



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών
ΜΠΣ Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στη διάγνωση



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Διαταραχές μυελού των οστών – Μεταμόσχευση - Δότες
μυελού των οστών**

POST GRADUATE THESIS

Bone marrow disorders-Transplantation-Bone marrow donors

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ/NAME OF STUDENT

Ειρήνη Παρασκευοπούλου

Eirini Paraskevopoulou

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Anastasios Kriempardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/ΑΙΓΑΛΕΟ 2023



Faculty of Health and Caring Professions
Department of Biomedical Sciences
Postgraduate program:
Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

Bone marrow disorders-Transplantation-Bone marrow doners

EIRINI PARASKEVOPOULOU
21023
eirinirichie@gmail.com

FIRST SUPERVISOR
ANASTASIOS KRIEMPARDIS

SECOND SUPERVISOR
SOTIRIOS FORTIS

THIRD SUPERVISOR
WRITE THE NAME OF THE THIRD SUPERVISOR

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 2/10/23

Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

2^{ος} Εξεταστής Σωτήριος Φόρτης

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Παρασκευοπούλου Ειρήνη του Θεμιστοκλή, με αριθμό μητρώου 21023 φοιτητής/τρια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών Βοϊατρικές μέθοδοι και Τεχνολογία στη Διάγνωση του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της, είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η Δηλούσα

Παρασκευοπούλου Ειρήνη

Ευχαριστίες

Ευχαριστώ θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου, κύριο Κριεμπάρδη Αναστάσιο για το ενδιαφέρον και τις συμβουλές του και την οικογένεια μου για τη στήριξή τους καθ' όλη τη διάρκεια των μεταπτυχιακών μου σπουδών.

Αφιέρωσεις

Αφιερώνω στην οικογένειά μου

Περίληψη

Εισαγωγή: Ιδιαίτερα αυξημένος είναι ο αριθμός των ασθενών που διαγιγνώσκονται παγκοσμίως με βαριάς μορφής ασθένειες όπως είναι η λευχαιμία. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μεταμόσχευση θεωρείται η πλέον κατάλληλη θεραπεία. Εντούτοις οι δωρητές μυελού των οστών παραμένουν σε χαμηλά επίπεδα με αποτέλεσμα ασθενείς να περιμένουν χρόνια για τον συμβατό δότη. Η κατανόηση της λειτουργίας του μυελού των οστών, ο τρόπος μεταμόσχευσης και η μελέτη της δωρεάς θα είναι τα θέματα που θα εξεταστούν διεξοδικά στη συγκεκριμένη εργασία.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η σημασία της εθελοντικής προσφοράς καθώς και η ψυχολογική υποστήριξη και φροντίδα ασθενών πριν και μετά τη μεταμόσχευση.

Μέθοδος: Για την εκπόνηση του μεταπτυχιακού πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση και αναζητήσεις σε Google Scholar, MitoS, Open Access, Pubmed.

Αποτελέσματα: Από την αναζήτηση που πραγματοποιήθηκε προκύπτει ελλιπής γνώση και ενημέρωση του κοινού σχετικά με τον εθελοντισμό. Η ανάγκη προσέλκυσης εθελοντών παραμένει μεγάλη, με τη σωστή ενημέρωση του πληθυσμού να διαδραματίζει το καθοριστικό ρόλο για την αύξηση του αριθμού των εθελοντών δοτών.

Συμπεράσματα: Λόγω της ανεπαρκούς γνώσης του κοινού υπάρχει τεράστια έλλειψη δωρητών μυελού των οστών και διαρκώς αυξανόμενη ανάγκη για κατάλληλα ενημερωμένο ιατρικό προσωπικό. Πρέπει να αναληφθούν δράσεις για τη βελτίωση της συνολικής στάσης απέναντι στη δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και μυελού των οστών. Απαιτούνται κοινές πρωτοβουλίες επαγγελματιών στον ιατρικό, κοινωνικό και εκπαιδευτικό τομέα, σε συνδυασμό με μια σύγχρονη αντίληψη για τη χάραξη πολιτικής, προκειμένου να επιτευχθούν αλλαγές και να αυξηθούν τα ποσοστά δωρεάς οργάνων.

