι το μαιευτικό προσωπικό παίζει σημαντικό ρόλο στην προώθηση της ψυχικής υγείας των εγκύων και την αντιμετώπιση του άγχους που σχετίζεται με ύπαρξη προβλημάτων υγείας όπως είναι οι αναιμίες. Το μαιευτικό επάγγελμα αντιμετωπίζει την έγκυο ως ένα ολιστικό ον, με στόχο την ουσιαστική κάλυψη των διαφορετικών αναγκών φροντίδας των ασθενών, τόσο σε σωματικό όσο και σε ψυχολογικό επίπεδο. Οι μαιές εξαιτίας του χρόνου που περνούν με τους ασθενείς, έχουν τη δυνατότητα καλύτερης διερεύνησης των ψυχολογικών αναγκών των ασθενών. Η ικανοποίηση των ψυχολογικών αναγκών των ασθενών συμβάλλει στη σωματική, ψυχολογική ευεξία του ατόμου (Cowling, 2018). Οι ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις περιλαμβάνουν στρατηγικές όπως είναι η διαχείριση του στρες, η

ενίσχυση των δεξιοτήτων αυτό-εξυπηρέτησης και αυτό-φροντίδας και η ψυχοεκπαίδευση. Επιπρόσθετα, σε πολλές περιπτώσεις ασθενών εφαρμόζονται στρατηγικές βασισμένες στην γνωστική συμπεριφοριστική θεραπεία (Cognitive Behavioural Therapy, CBT), στη συνέντευξη κινητοποίησης (Motivational Interviewing) και τη διαλεκτική συμπεριφορική θεραπεία (Dialectical Behavior Therapy, DBP) (Butler et al, 2014).

Οι πιο συχνές ψυχολογικές διαταραχές που απαντώνται στην κλινική πρακτική είναι το άγχος, το στρες και η κατάθλιψη. Το στρες ορίζεται ως μια δυσάρεστη συναισθηματική κατάσταση η οποία περιλαμβάνει αρνητικά συναισθήματα έντασης και φόβου. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο όρος «στρες» αναφέρεται στην αντίδραση του ατόμου στο εξωτερικό περιβάλλον ενώ ο όρος «άγχος» περιλαμβάνει τα στρεσογόνα ερεθίσματα και τις αντιδράσεις του ατόμου σε ψυχολογικό, σωματικό και συμπεριφορικό επίπεδο. Χαρακτηρίζεται από αυξημένη διέγερση, αυτόνομη και νευροενδοκρινική ενεργοποίηση και συγκεκριμένα πρότυπα συμπεριφοράς. Στόχος του στρες είναι να διευκολύνει την αντιμετώπιση δυσμενών ή απροσδόκητων καταστάσεων. Το συγκεκριμένο δυσάρεστο συναίσθημα μπορεί να αναπτυχθεί χωρίς σαφή ή σημαντική απειλή και λειτουργεί ως μηχανισμός προειδοποίησης από άποψη εξέλιξης του ανθρώπινου είδους. Το στρες συνιστά μια ευρύτατα διαδομένη και κοινή αντίδραση που εντοπίζεται στους περισσότερους ανθρώπους και μπορεί να λάβει τη μορφή της υπερβολικής αντίδρασης σε ήπια στρεσογόνα γεγονότα. Έτσι, το στρες είναι μια φυσιολογική αντίδραση του οργανισμού μας σε ένα ερέθισμα, που του προκαλεί αρνητικά συναισθήματα (Bystritsky et al, 2013). Το άγχος και το στρες περιλαμβάνουν ένα φάσμα κλινικών συνδρόμων που οδηγούν σε σημαντική λειτουργική εξασθένηση και χαρακτηρίζονται από ποικίλα σωματικά και ψυχολογικά συμπτώματα. Τα σωματικά συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια, ταχύπνοια, ταχυκαρδία, ναυτία, ζάλη, πονοκέφαλος, πόνος στο στήθος, θολή όραση, αίσθημα πνιγμού, το αίσθημα «κόμπου» στο λαιμό, το αίσθημα παλμών, η δυσκολία στην κατάποση, το κοιλιακό άλγος, η τάση λιποθυμίας, η συγχουρία και οι επιδρώσεις. Στα ψυχολογικά συμπτώματα ανήκουν η ανησυχία και η ανυπομονησία, το αίσθημα φόβου και αγωνίας, η νευρικότητα, η διάσπαση της προσοχής, η δυσκολία στη συγκέντρωση και το αίσθημα μειωμένης αντιληπτικής ικανότητας καθώς και οι ανήσυχες σκέψεις για το μέλλον και οι προβληματικές συμπεριφορές. Επιπλέον, το υψηλό στρες μπορεί να συνοδεύει άλλα ψυχιατρικά νοσήματα, όπως είναι η κατάθλιψη (Gradus, 2017).



Η κατάλληλη ενημέρωση και εκπαίδευση των εγκύων μπορούν να βοηθήσουν σημαντικά στην διαχείριση των αρνητικών συναισθημάτων. Ειδικότερα, το νοσηλευτικό προσωπικό παρέχει χρήσιμες πληροφορίες και συμβουλές που σχετίζονται με όλες τις εκφάνσεις του νοσήματος και της αντιμετώπισης του (αιτιοπαθογένεια, θεραπευτική αγωγή, αναγκαίες ιατρονοσηλευτικές παρεμβάσεις), δίνοντας τον απαραίτητο χρόνο στον ασθενή για την έκφραση πιθανών ερωτήσεων. Τέλος, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η συμμετοχή των μελών της οικογένειας στην πληροφόρηση των ασθενών είναι σημαντική καθώς βελτιώνει την προσαρμογή του ασθενούς στο πρόβλημα υγείας που αντιμετωπίζει και τη συνεργασία του ασθενούς με το προσωπικό υγείας (Mackie et al, 2018). Η καλή επικοινωνία των νοσηλευτών με τους ασθενείς και ο σχεδιασμός κατάλληλων στρατηγικών για την διαχείριση των ψυχολογικών αναγκών τους επιτρέπουν την επίτευξη αποδοτικής ψυχοσυναισθηματικής στήριξης τόσο των ασθενών όσο και του οικογενειακού τους περιβάλλοντος (Ποντισίδης & Μπελλάλη, 2015).

### **3.1 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας**

Η χορήγηση σιδήρου για προφυλακτικούς λόγους σε όλες τις έγκυες συνιστά ένα θέμα που προκαλεί αρκετές διαφωνίες. Σύμφωνα με τις διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες, η προφυλακτική χορήγηση σιδήρου και φυλλικού οξέος πρέπει να λαμβάνει χώρα στις αναπτυσσόμενες χώρες καθώς ο επιπολασμός της αναιμίας είναι υψηλός, λόγω κακής διατροφής. Στις χώρες με τον επιπολασμό της σιδηροπενικής αναιμίας να βρίσκεται κάτω από 40%, προτείνεται η χορήγηση 400μg φυλλικού και 60mg σιδήρου ημερησίως για ένα εξάμηνο. Στις χώρες με επιπολασμό της σιδηροπενικής αναιμίας πάνω από με 40%, η χορήγηση 400μg φυλλικού και 60mg σιδήρου ημερησίως συνεχίζεται για ένα

τρίμηνο, μετά τον τοκετό. Σημειώνεται ότι σε χώρες με υψηλό επιπολασμό ελμηνθικών λοιμώξεων συνιστάται η προφυλακτική χορήγηση αντιελμηνθικής αγωγής (mebendazole 100mg ή albendazole 400mg άπαξ, ή για 3 ημέρες) (Garzon et al, 2020).

Στις Η.Π.Α, το Αμερικανικό Κολέγιο Μαιευτήρων και Γυναικολόγων προτείνουν τη λήψη 30 mg στοιχειακού σιδήρου ημερησίως, για προφυλακτικούς λόγους σε όλες τις έγκυες γυναίκες. Οι αντιρρήσεις για την προφυλακτική χορήγηση σιδήρου περιλαμβάνουν α) την πιθανότητα αιμοσυμπύκνωσης εξαιτίας της αυξημένης ερυθροποίησης η οποία μπορεί να οδηγήσει σε λειτουργικά προβλήματα του πλακούντα και μειωμένο βάρος των νεογνών κατά την γέννηση β) την πιθανότητα εμφάνισης οξειδωτικού στρες λόγω της αυξημένης συγκέντρωσης σιδήρου που μπορούν να βλάψουν τον πλακούντα και γ) την αύξηση του σιδήρου σε έγκυες με αιμοχρωμάτωση (Yadav et al, 2020).

Η από του στόματος χορήγηση σιδήρου αποτελεί έναν αποτελεσματικό τρόπο αναπλήρωσης των αποθηκών σιδήρου με χαμηλό κόστος. Ο δισθενής σίδηρος απορροφάται σε μεγαλύτερο βαθμό συγκριτικά με τον τρισθενή. Στην περίπτωση ήπιας σιδηροπενικής αναιμίας (Hb 9-10,5 g/dl) προτείνεται η χορήγηση 100-200 mg/ ημερησίως στοιχειακού σιδήρου. Σε διάστημα 2 εβδομάδων παρατηρείται αύξηση της αιμοσφαιρίνης κατά 1 g/dl (Milman, 2012).

Η ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου αποτελεί έναν γρήγορο τρόπο αύξησης της αιμοσφαιρίνης σε σύγκριση με την από του στόματος χορήγηση σιδήρου. Πραγματοποιείται μόνο στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σε περιπτώσεις ασθενών με μέτρια ή βαριά σιδηροπενική αναιμία (Hb <9 g/dl) και στις περιπτώσεις ασθενών που παρουσιάζουν παρενέργειες ή αποτυχία των χορηγούμενων σκευασμάτων από του στόματος (Smith-Wade et al, 2020).

Στην συστηματική μετα-ανάλυση των Govindappagari & Burwick, (2019), διαπιστώθηκε ότι οι έγκυες γυναίκες που λάμβαναν σίδηρο ενδοφλέβια, σε σύγκριση με εκείνες που λάμβαναν σίδηρο από του στόματος, είχαν τα ακόλουθα οφέλη: (1) αύξησαν πιο γρήγορα τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης,  $p < 0,001$ ; (2) είχαν αυξημένα επίπεδα αιμοσφαιρίνης μετά από 4 εβδομάδες,  $p < 0,001$ ; (3) παρουσίασαν λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες,  $p = 0,001$ . Επιπρόσθετα, στις έγκυες με βαριές περιπτώσεις αναιμίες μπορεί να χορηγηθεί ανασυνδυασμένη ερυθροποιητίνη σε δοσολογία 50-200 IU/Kg, δύο με τρεις φορές την εβδομάδα. Η χορήγηση της ανασυνδυασμένης

ερυθροποιητίνης συνδυαστικά με την ενδοφλέβια χορήγηση σιδήρου συνιστά μια αποτελεσματική εναλλακτική λύση της μετάγγισης. Η χορήγηση της ανασυνδυασμένης ερυθροποιητίνης στις εγκύους είναι πιθανό να προκαλέσει θρομβώσεις και υψηλή αρτηριακή πίεση (Krafft et al, 2009).

Το μαιευτικό προσωπικό παίζει σημαντικό ρόλο στην κατάλληλη ενημέρωση των εγκύων με σιδηροπενική αναιμία. Ειδικότερα, το μαιευτικό προσωπικό εκπαιδεύει τις υποψήφιες μητέρες στα οφέλη μιας υγιεινής διατροφής που εξασφαλίζει επαρκή ποσότητα σιδήρου. Η κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν υψηλές ποσότητες σιδήρου όπως είναι το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά, τα ψάρια, τα θαλασσινά και τα όσπρια μπορεί να συμβάλλουν στην επάρκεια των αποθηκών σιδήρου του οργανισμού και στην διασφάλιση της σωστής ανάπτυξης του εμβρύου. Τα συμπληρώματα βιταμίνης C μπορούν να βοηθήσουν στην απορρόφηση σιδήρου, ενώ το γάλα και το τσάι μπορούν να εμποδίσουν την απορρόφηση του (Jalambadani et al, 2018).