Λέξεις κλειδιά: μυελός των οστών, μεταμόσχευση, δωρητές, αλλογενής μεταμόσχευση, εθελοντισμός.

Abstract

Introduction: The number of patients diagnosed worldwide with severe diseases such as leukemia is particularly high. In these cases, transplantation is considered the most appropriate treatment. However, bone marrow donors remain low, resulting in patients waiting years for a compatible donor. Understanding the function of the bone marrow, the method of transplantation and the study of the donation will be the topics that will be thoroughly examined in this work.

Aim: The purpose of this study was the importance of volunteering as well as the psychological support and care of patients before and after transplantation.

Method: For the elaboration of the master's thesis, a bibliographic review was carried out and searches such as Google Scholar, MitoS, Open Access, Pubmed.

Results: From the search carried out, there is insufficient knowledge and information of the public about volunteering. The need to recruit volunteers remains high, with proper information to the population playing a key role in increasing the number of volunteer donors.

Conclusions: Due to insufficient public knowledge there is a huge shortage of bone marrow donors and an ever-increasing need for appropriately informed medical staff. Actions must be taken to improve the overall attitude towards the donation of blood, organs, tissues, and bone marrow. Joint initiatives by professionals in the medical, social and educational sectors, combined with a modern approach to policy-making, are needed to bring about change and increase organ donation rates.

Key words: bone marrow, transplantation, donors, allogeneic transplantation, volunteering.

Περιεχόμενα

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας.....	iv
Ευχαριστίες.....	v
Αφιερώσεις.....	vi
Περίληψη	vii
Abstract	viii
Πίνακας Εικόνων.....	xi
Συνομογραφίες	xii
Πρόλογος.....	1
Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή.....	4

Η

Η

Θ

Θ

Κ

Κ

Λ

Λ

Μ

Μ

Ν

Ν

Ξ

Ξ

Ο

Ο

Π

Π

Ρ

Ρ

Σ

Σ

Τ

Τ

Κεφάλαιο 2: Μεταμόσχευση μυελού των οστών	8
2.1 Τύποι μεταμόσχευσης.....	8
2.2 Φροντίδα ασθενών πριν και μετά τη μεταμόσχευση	12
Κεφάλαιο 3: Επιπλοκές και ηθικά ζητήματα μεταμόσχευσης	15
3.1 Επιπλοκές μεταμόσχευσης	15
3.2 Ηθικά και νομικά ζητήματα	23
3.3 Κατάθλιψη ασθενών	27
3.4 Ψυχολογική υποστήριξη ασθενών και συγγενών	29
Κεφάλαιο 4: Διαταραχές μυελού των οστών	34
4.1 Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα	34
4.2 Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα.....	35
4.3 Απλαστική αναιμία	36
4.4 Αιμολυτική αναιμία.....	37
4.5 Κληρονομικά σύνδρομα ανεπάρκειας του μυελού των οστών.....	37

4.5.1 Η αναιμία Fanconi	38
4.5.2 Η κλασική συγγενής δυσκεράτωση	39
4.5.3 Το σύνδρομο Shwachman-Diamond	40
4.5.4 Η αναιμία Diamond-Blackfan	40
4.5.5 Η σοβαρή συγγενής ουδετεροπενία	41
4.5.6 Η συγγενής αμεγακαροκυτταρική θρομβοπενία	42
Κεφάλαιο 5: Ενημέρωση και στάση πολιτών σχετικά με τη μεταμόσχευση και τη δωρεά μυελού των οστών	43
5.1 Εθελοντισμός στην Ελλάδα.....	43
5.2 Κέντρα εθελοντισμού	44
5.3 Κριτήρια επιλογής δότη	46
Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα και Μελλοντικές Προσεγγίσεις	49
Αναφορές	53

Πίνακας Εικόνων

Εικόνα 1.1: Μεταμόσχευση μυελού των οστών	4
Εικόνα 1.2: Αυτογενής μεταμόσχευση	9
Εικόνα 1.3: Αλλογενής μεταμόσχευση	10

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
AA	Aplastic anaemia	Απλαστική αναιμία
BMAB	Bone marrow aspiration and biopsy	Αναρρόφηση και βιοψία μυελού των οστών
CML	Chronic myelogenous leukaemia	Χρόνια μυελογενής λευχαιμία
HA	Haemolytic anaemia	Αιμολυτική αναιμία
HSCT	Haematopoietic stem cell transplantation	Μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων
HSCs	Hematopoietic stem cells	Βλαστοκύτταρα
MDS	Myelodysplastic syndromes	Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα
MF	Chronic idiopathic myelofibrosis	Χρόνια ιδιοπαθής μυελοϊνωμάτωση
MPDs	Myeloproliferative diseases	Μυελουπερπλαστικά νοσήματα
PV	Polycythemia Vera	Πολυκυτταραιμία Vera

Πρόλογος

Ο μυελός των οστών είναι ένας μαλακός ιστός ο οποίος υπάρχει στο εσωτερικό των οστών όπως το στέρνο, η πύελος και το μηριαίο ιστό. Διακρίνεται σε κόκκινο μυελό των οστών (μυελοειδής ιστός) και στον κίτρινο μυελό των οστών (λιπώδης ιστός). Ο κόκκινος μυελός περιέχει αιμοποιητικά βλαστοκύτταρα και παράγει όλα τα ερυθρά αιμοσφαίρια, αιμοπετάλια καθώς και το 60-70% των λεμφοκυττάρων. Ο κίτρινος μυελός των οστών περιέχει τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα τα οποία με τη σειρά τους παράγουν λίπος, χόνδρο και οστά λειτουργώντας βοηθητικά στη διατήρηση σωστού περιβάλλοντος των οστών (Lucas, 2021). Ο ρόλος του μυελού των οστών είναι ιδιαίτερα σημαντικός καθώς αντικαθιστά διαρκώς τα κύτταρα τα οποία έχουν πολύ συγκεκριμένο προσδόκιμο ζωής.

Έχει παρατηρηθεί πως ο αριθμός των ασθενών που διαγιγνώσκονται παγκοσμίως με βαριάς μορφής αιματολογικές ασθένειες είναι αισθητά αυξημένος γεγονός που καθιστά τη μεταμόσχευση μυελού των οστών ως την πλέον κατάλληλη θεραπεία. Η χρησιμότητα της μεταμόσχευσης διαπιστώνεται ποικιλοτρόπως καθώς παρέχει τη δυνατότητα να αντικαταστήσει έναν μη λειτουργικό με έναν υγιή μυελό των οστών και να αναγεννήσει ένα καινούργιο ανοσοποιητικό σύστημα.

Οι κύριοι τύποι μεταμόσχευσης διακρίνονται σε αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστοκυττάρων (HSCT), στην οποία λαμβάνονται βλαστοκύτταρα από τον ίδιο τον ασθενή προς αναπλήρωση του μυελού των οστών και περιλαμβάνει τέσσερα στάδια: τη λήψη φαρμάκων για αύξηση βλαστικών κυττάρων στο αίμα, την αφαίρεση βλαστικών κυττάρων, τη χορήγηση θεραπευτικής αγωγής και την έγχυση βλαστικών κυττάρων και στην αλλογενή μεταμόσχευση όπου τα βλαστοκύτταρα, (HSCs) δίνονται από έναν συμβατό δότη με επικρατέστερους τον αδελφό ή την αδελφή του ασθενούς (Simpson & Dazzi, 2019). Αξιοσημείωτη είναι και η συλλογή-συντήρηση ομφαλοπλακουντιακού αίματος που αποτελεί μια εναλλακτική θεραπευτική μέθοδο στη μεταμόσχευση μυελού των οστών. Το ομφαλοπλακουντιακό αίμα ενός εμβρύου περιέχει μεγάλη συγκέντρωση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ικανά να υποκαθιστούν τη λειτουργία μυελού των οστών σε έναν λήπτη.