Επιπλέον, το μαιευτικό προσωπικό ενημερώνει τις εγκύους για τις πιθανές επιπλοκές της σιδηροπενικής αναιμίας, τόσο στις ίδιες όσο και στο έμβρυο. Η ανεπάρκεια σε σίδηρο έχει σαν αποτέλεσμα την αύξηση των πιθανοτήτων για χαμηλό βάρος γέννησης του νεογνού, πρόωρο τοκετό και αιμορραγίες μετά τον τοκετό. Αντιθέτως, οι υπερβολικές συγκεντρώσεις σιδήρου μπορεί να οδηγήσουν σε υψηλό οξειδωτικό στρες, λιπιδιακή υπεροξείδωση, μειωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης και υπέρταση (Noronha et al, 2013).

Οι συχνές ανεπιθύμητες παρενέργειες της λήψης σκευασμάτων σιδήρου, όπως η ναυτία και ο έμετος, ο πόνος στο στομάχι, η δυσκοιλιότητα και οι γαστρεντερικές διαταραχές συνιστούν αιτίες για την χαμηλή συμμόρφωση των εγκύων με σιδηροπενική αναιμία στην πρόσληψη σιδήρου. Το μαιευτικό προσωπικό ενημερώνει τις έγκυες για τις πιθανές παρενέργειες της λήψης σιδήρου και την δυνατότητα αλλαγής της θεραπευτικής αγωγής (Kominiarek & Rajan, 2016). Στην συγχρονική μελέτη των Siabani et al, (2018), σε δείγμα 433 εγκύων, οι κύριες αιτίες μη συμμόρφωσης στην λήψη σκευασμάτων σιδήρου ήταν οι παρενέργειες και το γεγονός ότι ξεχνούσαν συχνά να λάβουν τα σκευάσματα, λόγω κακής οργάνωσης του χρόνου. Το ποσοστό συμμόρφωσης ήταν στο 28% για το σίδηρο και στο 40% του δείγματος για το φυλλικό οξύ. Η εκπαιδευτική κατάσταση, η ηλικία και το ιστορικό αναιμίας συσχετίστηκαν

σημαντικά θετικά με τη συμμόρφωση με το φυλλικό οξύ. Η συμμόρφωση με το σίδηρο συσχετίστηκε μόνο με το επίπεδο εκπαίδευσης.

Στη συγχρονική μελέτη των Tarekegn et al, (2019), στην οποία συμμετείχαν 395 έγκυες, ο επιπολασμός της καλής συμμόρφωσης στη λήψη σιδήρου και φυλλικού οξέος ήταν χαμηλός (28,01 %). Το υψηλό μορφωτικό επίπεδο των εγκύων και οι άνω των δύο συμβουλευτικές συνεδρίες από μαιείς συσχετίστηκαν σημαντικά με την καλή τήρηση των οδηγιών για την λήψη των συμπληρωμάτων σιδήρου και φυλλικού οξέος. Στην μελέτη των Jalambadani et al, (2018), στην οποία συμμετείχαν 60 έγκυες γυναίκες οι οποίες κλήθηκαν να συμπληρώσουν ένα ειδικά διαμορφωμένο ερωτηματολόγιο, βρέθηκε ότι οι μέσες βαθμολογίες των επιπέδων γνώσης, των στάσεων, του αντιληπτού ελέγχου συμπεριφοράς για την ομάδα παρέμβασης αυξήθηκαν σημαντικά αφού οι συμμετέχοντες έλαβαν κατάλληλη εκπαίδευση από το μαιευτικό προσωπικό, σχετικά με τη λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου ( $P < 0,05$ ). Στην τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Munyogwa et al, (2021), βρέθηκε ότι μια εκπαιδευτική παρέμβαση του μαιευτικού προσωπικού που στόχευε στην ενημέρωση των εγκύων για την σημασία της διατροφής στην εξασφάλιση μιας ομαλής εγκυμοσύνης είχε θετική επίδραση στην μείωση του επιπολασμού της σιδηροπενικής αναιμίας. Η τυχαίοποιημένη ελεγχόμενη μελέτη των Abujilban et al, (2019), είχε ως στόχο να αξιολογήσει την αποτελεσματικότητα ενός εκπαιδευτικού προγράμματος για την αύξηση των επιπέδων γνώσεων των αναιμικών εγκύων από την Ιορδανία σχετικά με την αναιμία, τη συμμόρφωση με τα συμπληρώματα σιδήρου και τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης. Διακόσιες έγκυες με σιδηροπενική επιλέχθηκαν και χωρίστηκαν τυχαία στην ομάδα παρέμβασης ή ελέγχου από τον Απρίλιο έως τον Ιούλιο 2016. Η ομάδα παρέμβασης παρακολούθησε μια σχετική παρουσίαση (βίντεο και διαφάνειες PowerPoint) από το μαιευτικό προσωπικό. Οι συμμετέχοντες στην ομάδα ελέγχου έλαβαν τυπική φροντίδα σε προγεννητικές κλινικές, συμπεριλαμβανομένης της συμπλήρωσης σιδήρου. Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των ομάδων αναφορικά με την ηλικία, την ηλικία κύησης, τα προβλήματα υγείας και το συνολικό εισόδημα. Οι γυναίκες στην ομάδα παρέμβασης είχαν υψηλότερες βαθμολογίες στη συμμόρφωση στη λήψη των σκευασμάτων σιδήρου, στο επίπεδο γνώσης για την αναιμία και στην ικανότητα επιλογής τροφίμων πλούσιων σε σίδηρο συγκριτικά με τις γυναίκες στην ομάδα ελέγχου.

### **3.2 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της μεγαλοβλαστικής αναιμίας**

Ως προφυλακτικό μέτρο για την αποφυγή της μεγαλοβλαστικής αναιμίας, προτείνεται η χορήγηση 400μg φυλλικού ημερησίως κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης. Το φυλλικό οξύ λειτουργεί ως συνένζυμο σε πολλές βιοχημικές αντιδράσεις. Το φυλλικό οξύ παίζει καίριο ρόλο στον αυτοδιπλασιασμό του DNA, στη σύνθεση του RNA και στον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, καθώς και στους μηχανισμούς μεθυλίωσης του DNA και τον έλεγχο της γονιδιακής έκφρασης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι το φυλλικό οξύ παίζει σημαντικό ρόλο στην πρωτεϊνοσύνθεση και στην κυτταρική διαίρεση, η επίδραση του στην ανάπτυξη του εμβρύου κατά την κύηση είναι σημαντική. Η έλλειψη σε φυλλικό οξύ οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της ομοκυστεΐνης, η οποία σχετίζεται με αύξηση του κίνδυνου προεκλαμψίας και εμβρυϊκών ανωμαλιών. Γυναίκες που ζουν σε περιοχές με υψηλό επιπολασμό της ελονοσίας και της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, έχουν αυξημένες πιθανότητες να εμφανίσουν ανεπάρκεια σε φυλλικό οξύ. Επίπεδα φυλλικού στο πλάσμα του αίματος κάτω από 10 nmol/L και επίπεδα του φυλλικού οξέος των ερυθροκυττάρων τα οποία λειτουργούν ως αποθήκη φυλλικού κάτω από 340 nmol/L υποδεικνύουν ανεπάρκεια. Συνήθως, κατά τη διάρκεια της κύησης εντοπίζεται ελάττωση των επιπέδων του φυλλικού οξέος, εξαιτίας των υψηλών απαιτήσεων για αύξηση του όγκου αίματος, των ενδοκρινολογικών αλλαγών και της ανάπτυξης του πλακούντα και των εμβρυϊκών ιστών (Mousa et al, 2019).

Σημειώνεται ότι για να εξασφαλιστεί η καλή λειτουργία του εμβρυϊκού νευρικού σωλήνα, η χορήγηση του φυλλικού πρέπει να ξεκινά πριν την σύλληψη (Moussa et al, 2016). Αναφορικά με την χορήγηση B12 ως προφυλακτικό μέτρο για την αποφυγή της μεγαλοβλαστικής αναιμίας, δεν εντοπίζονται κοινές κατευθυντήριες οδηγίες. Προτείνεται η χορήγηση B12 σε γυναίκες με ανεπάρκεια σε B12, με προϋπάρχουσα αναιμία (Srinivasan et al, 2020).

Στις περιπτώσεις εγκύων με μεγαλοβλαστική αναιμία που οφείλεται αποδεδειγμένα σε ανεπάρκεια σε φυλλικό οξύ, συνιστάται η χορήγηση 5 mg τρεις φορές ημερησίως, ενώ πραγματοποιείται έλεγχος για τον αποκλεισμό της ανεπάρκειας σε B12. Ταυτόχρονα,

παρέχονται διατροφικές οδηγίες για την κατανάλωση τροφών με αυξημένη συγκέντρωση φυλλικού. Ο ρόλος του μαιευτικού προσωπικού στην διατροφική εκπαίδευση των εγκύων είναι καίριος. Σε περιπτώσεις εγκύων με αιμολυτική αναιμία ή σε χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής που λειτουργεί ανταγωνιστικά με το φυλλικό οξύ, όπως είναι τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, χορηγούνται 5 mg φυλλικού οξέος ημερησίως (Moussa et al, 2016).

Στις περιπτώσεις εγκύων με ανεπάρκεια σε B12, μακροκυττάρωση και νευρολογικά προβλήματα, προτείνεται η παρεντερική χορήγηση 1 mg κυανοκοβαλαμίνης ή υδροξυκοβαλαμίνης τρεις φορές εβδομαδιαίως, για δύο εβδομάδες και μετά ανά τρίμηνο. Οι οδηγίες της Βρετανικής εταιρείας αιματολογίας ορίζουν ότι αν υπάρχει υποψία ανεπάρκειας B12, πρέπει να γίνεται έλεγχος αντισωμάτων για τον ενδογενή παράγοντα. Σε περίπτωση που ο έλεγχος είναι αρνητικός, αλλά τα επίπεδα B12 είναι χαμηλά, χορηγείται υδροξυκοβαλαμίνη σε όλη τη διάρκεια της κύησης και τον επανέλεγχο της μητέρας δύο μήνες μετά τον τοκετό. Πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή για τον έλεγχο της ανεπάρκειας σε B12, σε εγκύους που ακολουθούν χορτοφαγική διατροφή ή είναι vegan (Rashid et al, 2021).

Ένα χαμηλό επίπεδο βιταμίνης B12 έχει συσχετιστεί με υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης, τα οποία μπορούν να οδηγήσουν σε προεκλαμψία και χαμηλό σωματικό βάρος του νεογνού. Από μελέτες φαίνεται ότι το 17% έως 39% των εγκύων γυναικών είναι ανεπαρκείς στη B12, αλλά αυτό δεν φαίνεται να συσχετίζεται με τις επιπλοκές της εγκυμοσύνης (Lowensohn et al, 2016).

### **3.3 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της μεσογειακής αναιμίας**

Η εγκυμοσύνη στη β θαλασσαιμία θα πρέπει να θεωρείται υψηλού κινδύνου κίνδυνος τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Τα ευνοϊκά αποτελέσματα των κύσεων συνιστούν το αποτέλεσμα της συνεχούς και εξειδικευμένης ιατρικής και μαιευτικής φροντίδας πριν την σύλληψη, προγεννητικά και μετά τον τοκετό (Petraikos et al, 2016).

Στην περίπτωση της ομόζυγης β μεσογειακής αναιμίας, η μειωμένη διάρκεια ζωής των ασθενών καθώς και ο υπογοναδισμός που οφείλεται στην υπερφόρτωση σιδήρου εξαιτίας των μεταγγίσεων, σχετίζονται με τον μικρό αριθμό καταγραμμένων κυήσεων, σε αυτήν την κατηγορία ασθενών. Παρόλα αυτά, η αποτελεσματική θεραπευτική διαχείριση της β μεσογειακής αναιμίας χάρη στις μεταγγίσεις και στην απομάκρυνση του υπερφορτίου του σιδήρου με διάφορες χηλικούς παράγοντες έχει αυξήσει τα ποσοστά επιβίωσης των ασθενών με ομόζυγη β θαλασσαιμία. Με αυτόν τον τρόπο, καθώς αυξάνονται στις μέρες μας, οι γυναίκες με ομόζυγη β θαλασσαιμία που ενηλικιώνονται, αυξάνονται και οι κυήσεις που καταγράφονται με επιτυχή έκβαση. Η κατανόηση των παραγόντων κινδύνου στις έγκυες με ομόζυγη β θαλασσαιμία από το μαιευτικό προσωπικό είναι απαραίτητη έτσι ώστε να εξασφαλιστεί η παροχή υψηλής ποιότητας μαιευτικής φροντίδας τόσο στη μητέρα όσο και στο έμβryo (Origa et al, 2010; Origa & Comitini, 2019).

Εξαιτίας του υπογοναδισμού που σχετίζεται με τις μεταγγίσεις των ασθενών με ομόζυγη β μεσογειακή αναιμία, η πλειοψηφία των γυναικών λαμβάνει ορμονική θεραπεία για την διέγερση των ωοθηκών. Η αντι-μυλλερική ορμόνη (AMH), ένας ευαίσθητος δείκτης για το απόθεμα των ωοθηκών, συνιστά έναν σημαντικό βιοδείκτη στην αξιολόγηση της αναπαραγωγικής ικανότητας στη β μεσογειακή αναιμία, ανεξάρτητα από την παρουσία υπογοναδισμού. Οι Singer et al, (2011) υπογραμμίζουν ότι το απόθεμα των ωοθηκών διατηρείται στην πλειονότητα των β θαλασσαιμιών, σε γυναίκες ηλικίας 30–35 ετών, παρά τον χαμηλό αριθμό ωοθυλακίων και τον μειωμένο όγκο ωοθηκών. Οι Chang et al. (2011) έδειξαν ότι τα επίπεδα AMH του ορού σε γυναίκες με β μεσογειακή αναιμία που υποβάλλονται σε μεταγγίσεις είναι χαμηλότερα σε σύγκριση με φυσιολογικές υγιείς γυναίκες παρόμοιας ηλικίας. Σε αυτή τη μελέτη, η AMH συσχετίστηκε με τον μη δεσμευμένο στη τρανσφερίνη σίδηρο, υποδηλώνοντας έναν ρόλο του σιδήρου στην παθογένεση της μειωμένης αναπαραγωγικής ικανότητας. Ωστόσο, και οι δύο ερευνητικές ομάδες παρατήρησαν ότι τα επίπεδα AMH συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τα επίπεδα φερριτίνης στον ορό. Ωστόσο, δεδομένα από πολυκεντρικές μελέτες έχουν δείξει επιτυχείς συλλήψεις σε γυναίκες με επίπεδα φερριτίνης στο εύρος των 1000 και 9500 ng/ml (Origa et al, 2010).

Η αποτελεσματική διαχείριση των ασθενών με ομόζυγη β μεσογειακή αναιμία περιλαμβάνει τακτικές μεταγγίσεις από την παιδική ηλικία και ταυτόχρονα θεραπεία αποσιδήρωσης. Η εμφάνιση αιμοσιδήρωσης οδηγεί σε καρδιαγγειακά και ορμονικά

προβλήματα. Επιπλέον, ελλοχεύει ο κίνδυνος λοιμώξεων και αλλοανοσοποίησης έναντι των ερυθροκυτταρικών αντιγόνων. Η χρόνια αιμόλυση που παρατηρείται οδηγεί σε αύξηση της συγκέντρωσης της ελεύθερης αιμοσφαιρίνης και μειώνει την διαθεσιμότητα του αγγειοδιασταλτικού παράγοντα του μονοξειδίου του αζώτου (NO) στο αίμα, γεγονός που οδηγεί σε αυξημένη αγγειακή αντίσταση και την εμφάνιση πνευμονικής υπέρτασης και δεξιάς καρδιακής ανεπάρκειας. Σε ασθενείς με ομόζυγη β μεσογειακή αναιμία και υπερφόρτωση σιδήρου, η αιμοσιδήρωση στην καρδιά οδηγεί σε αρρυθμίες και καρδιακή ανεπάρκεια, τα οποία σχετίζονται με αυξημένη νοσηρότητα και ποσοστά θνησιμότητας (Nienhuis & Nathan, 2012). Στην μελέτη των Aessopos et al, (1999) που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα και στην οποία συμμετείχαν 19 έγκυες γυναίκες, καταγράφηκαν καρδιακές επιπλοκές σε μικρό ποσοστό, κατά το δεύτερο τρίμηνο της κύησης.

Στις έγκυες με ομόζυγη β μεσογειακή αναιμία και καρδιακή αιμοσιδήρωση καταγράφεται υψηλή συχνότητα θνησιμότητας, κατά την διάρκεια της κύησης. Οι επιπλοκές στα έμβρυα των γυναικών με ομόζυγη β θαλασσαιμία περιλαμβάνουν τον πρόωρο τοκετό και το χαμηλό βάρος των νεογνών κατά την γέννηση. Σημειώνεται ότι εξαιτίας της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής και της αντιμετώπισης του υπογοναδισμού, πολλές από τις κύσεις των γυναικών με ομόζυγη β μεσογειακή αναιμία είναι δίδυμες (Petrakos et al, 2016).

Αναφορικά με την προγενετική εκτίμηση, η διερεύνηση των πιθανών επιπλοκών που μπορεί να εμφανιστούν κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης γυναικών με ομόζυγη β μεσογειακή αναιμία συμβάλλει σε σημαντικό βαθμό στην επίτευξη μιας θετικής έκβασης της κύησης. Οι επιπλοκές που παρουσιάζονται συχνότερα στις γυναίκες με ομόζυγη β μεσογειακή αναιμία περιλαμβάνουν προβλήματα στα οστά όπως είναι η οστεοπενία, η οστεοπόρωση και η παραμόρφωση των οστών. Τα προβλήματα στα οστά συνιστούν το αποτέλεσμα διαταραχής του μεταβολισμού του ασβεστίου, της λειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων, της αυξημένης ερυθροποίησης στον μυελό των οστών και του παρατηρούμενου υπογοναδισμού (Carsote et al, 2020). Εξαιτίας των οστικών δυσμορφιών που παρατηρούνται στις έγκυες με β μεσογειακή αναιμία, η καισαρική τομή αποτελεί την μέθοδο επιλογής για την διενέργεια του τοκετού (Butwick et al, 2005).



Για τις γυναίκες με ομόζυγη β μεσογειακή αναιμία που αποφασίζουν να μείνουν έγκυες, η μαιευτική φροντίδα περιλαμβάνει την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας με υπερηχοκαρδιογράφημα. Ειδικότερα, η καρδιακή μαγνητική τομογραφία έχει αποδειχθεί ότι έχει υψηλή αξία όσον αφορά την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας πριν από τη σύλληψη καθώς μπορεί να καθορίσει επακριβώς την υπερφόρτωση σιδήρου και την ανάγκη θεραπείας με χηλικούς παράγοντες χηλίωσης. Ο τελικός στόχος είναι  $T2^* \geq 20$  ms, αν είναι δυνατόν. Ωστόσο, επιτυχείς εγκυμοσύνες γυναικών με β μεσογειακή αναιμία έχουν επιτευχθεί και με χαμηλότερα επίπεδα. Τα επίπεδα  $T2^* \leq 10$  ms θα πρέπει να αντιμετωπίζονται με προσοχή, καθώς υποδηλώνουν υψηλό κίνδυνο εμφάνισης καρδιακής ανεπάρκειας. Επομένως, οι γυναίκες που σχεδιάζουν να μείνουν έγκυες θα πρέπει να αξιολογούνται από ειδικό καρδιολόγο και κυρίως με μαγνητική τομογραφία μέτρησης  $T2^*$  (Tsironi et al, 2010).

Εκτός από την αξιολόγηση της καρδιακής λειτουργίας, πραγματοποιείται αξιολόγηση της λειτουργίας του ήπατος και του θυρεοειδούς αδένου, διερεύνηση για την ύπαρξη λοιμώξεων και την ρύθμιση της γλυκόζης στο αίμα καθώς και έλεγχος για τον καθορισμό αλλο-αντισωμάτων έναντι των αντιγόνων των ερυθροκυττάρων. Επιπλέον, καταγράφεται και επαναξιολογείται η φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνεται. Είναι πιθανή η διακοπή της θεραπείας αποσιδήρωσης και των αναστολέων του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης καθώς και η χορήγηση ινσουλίνης, βιταμίνης D, φυλλικού οξέος και ασβεστίου. Τέλος, πραγματοποιούνται ειδικές γενετικές εξετάσεις και στον σύντροφο της γυναίκες για την ανίχνευση πιθανής αιμοσφαιρινοπάθειας (Ghafoor et al, 2021). Στην περίπτωση των ασθενών με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία, η κλινική εικόνα τους είναι καλύτερη σε σχέση με εκείνους με ομόζυγη β μεσογειακή αναιμία. Ειδικότερα, μπορεί να παρουσιάσουν σοβαρά συμπτώματα σε μικρή ηλικία αλλά μπορεί να είναι ασυμπτωματικοί μέχρι να ενηλικιωθούν. Δεν χρειάζονται μεταγγίσεις ενώ εμφανίζουν αναιμία με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης να κυμαίνονται από 7-10 g /d (Nassar et al, 2006).

Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες που να εξετάζουν την ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία στις έγκυες γυναίκες. Στην μελέτη των Nassar et al, (2006), στην οποία συμμετείχαν 44 έγκυες με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία καταγράφηκαν αυτόματες αποβολές στο 20,5% του δείγματος, ενδομήτρια καθυστέρηση του εμβρύου στο 24,2% και πρόωρος τοκετός στο 31,8% των εγκύων. Οι έγκυες με β μεσογειακή αναιμία υποβλήθηκαν σε καισαρική τομή σε ποσοστό 87,5%. Στην μελέτη των Voskaridou et

al, (2014), η οποία πραγματοποιήθηκε σε ένα εξειδικευμένο κέντρο διαχείρισης των ασθενών με θαλασσαιμίες στην Ελλάδα, σε δείγμα 34 γυναικών με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία (60 κύσεις), οι αυτόματες αποβολές καταγράφηκαν σε ποσοστό 18,3%, και συσχετίστηκαν με την αυξημένη συγκέντρωση της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης HbF.

Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση θρομβοεμβολικών επεισοδίων σε έγκυες με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία είναι η ενδογενής υπερπηκτική κατάσταση που συνοδεύει την κύηση και η πιθανή συνυπάρχουσα κληρονομική θρομβοφιλία. Αναφορικά με την διενέργεια μεταγγίσεων στις έγκυες γυναίκες με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία, σημειώνεται ότι εντοπίζονται δύο διαφορετικές πρακτικές. Η μία αφορά την έναρξη των μεταγγίσεων όταν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω από 10 g/dL, ενώ η άλλη αφορά την διενέργεια μεταγγίσεων μόνο στις περιπτώσεις των εγκύων με σοβαρή αναιμία ή με καθυστερημένη ενδομήτρια ανάπτυξη. Σύμφωνα με τους Voskaridou et al, (2014), ένα μεγάλο ποσοστό των εγκύων (60-80%) με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία χρειάστηκαν μεταγγίσεις με φαινοτυπικά συμβατό αίμα κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης ενώ το 30% αυτών δεν είχαν υποβληθεί προηγουμένως σε μετάγγιση.

Στα πλαίσια της αποτελεσματικής μαιευτικής φροντίδας, είναι απαραίτητη η λήψη ιστορικού της προηγούμενης αλλοανοσοποίησης και η τιτλοποίηση των υπαρχόντων αντισωμάτων στην αρχή της κύησης των γυναικών με ενδιάμεση β μεσογειακή αναιμία.

Στις περιπτώσεις εγκύων με ετερόζυγη β μεσογειακή αναιμία, η αναιμία της κύησης και η υπάρχουσα υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία συντελούν στην εμφάνιση έντονης αναιμίας. Η αναιμία των εγκύων με ετερόζυγη β μεσογειακή αναιμία αν και σχετίζεται με μείωση πολλών παραμέτρων των ερυθρών κυττάρων, δεν προκαλεί σημαντικά προβλήματα στην έγκυο και στο έμβρυο, καθώς ενεργοποιούνται αντισταθμιστικοί μηχανισμοί για την αύξηση της παροχής οξυγόνου όπως είναι η αύξηση των επιπέδων του 2,3-DPG (2,3-διγλυκερινικοφωσφορικό οξύ) των ερυθροκυττάρων (Roth et al, 2016).

Σε γενικές γραμμές, οι κύσεις των γυναικών με ετερόζυγη β μεσογειακή αναιμία έχουν ευνοϊκές εκβάσεις. Οι συγγενείς βλάβες, η περιγεννητική θνησιμότητα καθώς και το σκορ Apgar βρίσκονται σε παρόμοιες συχνότητες με εκείνες των υγιών

γυναικών, αν και έχει καταγραφεί υψηλός επιπολασμός καθυστερημένης ενδομήτριας ανάπτυξης στις γυναίκες με ετερόζυγη β μεσογειακή αναιμία (Charoenboon et al, 2016).