Η πραγματοποίηση της μεταμόσχευσης αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία που απαιτεί εξειδικευμένα κέντρα με κατάλληλα εκπαιδευμένο ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό. Πρόκειται για διαδικασία που διαρκεί πολλούς μήνες και μόνο μετά από αρκετά

χρόνια μπορούμε να μιλήσουμε για οριστική ίαση. Αν και η πρόοδος της ιατρικής τεχνολογίας έχει ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση μιας σοβαρής επιπλοκής με ιδιαίτερα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, πράγμα που επιβεβαιώνει για άλλη μια φορά τη σπουδαιότητα της μεταμόσχευσης τόσο σε καρκινικές όσο και σε μη καρκινικές ασθένειες (Whedon & Ferrell, 2006), εντούτοις σοβαρές και ορισμένες φορές θανατηφόρες καταστάσεις είναι πιθανό να συμβούν. Απόρριψη του μοσχεύματος, αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή και ευκαιριακές λοιμώξεις είναι μερικά από τα προβλήματα που μπορεί να προκύψουν. Ωστόσο η έγκαιρη διάγνωση τέτοιων επιπλοκών και χορήγηση κατάλληλης θεραπείας μπορούν να αποτρέψουν καταστάσεις όπως αυτές. Η αναρρόφηση και η βιοψία μυελού των οστών (BMAB) αποτελεί πολύτιμη διαγνωστική αξία ως μια ασφαλής διαδικασία καθοδηγούμενη από την αξονική απεικόνιση (Tomasian, Long, & Jennings, 2021).

Αν και η διαδικασία πραγματοποιείται εδώ και >30 χρόνια, η Ελλάδα αποτελεί χώρα με τη χαμηλότερη συχνότητα δοτών. Φαινόμενο που επιδεινώθηκε μετά την οικονομική κρίση του 2008 (Moris, Zavos, Menoydakou, Karampinis, & Boletis, 2016). Η εθελοντική δωρεά μυελού των οστών είναι ακριβώς εκείνη η προσφορά που πραγματικά χαρίζει ζωή. Έτσι λοιπόν και η ανάγκη προσέλκυσης εθελοντών παραμένει μεγάλη. Η σωστή ενημέρωση πληθυσμού διαδραματίζει το καθοριστικό ρόλο για την αύξηση του αριθμού των εθελοντών. Προκειμένου η μεταμόσχευση να είναι επιτυχής είναι απαραίτητο να αναζητηθεί ο κατάλληλος δότης, να γίνει ευρέως γνωστό ποιοι μπορούν να γίνουν δότες, τι συμβαίνει εάν ένας εθελοντής βρεθεί τελικά συμβατός με έναν ασθενή και ο τρόπος λήψης του μοσχεύματος (Bosi & Bartolozzi, 2010).