Στις έγκυες με ετερόζυγη β μεσογειακή αναιμία, συχνά συνυπάρχει και σιδηροπενική αναιμία. Για αυτό το λόγο είναι απαραίτητη η χορήγηση σιδήρου κατά την κύηση. Επιπλέον, καθώς εντοπίζεται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης διαταραχών του νευρικού σωλήνα στις ετερόζυγες έγκυες με β μεσογειακή αναιμία εξαιτίας της έλλειψης σε φυλλικό οξύ, συνιστάται η χορήγηση mg φυλλικού οξέος στο χρονικό διάστημα πριν την σύλληψη και στο πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης (Nourollahpour et al, 2020).

### **3.4 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας**

Αναφορικά με τον γενετικό έλεγχο, στις γυναίκες με δρεπανοκυτταρική αναιμία, που θέλουν να μείνουν έγκυες, η μαιευτική φροντίδα στηρίζεται στην ενημέρωσή τους για τους κινδύνους που αφορούν τόσο την έγκυο όσο και το έμβρυο. Επιπρόσθετα, πραγματοποιείται μια προσεχτική αξιολόγηση της κλινικής τους εικόνας, με στόχο την διερεύνηση των επιπλοκών της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας κατά την κύηση όπως είναι η αμφιβληστροειδοπάθεια, η πνευμονική υπέρταση, η υπερφόρτωση με σίδηρο και η νεφροπάθεια που καθιστούν αναγκαία την λήψη ειδικών μέτρων (Ware et al, 2017).

Οι κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις της γυναίκας με δρεπανοκυτταρική αναιμία περιλαμβάνουν την αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης, την εξέταση ούρων (επίπεδα λευκώματος), το ηλεκτροκαρδιογράφημα, την διερεύνηση του φορτίου σιδήρου, σε περιπτώσεις ασθενών που υποβάλλονται σε μεταγγίσεις. Ο γενετικός έλεγχος προτείνεται και στην περίπτωση του πατέρα για την διερεύνηση της πιθανότητας ύπαρξης αιμοσφαιρινοπάθειας. Τα ζευγάρια που έχουν υψηλό κίνδυνο γέννησης πάσχοντος παιδιού ενημερώνονται για τον τύπο κληρονομικότητας και τις επιλογές που έχουν όπως είναι η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση, η λήψη χοριακών λαχνών, η λήψη αμνιακού υγρού και η διακοπή της κύησης (Dokekias et al, 2022).

Στα πλαίσια της μαιευτικής φροντίδας, καταγράφονται αναλυτικά τα φάρμακα που λαμβάνονται πριν την εγκυμοσύνη, έτσι ώστε να αποφεύγονται οι πιθανές τερατογόνες δράσεις συγκεκριμένων φαρμάκων. Η υδροξυουρία αποτελεί την κύρια θεραπευτική

αγωγή για την διαχείριση της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Μελέτες σε πειραματόζωα έχουν συσχετίσει την λήψη της υδροξουρίας με την εμφάνιση σκελετικών ανωμαλιών, εγκεφαλικών βλαβών, καρδιαγγειακών προβλημάτων και συγγενών ανωμαλιών κατά την κύηση (McGann & Ware, 2015).

Δεν υπάρχουν πολλές μελέτες στους ανθρώπους για την επίδραση που έχει η υδροξουρία κατά την κύηση. Στην μελέτη των Gellen-Dautremer et al, (2019), δεν παρατηρήθηκαν ανωμαλίες στα έμβρυα, αν και σημειώνεται ότι ο αριθμός των περιπτώσεων που μελετήθηκαν είναι μικρός (4 έγκυες). Στην συστηματική ανασκόπηση των Lanzkron et al, (2008), σε συνολικό δείγμα 31 έγκυων γυναικών με δρεπανοκυτταρική αναιμία, που λάμβαναν υδροξουρία δεν παρατηρήθηκαν βλάβες στα έμβρυα αν και ένα μικρό ποσοστό των κυήσεων κατέληξαν σε αυτόματη αποβολή. Στην μελέτη των Kroner et al, (2022), στην οποία συμμετείχαν 1788 έγκυες με δρεπανοκυτταρική αναιμία ηλικίας 18-45 ετών, βρέθηκε ότι η χρήση υδροξουρίας κατά τη σύλληψη και την εγκυμοσύνη συσχετίστηκε με αύξηση του λόγου πιθανοτήτων αποβολής ή θνησιγένειας. Σύμφωνα με τους ειδικούς, δεν συστήνεται η χρήση της υδροξουρίας κατά την διάρκεια της κύησης ενώ προτείνεται η αποφυγή της σύλληψης κατά τη διάρκεια λήψης του φαρμάκου και η διακοπή της λήψης της τρεις με έξι μήνες πριν την σύλληψη.

Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία χρειάζονται να λαμβάνουν αναλγητική αγωγή. Κατά την κύηση, δεν χρειάζεται να τροποποιείται η δόση των αναλγητικών φαρμάκων καθώς η χορήγηση τους δεν σχετίζεται με την εμφάνιση συγγενών βλαβών στο έμβρυο. Τα στεροειδή αντιφλεγμονώδη πρέπει να αποφεύγονται πριν τη 12η εβδομάδα και μετά την 28η εβδομάδα της κύησης (Shirel et al, 2016). Φάρμακα που πρέπει να διακόπτονται πριν από την σύλληψή και κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι οι χηλικοί παράγοντες για την διαχείριση του υπερφορτίου του σιδήρου και οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτασίνης, οι οποίοι δίνονται για την αντιμετώπιση της νεφροπάθειας της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (Oteng-Ntim et al, 2021).

Οι έγκυες με δρεπανοκυτταρική αναιμία πρέπει να παρακολουθούνται ανά τακτά χρονικά διαστήματα από γυναικολόγο – μαιευτήρα και από αιματολόγο. Προτείνεται μετά το πρώτο ραντεβού, η έγκυος να πραγματοποιεί μηνιαία ραντεβού μέχρι την 24η εβδομάδα, δεκαπενθήμερα ραντεβού μέχρι την 38η εβδομάδα και εβδομαδιαία από εκεί

κι μετά. Οι απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις που πρέπει να διενεργούνται είναι η ανάλυση ούρων και η αξιολόγηση της αρτηριακής πίεσης, καθώς αυξάνεται ο κίνδυνος εμφάνισης υπέρτασης από την κύηση και ουρολοίμωξης. Σε έγκυες με ιστορικό πρωτεϊνουρίας, οι εξετάσεις πρέπει να γίνονται συχνότερα (Andemariam & Browning, 2013). Σύμφωνα με τις βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες, για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης προεκλαμψίας, χορηγείται χαμηλή δόση ασπιρίνης στις έγκυες με δρεπανοκυτταρική αναιμία (Oteng-Ntim et al, 2021). Σε περιπτώσεις εγκύων με δρεπανοκυτταρική νόσο που είναι παχύσαρκες, έχουν κισσούς, με αυξημένη ηλικία ή με ατομικό ή οικογενιακό ιστορικό φλεβοθρόμβωσης και θρομβοφιλίας, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η ανάγκη χορήγησης ηπαρίνης χαμηλού μοριακού βάρους (Smith-Whitley, 2019). Η χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου γίνεται μόνο στην περίπτωση που διαπιστώνεται έλλειψη του ενώ το φυλλικό οξύ μπορεί να δίνεται σε όλη την διάρκεια της εγκυμοσύνης (Aroke et al, 2018).

Αναφορικά με την παρακολούθηση του εμβρύου εγκύου με δρεπανοκυτταρική αναιμία, σημειώνεται ότι εξαιτίας της δρεπάνωσης των ερυθροκυττάρων, δημιουργούνται προβλήματα στην ροή του αίματος ενώ η ύπαρξη αιμολυτικής αναιμίας και η απόφραξη των αγγείων οδηγεί στον σχηματισμό πλακούντα με μικρό βάρος. Η μείωση της ροής του αίματος στον ομφάλιο λώρο κατά το τελευταίο τρίμηνο της εγκυμοσύνης σχετίζεται με το χαμηλό βάρος του νεογνού κατά την γέννηση.

Σύμφωνα με τις βρετανικές κατευθυντήριες οδηγίες, ο έλεγχος της ανάπτυξης του εμβρύου πρέπει να γίνεται νωρίς στην κύηση (7η-9η βδομάδα κύησης) και ανά τέσσερις εβδομάδες, μετά την 24η βδομάδα της κύησης (Oteng-Ntim et al, 2021).

Κατά την διάρκεια της κύησης, πολλές έγκυες με δρεπανοκυτταρική αναιμία θα χρειαστούν να υποβληθούν σε μετάγγιση αίματος εξαιτίας της επιδείνωσης της αναιμίας ή της εμφάνισης επιπλοκών της εγκυμοσύνης. Στην αναδρομική μελέτη κοορτής των Grossetti et al, (2009), εξετάστηκε η προφυλακτική μετάγγιση σε εγκύους με δρεπανοκυτταρική αναιμία με στόχο την διατήρηση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης από 10 έως 11 g/dL. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι έγκυες που υποβάλλονταν σε προφυλακτικές μεταγγίσεις δεν παρουσίασαν σημαντική ελάττωση της εμφάνισης εμβρυικών και μαιευτικών επιπλοκών, συγκριτικά με τις έγκυες που υποβλήθηκαν σε μεταγγίσεις εξαιτίας της εμφάνισης επιπλοκών ή της μείωσης των επιπέδων της αιμοσφαιρίνης κάτω από 6g/dL. Στην πρόσφατη συστηματική μετα-

ανάλυση των Malinowski et al, (2015), η προφυλακτική μετάγγιση συσχετίστηκε με μείωση της μητρικής θνησιμότητας (7 μελέτες, 955 συμμετέχοντες, των επεισοδίων του αγγειοαποφρακτικού πόνου (11 μελέτες, 1219 συμμετέχοντες), των πνευμονικών επιπλοκών (9 μελέτες, 1019 συμμετέχοντες), της πνευμονικής εμβολής (3 μελέτες, 23 συμμετέχοντες) της πυελονεφρίτιδας (6 μελέτες, 455 συμμετέχοντες), της περιγεννητικής θνησιμότητας (8 μελέτες, 1140 συμμετέχοντες), του νεογνικού θανάτου (5 μελέτες, 374 συμμετέχοντες) και του πρόωρου θανάτου (9 μελέτες, 1123 συμμετέχοντες). Οι ερευνητές συμπέραναν ότι οι προφυλακτικές μεταγγίσεις μπορεί να επηρεάσουν θετικά τις δυσμενείς μητρικές και νεογνικές εκβάσεις σε γυναίκες με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Ωστόσο, τα στοιχεία προέρχονται από έναν σχετικά μικρό αριθμό μελετών με μεθοδολογικούς περιορισμούς.

Η εμπειρική αφαιμαξομετάγγιση/ερυθροκυτταραφαίρεση σχετίζεται με την ελάττωση των αγγειοαποφρακτικών κρίσεων, την μείωση της εμφάνισης των επιπλοκών της εγκύου με δρεπανοκυτταρική αναιμία, όπως είναι το οξύ θωρακικό σύνδρομο και των επιπλοκών του εμβρύου όπως είναι η καθυστέρηση της ενδομήτριας ανάπτυξης, η περιγεννητική θνησιμότητα και το χαμηλό βάρος του νεογνού κατά την γέννηση. Σημειώνεται ότι το οξύ θωρακικό σύνδρομο κατά την κύηση μπορεί να συμβεί σε >20% των εγκύων (Gilli et al, 2007; Oakley et al, 2020).

Οι έγκυες υποβάλλονται σε μεταγγίσεις όταν τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης ελαττωθούν (<6g/dL), καθώς αυτό επηρεάζει αρνητικά τα επίπεδα οξυγόνωσης του εμβρύου. Οι μεταγγίσεις σε υψηλότερα επίπεδα αιμοσφαιρίνης προτείνονται για την διαχείριση των πιθανών επιπλοκών σε έγκυες που ήδη ακολουθούν ένα πρόγραμμα μεταγγίσεων ή σε έγκυες με πολύδυμες κυήσεις. Στις μεταγγίσεις τηρούνται τα κριτήρια συμβατότητας (π.χ Rhesus, Kell και CMV). Επιπρόσθετα, στα πλαίσια της μαιευτικής φροντίδας καταγράφεται το ιστορικό των προηγούμενων μεταγγίσεων ενώ ελέγχεται η έγκυος για την ύπαρξη αλλοαντισώματος (Christensen et al, 2020).

Ένα συχνό πρόβλημα που αντιμετωπίζουν οι έγκυες γυναίκες με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι οι επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις οι οποίες πολλές φορές οδηγούν στην ανάγκη νοσηλευτικής περίθαλψης. Η διαχείριση των οξέων αγγειοαποφρακτικών επεισοδίων στηρίζεται στην χορήγηση ενδοφλέβιων υγρών και οξυγόνου για την αντιμετώπιση της προκληθείσας υποξίας. Η χορήγηση οπιοειδών με μικρή διάρκεια δράση και σε μικρή δοσολογία κρίνεται ασφαλής. Επιπρόσθετα, τα λοιμώδη νοσήματα

και οι επιπλοκές τους είναι αυξημένα στις εγκύους με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Για αυτό το λόγο, απαιτείται συχνός εργαστηριακός έλεγχος (αιματολογικός έλεγχος, ανάλυση ούρων, καλλιέργειες ούρων) με στόχο την έγκαιρη έναρξη της κατάλληλης αντιβιοτικής θεραπείας. Στην περίπτωση που η έγκυος με δρεπανοκυτταρική αναιμία εμφανίσει πυρετό, υποξυγοναιμία και διηθήσεις στον πνεύμονα είναι αναγκαία η διενέργεια μετάγγισης (Jain et al, 2019).

Οι έγκυες με δρεπανοκυτταρική αναιμία έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης και θρομβοεμβολικών επεισοδίων, σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό. Ειδικότερα, στην αναδρομική μελέτη των Seaman et al, (2014), ο κίνδυνος εμφάνισης φλεβικής θρόμβωσης σε εγκύους με δρεπανοκυτταρική αναιμία φαίνεται να είναι 1,5 έως 5 φορές υψηλότερος. Ο υψηλότερος επιπολασμός της φλεβικής θρόμβωσης μεταξύ εγκύων γυναικών με δρεπανοκυτταρική αναιμία και με πνευμονία, ή οξεία αγγειοαποφρακτικά επεισοδία ή/και οξύ θωρακικό σύνδρομο και η πιθανή κλινική τους επικάλυψη, υποδηλώνει ότι η φλεβική θρόμβωση μπορεί να μην διαγνωστεί εγκαίρως. Για αυτό το λόγο, συστήνεται η θρομβοπροφύλαξη, ειδικά για τις έγκυες με προηγούμενο επεισόδιο φλεβοθρόμβωσης (Seaman et al, 2014).

Για τις έγκυες με δρεπανοκυτταρική αναιμία, προτείνεται ο τοκετός να πραγματοποιηθεί στις 38-40 εβδομάδες της κύησης, εξαιτίας της υψηλής συχνότητας της καθυστερημένης ενδομήτριας ανάπτυξης και την αποφυγή πιθανών μαιευτικών επιπλοκών. Συνιστάται ο φυσιολογικός τοκετός, εκτός αν υπάρχουν αντενδείξεις. Κατά την 38<sup>η</sup> εβδομάδα, η έγκυος με δρεπανοκυτταρική αναιμία παρακολουθείται εντατικά, κάθε εβδομάδα. Η ολική αναισθησία μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση επιπλοκών, όπως είναι το οξύ θωρακικό σύνδρομο και για αυτό το λόγο πρέπει να εξασφαλίζεται η εκ των προτέρων διενέργεια μετάγγισης ή αφαιμαξομετάγγισης (Christensen et al, 2020).

### **3.5 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας**

Στις περιπτώσεις εγκύων με αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία, μπορεί να πραγματοποιηθεί μετάγγιση συμπυκνωμένων ερυθρών, αφού αποκλειστεί η πιθανότητα αλλοαντισώματος. Η κεντρική θεραπεία που εφαρμόζεται είναι η

χορήγηση κορτικοειδών. Στην πλειοψηφία των γυναικών χορηγείται πρεδνιζολόνη από το στόμα, σε αρχική δόση 1-2 mg/kg, μέχρι να επιτευχθεί μια ελάχιστη δόση συντήρησης με την οποία ελέγχεται η αιμόλυση. Με αυτόν τον τρόπο, μπορεί να αποφευχθούν σοβαρές παρενέργειες της θεραπείας όπως είναι η οστεοπόρωση. Σε περίπτωση που αποτύχει η χορήγηση κορτικοειδών, μπορεί να γίνει ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης (IVIg) με ταυτόχρονη χορήγηση φυλλικού οξέος (5 mg/ημερησίως). Σε περίπτωση που είναι αυξημένος ο κίνδυνος για φλεβική θρομβοεμβολή, χορηγείται κατάλληλη θρομβοπροφύλαξη. Η χορήγηση ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης, δεν προκαλεί σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες στο έμβρυο. Στις περιπτώσεις αιμόλυσης που οφείλεται σε IgG αντισώματα, τα αντισώματα διαπερνούν τον πλακούντα, χωρίς να προκαλείται αναιμία ενδομητρίως. Τα νεογνά θα εμφανίσουν θετική άμεση Coombs χωρίς αναιμία ή μόνο με ήπια συμπτώματα αναιμίας (Creepet, Graham, 2021).



### **3.2 Μαιευτική φροντίδα και αντιμετώπιση της απλαστικής αναιμίας**

Η αντιμετώπιση της απλαστικής αναιμίας περιλαμβάνει την χορήγηση υποστηρικτικής αγωγής όπως είναι οι μεταγγίσεις αίματος/αιμοπεταλίων, η χορήγηση διαφόρων αυξητικών παραγόντων και αντιβιοτικών. Κεντρικός στόχος της υποστηρικτικής αγωγής είναι να εξασφαλιστούν τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης πάνω από 8,0 g/dl, και των αιμοπεταλίων πάνω από 20.000/ml. Η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων δεν συστήνεται καθώς θέτει σε κίνδυνο το έμβρυο. Η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής αγωγής όπως είναι η κυκλοσπορίνη, τα κορτικοειδή, και ο αντιλεμφοκυτταρικός ορός πραγματοποιείται σε εγκύους που δεν ανταποκρίνονται επαρκώς σε προηγούμενες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Η χορήγηση της κυκλοσπορίνης είναι αποτελεσματική, χωρίς να προκαλεί προβλήματα στο έμβρυο. Στις εμβρυικές επιπλοκές περιλαμβάνονται ο ενδομήτριος θάνατος (και ο πρόωρος τοκετός λόγω χοριοαμνιονίτιδας (Riveros-Perez et al, 2018).

## Συμπεράσματα- Συζήτηση

Οι αναιμίες συμπεριλαμβάνουν την αναιμία από αραίωση, την σιδηροπενική αναιμία, την μεγαλοβλαστική αναιμία, την δρεπανοκυτταρική αναιμία, τις θαλασσαιμίες, την αυτοάνοση αιμολυτική αναιμία και την απλαστική αναιμία (Horowitz et al, 2013).

Η αναιμία αποτελεί έναν σημαντικό παράγοντα κινδύνου στην εγκυμοσύνη και σχετίζεται με αυξημένη συχνότητα νοσηρότητας και θνησιμότητας τόσο της μητέρας όσο και του εμβρύου. Η μητρική αναιμία συμβάλλει στην αύξηση της περιγεννητικής θνησιμότητας, του χαμηλού βάρους γέννησης του νεογνού, του πρόωρου τοκετού, των αυτόματων αποβολών και της καθυστερημένης ενδομήτριας ανάπτυξης (Stephen et al, 2018).

Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί ένα μείζον πρόβλημα δημόσιας υγείας με περίπου δύο δισεκατομμύρια ανθρώπους να πάσχουν από αναιμία παγκοσμίως (WHO, 2016). Η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί το συχνότερο αιματολογικό πρόβλημα που εμφανίζεται στις έγκυες γυναίκες σε παγκόσμιο επίπεδο. Ο παγκόσμιος επιπολασμός της σιδηροπενικής αναιμίας κατά την εγκυμοσύνη εκτιμάται ότι είναι περίπου 41,8%, με τις αναπτυσσόμενες χώρες να παρουσιάζουν μεγαλύτερα ποσοστά συχνότητας. Ειδικότερα, το 75% των περιπτώσεων γυναικών με αναιμία της κύησης, έχει σιδηροπενική αναιμία. (James et al, 2021). Μερικές γυναίκες είναι αναιμικές πριν μείνουν έγκυες και άλλες γίνονται προοδευτικά αναιμικές κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Λοιμώδεις ασθένειες όπως η ελονοσία, οι προσβολές από ελμίνθους και ο HIV έχουν εμπλακεί στον υψηλό επιπολασμό της αναιμίας στις αναπτυσσόμενες χώρες (Anlaaku & Anto, 2017). Οι διεθνείς συστάσεις όσον αφορά τα επίπεδα πρόσληψης του σιδήρου είναι στα 27-30 mg ημερησίως για τις έγκυες, ως προφυλακτικό μέτρο, ανεξάρτητα από την επάρκεια των αποθηκών τους σε σίδηρο (Siu et al, 2015).

Η δεύτερη συχνότερη αναιμία μετά την σιδηροπενική είναι η μεγαλοβλαστική αναιμία. Η συνήθης αιτία είναι η έλλειψη βιταμίνης B12 ή φυλλικού οξέος, ωστόσο η μεγαλοβλαστική αναιμία μπορεί να οφείλεται σε κληρονομικές ή επίκτητες διαταραχές του μεταβολισμού των παραπάνω στοιχείων ή ακόμα και σε διαταραχές στη σύνθεση DNA ανεξάρτητα από την ανεπάρκεια βιταμίνης B12 ή του φυλλικού οξέος (Green et al., 2015). Η ανεπάρκεια σε B12 μπορεί να οφείλεται σε θρεπτική ανεπάρκεια. Χαμηλά επίπεδα B12 σχετίζονται με υψηλά επίπεδα ομοκυστεΐνης, τα οποία αυξάνουν τον

κίνδυνο προεκλαμψίας και χαμηλού σωματικό βάρους του νεογνού. Η ανεπάρκεια σε βιταμίνη B12 μπορεί να εμφανιστεί σε χορτοφάγους και vegans. Το 17% έως 39% των εγκύων εμφανίζουν ανεπάρκεια στην B12, αλλά αυτό δεν φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση επιπλοκών κατά την κύηση (Lowensohn et al, 2016). Ανεπάρκεια σε φυλλικό οξύ μπορεί να προκαλέσει προεκλαμψία, δυσπλασίες, οφθαλμικές διαταραχές, αυθόρμητες αποβολές, θάνατο του εμβρύου και περιορισμό της ανάπτυξης του εμβρύου (Tamura & Picciano, 2006).

Αναφορικά με τις επίκτητες αναιμίες όπως είναι η δρεπανοκυτταρική αναιμία και οι θαλασσαιμίες, η πρόοδος στις θεραπευτικές προσεγγίσεις όπως είναι η διαθεσιμότητα χηλικών παραγόντων για την δέσμευση του σιδήρου και η ανάπτυξη νέων μη επεμβατικών μεθόδων για την έγκαιρη ανίχνευση και θεραπεία της υπερφόρτωσης σιδήρου, έχουν βελτιώσει σημαντικά το προσδόκιμο ζωής και την ποιότητα των ασθενών με θαλασσαιμία, με συνέπεια την αύξηση του αναπαραγωγικού τους δυναμικού. Εκατοντάδες εγκυμοσύνες έχουν αναφερθεί μέχρι στιγμής, υπογραμμίζοντας ότι οι γυναίκες που αντιμετωπίζονται προσεκτικά από το ιατρικό και το μαιευτικό προσωπικό στη φάση προ της σύλληψης συνήθως πραγματοποιούν επιτυχή κύηση και τοκετό, τόσο σε περίπτωση αυθόρμητης σύλληψης όσο και σε κήσεις που προέκυψαν με την βοήθεια τεχνικών υποβοηθούμενης αναπαραγωγής (Origa et al, 2010; Origa & Comitini, 2019).