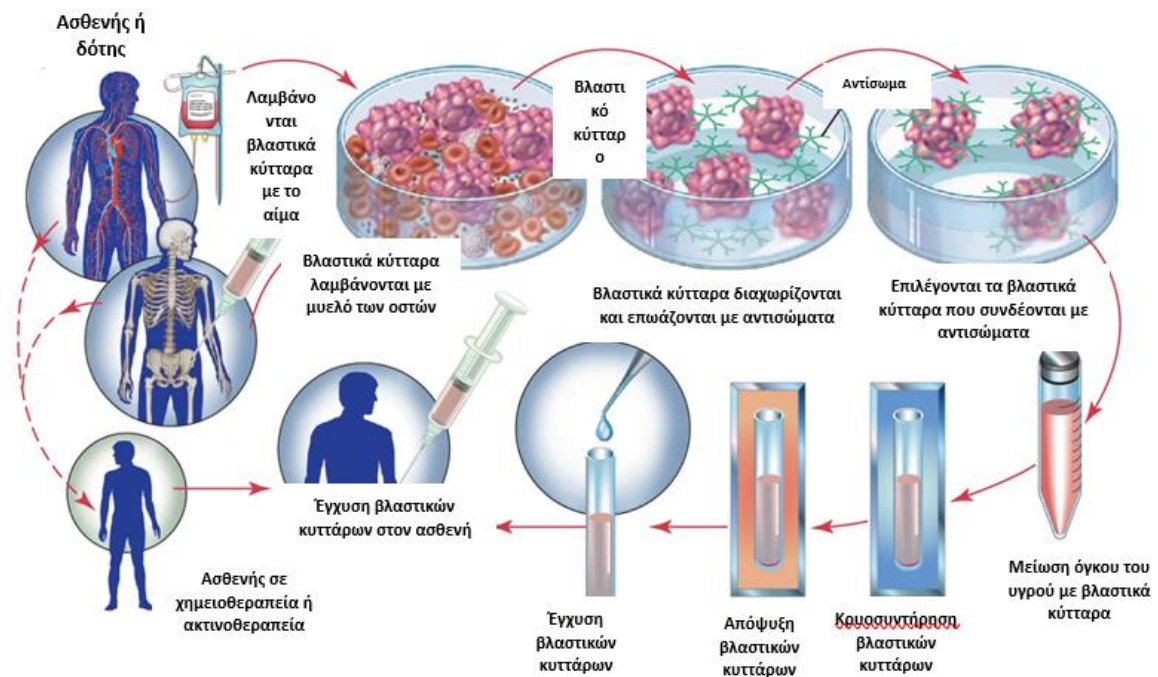
Βασικό είναι να αξιολογηθεί η ποιότητα ζωής των ασθενών που υποβλήθησαν σε μεταμόσχευση, οι ανάγκες που προκύπτουν για την αποκατάστασή τους και την πνευματική τους ευεξία (Whedon & Ferrell, 2006). Προκύπτει λοιπόν η ανάγκη για εξειδικευμένη φροντίδα από γιατρούς, νοσηλευτικό προσωπικό και φροντιστές των ασθενών για υποστήριξη και ανακούφιση τους. Υψίστης σημασίας αποτελεί η εκπαίδευση συγγενικών προσώπων για τη φροντίδα ατόμων πριν και μετά τη θεραπεία προς τη διευκόλυνση τους για τη διαχείριση σωματικών, συναισθηματικών και ψυχολογικών συμπτωμάτων που προκύπτουν μελλοντικά. Το οικογενειακό περιβάλλον ενός ασθενή επηρεάζεται άμεσα καθώς έρχεται αντιμέτωπο με μια σειρά κρίσιμων αποφάσεων και ανασφάλειας (de Oliveira-Cardoso, dos Santos, Mastropietro, & Voltarelli, 2010).

Η παρούσα βιβλιογραφική εργασία επικεντρώνεται σε όλα τα παραπάνω θέματα με σκοπό την ευαισθητοποίηση ολοένα και περισσότερων ανθρώπων για την ανάγκη της δωρεάς μυελού των οστών.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1.1 Ορισμός μεταμόσχευσης μυελού των οστών

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών αποτελεί μια διαδικασία κατά την οποία ο ασθενής λαμβάνει υγιή βλαστικά κύτταρα, κύτταρα που σχηματίζουν αίμα, για να αντικαταστήσει τα δικά του βλαστικά κύτταρα που έχουν καταστραφεί από θεραπεία με ακτινοβολία ή υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας. Τα υγιή βλαστικά κύτταρα μπορεί να προέρχονται από τον μυελό των οστών του ασθενούς ή από συγγενή ή μη συγγενή δότη. Η μεταμόσχευση μυελού των οστών μπορεί να είναι αυτόλογη, χρησιμοποιώντας, δηλαδή τα ίδια τα βλαστικά κύτταρα του ασθενούς που συλλέχθηκαν και αποθηκεύτηκαν πριν από τη θεραπεία, ή αλλογενής, χρησιμοποιώντας, δηλαδή, βλαστικά κύτταρα από συγγενή ή μη συγγενή δότη ή συγγενής, χρησιμοποιώντας βλαστικά κύτταρα που δόθηκαν από πανομοιότυπο δίδυμο (Εικόνα 1.1) (Rubin & Strayer, Rubin's Pathology: Clinopathologic Foundations of Medicine., 2007).