Το μαιευτικό προσωπικό παίζει σημαντικό ρόλο στην διαχείριση των αναιμιών των εγκύων. Ειδικότερα, εκτός από την διάγνωση και την άμεση διαχείριση των συμπτωμάτων των διαφορετικών τύπων των αναιμιών κατά την κύηση, το μαιευτικό προσωπικό είναι υπεύθυνο για την εκπαίδευση των εγκύων σε θέματα διατροφής και σε θέματα που αφορούν την προσκόλληση στα θεραπευτικά σχήματα (Munyogwa et al, 2021); Abujilban et al, 2019). Επιπλέον, το μαιευτικό προσωπικό ενημερώνει τις εγκύους για τις πιθανές επιπλοκές της αναιμίας, τόσο στις ίδιες όσο και στο έμβρυο καθώς και για τις πιθανές παρενέργειες του θεραπευτικού σχήματος (Jalambadani et al, 2018).

Οι γνώσεις και οι ικανότητες του μαιευτικού προσωπικού στην προαγωγή της υγείας των εγκύων με αναιμίες καθώς και οι αποτελεσματικές τεχνικές των εκπαιδευτικών παρεμβάσεων μπορούν να βοηθήσουν στην αποτελεσματική διαχείριση των αναιμιών κατά την κύηση. Είναι αναγκαίο να ληφθούν πρωτοβουλίες για την ενίσχυση του εκπαιδευτικού ρόλου του μαιευτικού προσωπικού οι οποίες θα

βοηθήσουν όχι μόνο στην αύξηση των γνώσεων των μαιών για την διαχείριση των αναιμιών αλλά και στην προώθηση της δημόσιας υγείας (Widyawati et al, 2015).

## Βιβλιογραφία

- Abujilban, S., Hatamleh, R., & Al-Shuqerat, S. (2019). The impact of a planned health educational program on the compliance and knowledge of Jordanian pregnant women with anemia. *Women & health*, 59(7), 748–759. <https://doi.org/10.1080/03630242.2018.1549644>
- Aessopos, A., Karabatsos, F., Farmakis, D., Katsantoni, A., Hatziliami, A., Youssef, J., & Karagiorga, M. (1999). Pregnancy in patients with well-treated beta-thalassemia: outcome for mothers and newborn infants. *American journal of obstetrics and gynecology*, 180(2 Pt 1), 360–365. [https://doi.org/10.1016/s0002-9378\(99\)70214-0](https://doi.org/10.1016/s0002-9378(99)70214-0)
- Al-Khaffaf, A., Frattini, F., Gaiardoni, R., Mimiola, E., Sissa, C., & Franchini, M. (2020). Diagnosis of anemia in pregnancy. In *Journal of Laboratory and Precision Medicine* (Vol. 5, pp. 9–9). AME Publishing Company. <https://doi.org/10.21037/jlpm.2019.12.03>
- Andemariam, B., & Browning, S. L. (2013). Current management of sickle cell disease in pregnancy. *Clinics in laboratory medicine*, 33(2), 293–310. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2013.03.023>
- Anlaakuu, P., & Anto, F. (2017). Anaemia in pregnancy and associated factors: a cross sectional study of antenatal attendants at the Sunyani Municipal Hospital, Ghana. In *BMC Research Notes* (Vol. 10, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1186/s13104-017-2742-2>
- Api, O., Breyman, C., Çetiner, M., Demir, C., & Ecdar, T. (2015). Diagnosis and treatment of iron deficiency anemia during pregnancy and the postpartum period: Iron deficiency anemia working group consensus report. *Turkish journal of obstetrics and gynecology*, 12(3), 173–181. <https://doi.org/10.4274/tjod.01700>
- Aroke, D., Tchouakam, D. N., Kadia, B. M., & Choukem, S. P. (2018). Iron supplementation in pregnant sicklers: an opinion. *BMC pregnancy and childbirth*, 18(1), 256. <https://doi.org/10.1186/s12884-018-1894-y>

- Aslinia, F., Mazza, J. J., Yale, S. H. (2006). Megaloblastic Anemia and Other Causes of Macrocytosis. *Clinical Medicine and Research*, 4(3), 236–241.
- Bajwa, H., & Basit, H. (2022). Thalassemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Beentjes, M., & Jans, S. (2012). Herziene beroepsstandaard 'Anemie in de verloskundige praktijk' [Revised practice guideline 'Anaemia in midwifery practice']. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*, 156(5), A3711.
- Ben Salem, C., Sakhri, J., Hmouda, H. (2016). Drug-Induced Megaloblastic Anemia. *New England Journal of Medicine*. 18;374(7):696.
- Benson, C. S., Shah, A., Frise, M. C., & Frise, C. J. (2021). Iron deficiency anaemia in pregnancy: A contemporary review. *Obstetric medicine*, 14(2), 67–76. <https://doi.org/10.1177/1753495X20932426>
- Benson-Quarm, N., Gandhi, S., Kulasekararaj, A., Marsh, J. (2014). Aplastic anaemia. *Hematology*. 19(1):60-1.
- Boga, C., & Ozdogu, H. (2016). Pregnancy and sickle cell disease: A review of the current literature. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 98, 364–374. doi:10.1016/j.critrevonc.2015.11.
- Butler, M. P., Begley, M., Parahoo, K., & Finn, S. 2014. Getting psychosocial interventions into mental health nursing practice: a survey of skill use and perceived benefits to service users. *Journal of advanced nursing*, 70(4), 866–877. <https://doi.org/10.1111/jan.12248>
- Butwick, A., Findley, I., & Wonke, B. (2005). Management of pregnancy in a patient with beta thalassaemia major. *International journal of obstetric anesthesia*, 14(4), 351–354. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2005.02.002>
- Bystritsky, A., Khalsa, S. S., Cameron, M. E., & Schiffman, J. 2013. Current diagnosis and treatment of anxiety disorders. *P & T : a peer-reviewed journal for formulary management*, 38(1), 30–57.
- Camaschella, C. (2015). Iron-deficiency anemia. *New England Journal of Medicine*, 7;372(19), 1832-43.
- Cantor, A. G., Bougatsos, C., Dana, T., Blazina, I., & McDonagh, M. (2015). Routine Iron Supplementation and Screening for Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: A Systematic Review for the U.S. Preventive Services Task

- Force. *Annals of Internal Medicine*, 162(8), 566.  
<https://doi.org/10.7326/m14-2932>
- Cappellini, M. D., & Motta, I. (2015). Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging?. *Seminars in hematology*, 52(4), 261–269.  
<https://doi.org/10.1053/j.seminhematol.2015.07.006>
  - Cappellini, M.D., Motta, I. (2015). Anemia in Clinical Practice-Definition and Classification: Does Hemoglobin Change With Aging? *Seminars of Hematology*, 52(4), 261-9.
  - Carsote, M., Vasiliu, C., Trandafir, A. I., Albu, S. E., Dumitrascu, M. C., Popa, A., Mehedintu, C., Petca, R. C., Petca, A., & Sandru, F. (2022). New Entity-Thalassemic Endocrine Disease: Major Beta-Thalassemia and Endocrine Involvement. *Diagnostics (Basel, Switzerland)*, 12(8), 1921.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics12081921>
  - Cascio, M. J., & DeLoughery, T. G. (2017). Anemia: Evaluation and Diagnostic Tests. *The Medical clinics of North America*, 101(2), 263–284.  
<https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.09.003>
  - Castellanos-Sinco, H.B., Ramos-Peñafiel, C.O., Santoyo-Sánchez, A., Collazo-Jaloma, J., Martínez-Murillo, C., Montaña-Figueroa, E., Sinco-Ángeles, A. (2015). Megaloblastic anaemia: Folic acid and vitamin B12 metabolism, *Revista Médica Del Hospital General De México*, 78(3), 135-143
  - Cetin, I., Berti, C., Mandò, C., Parisi, F. (2011). Placental iron transport and maternal absorption. *Ann. Nutr. Metab.* 59, 55–58
  - Chang, H. H., Chen, M. J., Lu, M. Y., Chern, J. P., Lu, C. Y., Yang, Y. L., Jou, S. T., Lin, D. T., Yang, Y. S., & Lin, K. H. (2011). Iron overload is associated with low anti-müllerian hormone in women with transfusion-dependent  $\beta$ -thalassaemia. *BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology*, 118(7), 825–831. <https://doi.org/10.1111/j.1471-0528.2011.02927.x>
  - Chaparro, C. M., & Suchdev, P. S. (2019). Anemia epidemiology, pathophysiology, and etiology in low- and middle-income countries. *Annals*

- of the New York Academy of Sciences, 1450(1), 15–31.  
<https://doi.org/10.1111/nyas.14092>
- Charoenboon, C., Jatavan, P., Traisrisilp, K., & Tongsong, T. (2016). Pregnancy outcomes among women with beta-thalassemia trait. *Archives of gynecology and obstetrics*, 293(4), 771–774.  
<https://doi.org/10.1007/s00404-015-3908-6>
  - Christensen, T., Nardo-Marino, A., Glenthøj, A., & Sørensen, M. B. (2020). *Ugeskrift for læger*, 182(43), V06200420.
  - Collins, J.F, Wessling-Resnick, M., Knutson, M.D. (2008). Heparin Regulation of Iron Transport. *The Journal of Nutrition*. 138(11), 2284-2288.
  - Cowling W. R., 3rd 2018. Where Is Holistic Nursing?. *Journal of holistic nursing : official journal of the American Holistic Nurses' Association*, 36(1), 4–5. <https://doi.org/10.1177/0898010118758426>
  - Creeper, K., & Graham, D. (2021). Pregnancy-associated haemolytic anaemia: A cause not to be forgotten. In *Obstetric Medicine* (p. 1753495X2110453). SAGE Publications.  
<https://doi.org/10.1177/1753495x211045337>
  - Dokekias, A. E., Louokdom, J. S., Gokaba, L., Gokaba, F., Bango, J. C., Ocini, L. N., Itoua, C., & Taylor, J. (2022). Routine Screening for Sickle Cell Disease during Pregnancy: Epidemiological and Haemoglobin Profile in Congo. *Journal of neonatal biology*, 11(3), 1000335.
  - Furlong, E., & Carter, T. (2020). Aplastic anaemia: Current concepts in diagnosis and management. *Journal of paediatrics and child health*, 56(7), 1023–1028. <https://doi.org/10.1111/jpc.14996>
  - Galanello, R., Cao, A. (2011). Gene test review. Alpha-thalassemia. *Genetics in Medicine*. 13(2):83-8.
  - Ganz, T., Nemeth, E. (2012). Heparin and iron homeostasis. *Biochimica et biophysica acta*. 1823(9), 1434-1443.
  - Garzon, S., Cacciato, P. M., Certelli, C., Salvaggio, C., Magliarditi, M., & Rizzo, G. (2020). Iron Deficiency Anemia in Pregnancy: Novel Approaches for an Old Problem. *Oman medical journal*, 35(5), e166.  
<https://doi.org/10.5001/omj.2020.108>



- Gellen-Dautremer, J., Le Jeune, S., Receveur, M.-C., & Foïs, E. (2019). Hydroxyurea Exposure throughout Pregnancy in Patients with Sickle-Cell Disease : 4 Case Reports from European Non-Interventional, Multicentric, Prospective Escort-HU Study. In *Blood* (Vol. 134, Issue Supplement\_1, pp. 1027–1027). American Society of Hematology. <https://doi.org/10.1182/blood-2019-126529>
- Ghafoor, M., Sabar, M. F., & Sabir, F. (2021). Prevention programmes and prenatal diagnosis for beta thalassemia in Pakistan: A narrative review. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*, 71(1(B)), 326–331. <https://doi.org/10.47391/JPMA.665>
- Gilli, S. C., De Paula, E. V., Biscaro, F. P., Marques, J. F., Costa, F. F., & Saad, S. T. (2007). Third-trimester erythrocytapheresis in pregnant patients with sickle cell disease. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 96(1), 8–11. <https://doi.org/10.1016/j.ijgo.2006.09.017>
- Goonewardene, M., Shehata, M., & Hamad, A. (2012). Anaemia in pregnancy. *Best practice & research. Clinical obstetrics & gynaecology*, 26(1), 3–24. <https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.010>
- Govindappagari, S., & Burwick, R. M. (2019). Treatment of Iron Deficiency Anemia in Pregnancy with Intravenous versus Oral Iron: Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of perinatology*, 36(4), 366–376. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1668555>
- Gradus, J.L. 2017. Prevalence and prognosis of stress disorders: a review of the epidemiologic literature. *Clinical Epidemiology*. 9:251-260.
- Green, R., Datta Mitra, A. (2017). Megaloblastic Anemias: Nutritional and Other Causes. *Medical Clinics of North America*. 101(2):297-317
- Green, R., Dwyre, DM. (2015). Evaluation of Macrocytic Anemias. *Seminars in Hematology*. 52(4):279-86.
- Grossetti, E., Carles, G., El Guindi, W., Seve, B., Montoya, Y., Creveuil, C., & Dreyfus, M. (2009). Selective prophylactic transfusion in sickle cell disease. *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*, 88(10), 1090–1094. <https://doi.org/10.1080/00016340903134171>

- Horowitz, K. M., Ingardia, C. J., & Borgida, A. F. (2013). Anemia in pregnancy. *Clinics in laboratory medicine*, 33(2), 281–291. <https://doi.org/10.1016/j.cll.2013.03.016>
- Ilmonen, J., Isolauri, E., & Laitinen, K. (2012). Nutrition education and counselling practices in mother and child health clinics: study amongst nurses. *Journal of clinical nursing*, 21(19-20), 2985–2994. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2702.2012.04232.x>
- Jain, D., Atmapoojya, P., Colah, R., & Lodha, P. (2019). Sickle Cell Disease and Pregnancy. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 11(1), e2019040. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2019.040>
- Jalambadani, Z., Borji, A., & Delkhosh, M. (2018). The Effect of Education Based on the Theory of Planned Behavior on Iron Supplementation among Pregnant Women. *Korean journal of family medicine*, 39(6), 370–374. <https://doi.org/10.4082/kjfm.17.0141>
- James A. H. (2021). Iron Deficiency Anemia in Pregnancy. *Obstetrics and gynecology*, 138(4), 663–674.
- Kominiarek, M. A., & Rajan, P. (2016). Nutrition Recommendations in Pregnancy and Lactation. *The Medical clinics of North America*, 100(6), 1199–1215. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2016.06.004>
- Krafft, A., Bencaiova, G., & Breyman, C. (2009). Selective use of recombinant human erythropoietin in pregnant patients with severe anemia or nonresponsive to iron sucrose alone. *Fetal diagnosis and therapy*, 25(2), 239–245. <https://doi.org/10.1159/000223441>
- Kroner, B. L., Hankins, J. S., Pugh, N., Kutlar, A., King, A. A., Shah, N. R., Kanter, J., Glassberg, J., Treadwell, M., Gordeuk, V. R., & Sickle Cell Disease Implementation Consortium (2022). Pregnancy outcomes with hydroxyurea use in women with sickle cell disease. *American journal of hematology*, 97(5), 603–612. <https://doi.org/10.1002/ajh.26495>
- Lanzkron, S., Strouse, J. J., Wilson, R., Beach, M. C., Haywood, C., Park, H., Witkop, C., Bass, E. B., & Segal, J. B. (2008). Systematic review: Hydroxyurea for the treatment of adults with sickle cell disease. *Annals of internal medicine*, 148(12), 939–955. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-148-12-200806170-00221>

- Lee, A. I., & Okam, M. M. (2011). Anemia in pregnancy. *Hematology/oncology clinics of North America*, 25(2), 241–vii. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2011.02.001>
- Liyew, A. M., Tesema, G. A., Alamneh, T. S., Worku, M. G., Teshale, A. B., Alem, A. Z., Tessema, Z. T., & Yeshaw, Y. (2021). Prevalence and determinants of anemia among pregnant women in East Africa; A multi-level analysis of recent Demographic and Health Surveys. *PloS one*, 16(4), e0250560. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0250560>
- Lowensohn, R. I., Stadler, D. D., & Naze, C. (2016). Current Concepts of Maternal Nutrition. *Obstetrical & gynecological survey*, 71(7), 413–426. doi:10.1097/OGX.0000000000000329
- Lowensohn, R. I., Stadler, D. D., & Naze, C. (2016). Current Concepts of Maternal Nutrition. *Obstetrical & gynecological survey*, 71(7), 413–426. <https://doi.org/10.1097/OGX.0000000000000329>
- Lowensohn, R. I., Stadler, D. D., & Naze, C. (2016). Current Concepts of Maternal Nutrition. *Obstetrical & gynecological survey*, 71(7), 413–426. doi:10.1097/OGX.0000000000000329
- Mackie, B. R., Mitchell, M., & Marshall, P. A. 2018. The impact of interventions that promote family involvement in care on adult acute-care wards: An integrative review. *Collegian*, 25(1), 131–140. <https://doi.org/10.1016/j.colegn.2017.01.006>
- Malinowski, A. K., Shehata, N., D'Souza, R., Kuo, K. H., Ward, R., Shah, P. S., & Murphy, K. (2015). Prophylactic transfusion for pregnant women with sickle cell disease: a systematic review and meta-analysis. *Blood*, 126(21), 2424–2437. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-06-649319>
- Mangla, A., Ehsan, M., Agarwal, N., & Maruvada, S. (2022). Sickle Cell Anemia. In *StatPearls*. StatPearls Publishing.
- Maroto, A., Martinez-Diago, C., Tio, G., Sagues, M., Borrell, A., Bonmati, A., Alvarez, E. (2020). Autoimmune hemolytic anemia in pregnancy: a challenge for maternal and fetal follow-up. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 1–3. doi:10.1080/14767058.2020.1732344
- Marshall, W., Banger, T.S. (2011) Κλινική χημεία Ιατρικές εκδόσεις Π. X. Πασχαλίδης

- McGann, P. T., & Ware, R. E. (2015). Hydroxyurea therapy for sickle cell anemia. *Expert opinion on drug safety*, 14(11), 1749–1758. <https://doi.org/10.1517/14740338.2015.1088827>
- Miano, M., & Dufour, C. (2015). The diagnosis and treatment of aplastic anemia: a review. *International journal of hematology*, 101(6), 527–535. <https://doi.org/10.1007/s12185-015-1787-z>
- Milman N. (2012). Oral iron prophylaxis in pregnancy: not too little and not too much!. *Journal of pregnancy*, 2012, 514345. <https://doi.org/10.1155/2012/514345>
- Mitchell, H., Lucas, C., Charlton, K., & McMahon, A. (2018). Models of nutrition-focused continuing education programs for nurses: a systematic review of the evidence. *Australian journal of primary health*, 24(2), 101–108. <https://doi.org/10.1071/PY17088>
- Moreno, Chulilla, J.A, Romero, Colás, M.S, Gutiérrez, Martín, M. (2009). Classification of anemia for gastroenterologists. *World Journal of Gastroenterology : WJG*. 15(37), 4627-4637.
- Mousa, A., Naqash, A., & Lim, S. (2019). Macronutrient and Micronutrient Intake during Pregnancy: An Overview of Recent Evidence. *Nutrients*, 11(2), 443. doi:10.3390/nu11020443
- Moussa, H. N., Hosseini Nasab, S., Haidar, Z. A., Blackwell, S. C., & Sibai, B. M. (2016). Folic acid supplementation: what is new? Fetal, obstetric, long-term benefits and risks. *Future science OA*, 2(2), FSO116. <https://doi.org/10.4155/fsoa-2015-0015>
- Munyogwa, M. J., Gibore, N. S., Ngowi, A. F., & Mwampagatwa, I. H. (2021). Effect of nutritional education intervention to reduce anaemia during pregnancy in Dodoma City, Tanzania: protocol for a cluster randomized controlled trial. *Biology methods & protocols*, 6(1), bpab012. <https://doi.org/10.1093/biomethods/bpab012>
- Nagao, T., Hirokawa, M. (2017). Diagnosis and treatment of macrocytic anemias in adults. *Journal of General and Family Medicine*. 18(5):200-204.
- Nassar, A. H., Usta, I. M., Rechdan, J. B., Koussa, S., Inati, A., & Taher, A. T. (2006). Pregnancy in patients with beta-thalassemia intermedia: outcome

- of mothers and newborns. *American journal of hematology*, 81(7), 499–502.  
<https://doi.org/10.1002/ajh.20654>
- Nienhuis, A. W., & Nathan, D. G. (2012). Pathophysiology and Clinical Manifestations of the  $\beta$ -Thalasseмии. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 2(12), a011726. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a011726>
  - Noronha, J. A., Bhaduri, A., Bhat, H. V., & Kamath, A. (2013). Interventional study to strengthen the health promoting behaviours of pregnant women to prevent anaemia in southern India. *Midwifery*, 29(7), e35–e41. <https://doi.org/10.1016/j.midw.2012.07.014>
  - Noronha, J. A., Khasawneh, E. A., Seshan, V., Ramasubramaniam, S., & Raman, S. (2012). Anemia in Pregnancy—Consequences and Challenges: A Review of Literature. In *Journal of South Asian Federation of Obstetrics and Gynaecology* 4(1); 64–70. <https://doi.org/10.5005/jp-journals-10006-1177>
  - Nourollahpour Shiadeh, M., Cassinerio, E., Modarres, M., Zareiyan, A., Hamzehgardeshi, Z., & Behboodi Moghadam, Z. (2020). Reproductive health issues in female patients with beta-thalassaemia major: a narrative literature review. *Journal of obstetrics and gynaecology : the journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*, 40(7), 902–911. <https://doi.org/10.1080/01443615.2019.1692802>
  - Oakley, L. L., Awogbade, M., Brien, S., Briley, A., Chorozoglou, M., Drasar, E., Johns, J., Rhodes, E., Robinson, V., Seed, P., Sharif, J., Singh, C., Telfer, P., Thompson, H., Watt-Coote, I., Howard, J., & Oteng-Ntim, E. (2020). Serial prophylactic exchange blood transfusion in pregnant women with sickle cell disease (TAPS-2): study protocol for a randomised controlled feasibility trial. In *Trials* (Vol. 21, Issue 1). Springer Science and Business Media LLC. <https://doi.org/10.1186/s13063-020-4212-8>
  - Oh, R.C, Brown, D.L. (2003). B12 deficiency *American Family Physician* 2003; 67(5):979-987.
  - Origa, R., & Comitini, F. (2019). Pregnancy in Thalassaemia. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases*, 11(1), e2019019. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2019.019>
  - Origa, R., Piga, A., Quarta, G., Forni, G. L., Longo, F., Melpignano, A., & Galanello, R. (2010). Pregnancy and beta-thalassaemia: an Italian multicenter

experience. *Haematologica*, 95(3), 376–381.

<https://doi.org/10.3324/haematol.2009.012393>

- Oteng-Ntim, E., Pavord, S., Howard, R., Robinson, S., Oakley, L., Mackillop, L., Pancham, S., & Howard, J. (2021). Management of sickle cell disease in pregnancy. A British Society for Haematology Guideline. In *British Journal of Haematology* (Vol. 194, Issue 6, pp. 980–995). Wiley. <https://doi.org/10.1111/bjh.17671>
- Othman, S., Steen, M., Fleet, J. A., & Jayasekara, R. (2020). Healthy eating in pregnancy, education for midwives: A pre-post intervention study. *European journal of midwifery*, 4, 20. <https://doi.org/10.18332/ejm/120004>
- Peña-Rosas, J.P., De-Regil, L.M, Dowswell, T., Viteri, F.E. (2012). Daily oral iron supplementation during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev*. 12,12, CD004736.
- Peslak, S. A., Olson, T., & Babushok, D. V. (2017). Diagnosis and Treatment of Aplastic Anemia. *Current treatment options in oncology*, 18(12), 70. <https://doi.org/10.1007/s11864-017-0511-z>
- Petrakos, G., Andriopoulos, P., & Tsironi, M. (2016). Pregnancy in women with thalassemia: challenges and solutions. *International journal of women's health*, 8, 441–451. <https://doi.org/10.2147/IJWH.S89308>
- Porter, J., Viprakasit, V. (2014). Iron overload and chelation. In: Cappellini MD, Cohen A, Porter J, et al., editors. *Guidelines for the Management of Transfusion Dependent Thalassaemia (TDT)* [Internet]. 3rd edition. Nicosia (CY): Thalassaemia International Federation; 2014. Κεφάλαιο 3. Διαθέσιμο: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK269373/>
- Powers, J.M, Buchanan, G.R. (2014). Diagnosis and management of iron deficiency anemia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 28(4),729-45, vi-vii
- Rashid, S., Meier, V., & Patrick, H. (2021). Review of Vitamin B12 deficiency in pregnancy: a diagnosis not to miss as veganism and vegetarianism become more prevalent. *European journal of haematology*, 106(4), 450–455. <https://doi.org/10.1111/ejh.13571>
- Riveros-Perez, E., Hermes, A. C., Barbour, L. A., & Hawkins, J. L. (2018). Aplastic anemia during pregnancy: a review of obstetric and anesthetic

- considerations. *International journal of women's health*, 10, 117–125.  
<https://doi.org/10.2147/IJWH.S149683>
- Roth, C. K., Puttbrese, A., & Ottley, C. (2016). *Thalassemia Syndromes in Pregnancy*. *Nursing for women's health*, 20(4), 415–420.  
<https://doi.org/10.1016/j.nwh.2016.07.008>
  - Seaman, C. D., Yabes, J., Li, J., Moore, C. G., & Ragni, M. V. (2014). *Venous thromboembolism in pregnant women with sickle cell disease: a retrospective database analysis*. *Thrombosis research*, 134(6), 1249–1252.  
<https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.09.037>
  - Shirel, T., Hubler, C. P., Shah, R., Mager, A. B., Koch, K. L., Sheth, D., Uhing, M. R., Jones, C. W., & Field, J. J. (2016). *Maternal opioid dose is associated with neonatal abstinence syndrome in children born to women with sickle cell disease*. *American journal of hematology*, 91(4), 416–419.  
<https://doi.org/10.1002/ajh.24307>
  - Siabani, S., Siabani, S., Siabani, H., Moeini Arya, M., Rezaei, F., & Babakhani, M. (2018). *Determinants of Compliance With Iron and Folate Supplementation Among Pregnant Women in West Iran: A Population Based Cross-Sectional Study*. *Journal of family & reproductive health*, 12(4), 197–203.
  - Singer, S. T., Vichinsky, E. P., Gildengorin, G., van Disseldorp, J., Rosen, M., & Cedars, M. I. (2011). *Reproductive capacity in iron overloaded women with thalassemia major*. *Blood*, 118(10), 2878–2881.  
<https://doi.org/10.1182/blood-2011-06-360271>
  - Siu, A.L. (2015). *Screening for iron deficiency anemia and iron supplementation in pregnant women to improve maternal health and birth outcomes: U.S. preventive services task force recommendation statement*. *Ann. Intern. Med.* 163, 529–536.
  - Smith-Wade, S., Kidson-Gerber, G., Shand, A., Grzeskowiak, L., & Henry, A. (2020). *The use of intravenous iron in pregnancy: for whom and when? A survey of Australian and New Zealand obstetricians*. *BMC pregnancy and childbirth*, 20(1), 665. <https://doi.org/10.1186/s12884-020-03363-3>
  - Smith-Whitley K. (2019). *Complications in pregnant women with sickle cell disease*. *Hematology*. American Society of Hematology. Education

Program, 2019(1), 359–366.

<https://doi.org/10.1182/hematology.2019000039>

- Soma-Pillay, P., Nelson-Piercy, C., Tolppanen, H., & Mebazaa, A. (2016). Physiological changes in pregnancy. *Cardiovascular journal of Africa*, 27(2), 89–94. <https://doi.org/10.5830/CVJA-2016-021>
- Srinivasan, K., Thomas, S., Anand, S., Jayachandra, M., Thomas, T., Strand, T. A., Kurpad, A. V., & Duggan, C. P. (2020). Vitamin B-12 Supplementation during Pregnancy and Early Lactation Does Not Affect Neurophysiologic Outcomes in Children Aged 6 Years. *The Journal of nutrition*, 150(7), 1951–1957. <https://doi.org/10.1093/jn/nxaa123>
- Stephen, G., Mgongo, M., Hussein Hashim, T., Katanga, J., Stray-Pedersen, B., & Msuya, S. E. (2018). Anaemia in Pregnancy: Prevalence, Risk Factors, and Adverse Perinatal Outcomes in Northern Tanzania. *Anemia*, 2018, 1846280. <https://doi.org/10.1155/2018/1846280>
- Stephen, G., Mgongo, M., Hussein Hashim, T., Katanga, J., Stray-Pedersen, B., & Msuya, S. E. (2018). Anaemia in Pregnancy: Prevalence, Risk Factors, and Adverse Perinatal Outcomes in Northern Tanzania. *Anemia*, 2018, 1846280. <https://doi.org/10.1155/2018/1846280>
- Taher, A. T., Weatherall, D. J., & Cappellini, M. D. (2018). Thalassaemia. *Lancet* (London, England), 391(10116), 155–167. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)31822-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)31822-6)
- Tandara, L., Salamunic, I. (2012). Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochemia Medica (Zagreb)*. 22(3):311-28.
- Tarekegn, M., Wubshet, M., Atenafu, A., Derso, T., & Woretaw, A. (2019). Antenatal care and mothers' education improved iron-folic acid adherence at Denbiya district health centers, Northwest Ethiopia: using pills count method. *Archives of public health = Archives belges de sante publique*, 77, 30. <https://doi.org/10.1186/s13690-019-0356-y>
- Tefferi, A., Hanson, C.A, Inwards, D.J. (2005). How to interpret and pursue an abnormal complete blood cell count in adults. *Mayo Clinic Proceedings*. 80(7):923-36.



- Tsironi, M., Karagiorga, M., & Aessopos, A. (2010). Iron overload, cardiac and other factors affecting pregnancy in thalassemia major. *Hemoglobin*, 34(3), 240–250. <https://doi.org/10.3109/03630269.2010.485004>
- Turner, J., Parsi, M., & Badireddy, M. (2022). Anemia. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Viprakasit, V., & Ekwattanakit, S. (2018). Clinical Classification, Screening and Diagnosis for Thalassemia. *Hematology/oncology clinics of North America*, 32(2), 193–211. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.11.006>
- Voskaridou, E., Balassopoulou, A., Boutou, E., Komninaka, V., Christoulas, D., Dimopoulou, M., Delaki, E. E., Loukopoulos, D., & Terpos, E. (2014). Pregnancy in beta-thalassemia intermedia: 20-year experience of a Greek thalassemia center. *European journal of haematology*, 93(6), 492–499. <https://doi.org/10.1111/ejh.12387>
- Ware, R. E., de Montalembert, M., Tshilolo, L., & Abboud, M. R. (2017). Sickle cell disease. *Lancet (London, England)*, 390(10091), 311–323. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30193-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30193-9)
- Widyawati, W., Jans, S., Bor, H. H., van Dillen, J., & Lagro-Janssen, A. L. (2015). The Effectiveness of a New Model in Managing Pregnant Women with Iron Deficiency Anemia in Indonesia: A Nonrandomized Controlled Intervention Study. *Birth (Berkeley, Calif.)*, 42(4), 337–345. <https://doi.org/10.1111/birt.12181>
- World Health Organization. Iron deficiency anemia; assessment, prevention and control: a guide to programme managers. WHO/NHD/01.3. 2001. [http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida\\_assessment\\_prevention\\_control.pdf](http://www.who.int/nutrition/publications/en/ida_assessment_prevention_control.pdf). Accessed 29 June 2016.
- Yadav, K., Arjun, M. C., Jacob, O. M., Kant, S., Ahamed, F., & Ramaswamy, G. (2020). Comparison of different doses of daily iron supplementation for anemia prophylaxis in pregnancy: A systematic review. *Journal of family medicine and primary care*, 9(3), 1308–1316. [https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe\\_960\\_19](https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_960_19)
- Young, N.S. (2000). Hematopoietic cell destruction by immune mechanisms in acquired aplastic anemia. *Seminars in Hematology* 37: 3.

- Young, N.S., Calado, T.C., Scheinberg, P. (2006). Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood*, 108: 2509-2519.
- Ποντισίδης, Γ., Μπελλάλη, Θ. 2015. Η Έννοια της Κοινωνικής Υποστήριξης και η Επίδρασή της στη Διαχείριση των Χρόνιων Νόσων. *Ελληνικό Περιοδικό Νοσηλευτικής Επιστήμης*, 8(4): 6-16

### Ελληνική βιβλιογραφία

- Αθανασίου-Μεταξά, Μ., Κουκουργιάννη, Φ., Γομπάκης, Ν. (2003). Υπόχρωμες μικροκυτταρικές αναιμίες. Παιδιατρική Βορείου Ελλάδος, 15: 378 – 387.
- Βακαλοπούλου, Σ. (2005). Μορφολογική και αιτιολογική κατάταξη αναιμιών. ΕΑΕ Επιστημονική Ημερίδα. Διαγνωστική προσέγγιση αναιμιών. Σελ 58-63
- Γιαννακούρης, Ν. (2008). Σημειώσεις για το μάθημα φυσιολογία του Ανθρώπου Αθήνα
- Ζευγαρίδου, Ε., Αθανασίου –Μεταξά, Μ., Κούση, Α., Τσάτρα, Ι., Περιφάνης, Β., Βλαχάκη, Ε., Τσάνταλη, Χ. (2004). Η σπληνεκτομή στη θεραπεία της μείζονος β-Μεσογειακής Αναιμίας. Αναδρομική μελέτη Παιδιατρική Βορείου Ελλάδας, 16, 1-;4
- Ιατράκης, Γ. (2015). Μαιευτικά Προβλήματα και Λύσεις Σύνδεσμος Ελληνικών Ακαδημαϊκών βιβλιοθηκών Εθνικό Μετσόβιο Πολυτεχνείο, Αθήνα.
- Ίδρυμα ελληνικής αιματολογικής εταιρείας, ΑΠΛΑΣΤΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΕΝΗΜΕΡΩΤΙΚΟ ΦΥΛΛΑΔΙΟ ΓΙΑ ΤΟΥΣ ΑΣΘΕΝΕΙΣ Οκτώβριος 2016
- Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, Α., Αλεξανδράτου, Α., Παρασκευούλης, Σ. (2001). ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑ-ΑΙΜΟΔΟΣΙΑ Ι. Αθήνα. Τομέας Υγείας και Πρόνοιας
- Λεωνιδοπούλου, Θ. (2013). Αναιμία της κήσης. Haema, 4(1), 90-99.
- Λινού, Α. (2014). Εθνικός Διατροφικός Οδηγός για γυναίκες, εγκύους και θηλάζουσες. Ινστιτούτο Προληπτικής, Περιβαλλοντικής και Εργασιακής Ιατρικής. <https://www.moh.gov.gr/articles/health/dieythynsh-dhmosias-ygieinhs/metadotika-kai-mh-metadotika-noshmata/c388-egkyklio/5030-egkrish-diatrofikwn-systasewn-gia-geniko-plhthysmo-kai-eidikes-plhthysmia?fdl=12326>
- Λουκόπουλος, Δ. (2015). ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΕΡΥΘΡΟΚΥΤΤΑΡΩΝ. [Κεφάλαιο Συγγράμματος]. Στο Λουκόπουλος, Δ., Μαριάννα, Π. 2015. Μαθήματα αιματολογίας. [ηλεκτρ. βιβλ.] Αθήνα:Σύνδεσμος

Ελληνικών Ακαδημαϊκών Βιβλιοθηκών. κεφ 3. Διαθέσιμο:  
<http://hdl.handle.net/11419/3078>

- Παπαδάκης, Β., Μελέτης, Χ. (2010). Απλαστική αναιμία στην παιδική ηλικία Παθογενετικοί μηχανισμοί και σύγχρονη θεραπεία Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 27(6):897-906.
- Παπαϊωάννου Μ., Γατσά Ε. Σιδηροπενική αναιμία *Haema* 2013; 4(1): 1-12
- Παπουτσέλης, Μ., Δούβαλη, Ε., Κοτσιανίδης Ι. (2013). Μακροκυτταρικές αναιμίες. *Αίμα ΕΑΕ*, 4(1):.13-22.
- Πολίτη, Κ. (2003). Αιμοθεραπεία σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία *ΚΟΙΝΩΝΙΑ & ΥΓΕΙΑ* II 189-200
- Σεϊτανίδης, Β. (2006). Αιμοσιδήρωση - Αποσιδήρωση *Επιστημονικά θέματα* 27-32
- Φουντούκη, Α., Θεοφανίδης, Δ. (2012). Ο εκπαιδευτικός ρόλος του νοσηλευτή. *Το Βήμα του Ασκληπιού*, 11(1): 503-522