Εικόνα 1.1: Μεταμόσχευση μυελού των οστών: Σε μια αυτόλογη μεταμόσχευση μυελού των οστών, τα αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα συλλέγονται από το αίμα ή το μυελό των οστών ενός ασθενούς πριν ο ασθενής υποβληθεί σε θεραπεία για καρκίνο. Προκειμένου να αφαιρεθούν τα καρκινικά κύτταρα που ενδέχεται να έχουν συλληχθεί μαζί με τα βλαστικά κύτταρα, το δείγμα επωάζεται με αντισώματα που δεσμεύονται μόνο στα βλαστικά κύτταρα. Στη συνέχεια, τα βλαστικά κύτταρα απομονώνονται και αποθηκεύονται για μεταγενέστερη χρήση, όταν επαναχορηγούνται στον ασθενή. (Πηγή: <https://www.britannica.com/science/bone-marrow-transplant>).

1.2 Τύποι μυελού των οστών

Ο μυελός των οστών είναι ο μαλακός, σπογγώδης, ζελατινώδης ιστός που βρίσκεται στους κοίλους χώρους στο εσωτερικό των οστών. Το μέσο βάρος αυτού του ιστού είναι περίπου το 4% του συνολικού βάρους του σώματος, ή 2,6 kg σε έναν ενήλικα που ζυγίζει 65 kg. Οι σειρές αρχέγονων κυττάρων (βλαστικών κυττάρων) στο μυελό των οστών παράγουν νέα κύτταρα του αίματος. Ο μυελός των οστών αποτελεί επίσης σημαντικό τμήμα του λεμφικού συστήματος (Rubin & Strayer, Rubin's Pathology: Clinopathologic Foundations of Medicine., 2007).

Ο μυελός των οστών αποτελείται από βλαστικά κύτταρα, τα οποία είναι αδιαφοροποίητα κύτταρα που υποστηρίζονται από ινώδη ιστό που ονομάζεται στρώμα. Υπάρχουν 2 κύριοι τύποι βλαστικών κυττάρων και, ως εκ τούτου, ο μυελός των οστών αποτελείται από 2 τύπους κυτταρικού ιστού. Ο ένας τύπος βλαστικών κυττάρων εμπλέκεται στην παραγωγή κυττάρων αίματος και ο άλλος στην παραγωγή στρωματικών κυττάρων, τα οποία είναι υπεύθυνα για το υποστηρικτικό στρώμα (Rubin & Strayer, Rubin's Pathology: Clinopathologic Foundations of Medicine., 2007).

Ο μυελός των οστών μπορεί να είναι κόκκινος ή κίτρινος, ανάλογα με το αν αποτελείται κυρίως από αιμοποιητικό ιστό (και επομένως, κόκκινου χρώματος) ή από λιπώδη ιστό (και επομένως, κίτρινου χρώματος). Και οι δύο τύποι μυελού των οστών είναι ιδιαίτερα αγγειακοί, καθώς είναι εμπλουτισμένοι με πολυάριθμα αιμοφόρα αγγεία και τριχοειδή αγγεία.

Ο μυελός των οστών εμφανίζεται για πρώτη φορά στην κλείδα κοντά στο τέλος της εμβρυϊκής ζωής και γίνεται ενεργός περίπου 3 εβδομάδες αργότερα. Ο μυελός των οστών αντικαθιστά το ήπαρ ως το σημαντικότερο αιμοποιητικό όργανο στην 32-36^η εβδομάδα κύησης. Κατά τη γέννηση, όλος ο μυελός των οστών είναι ερυθρός. Με την ηλικία, όλο και μεγαλύτερο μέρος του μετατρέπεται σε κίτρινο τύπο. Σε έναν ενήλικα, περίπου ο μισός μυελός των οστών εξακολουθεί να είναι κόκκινος (Rubin & Strayer, Rubin's Pathology: Clinopathologic Foundations of Medicine., 2007).

Ο κόκκινος μυελός βρίσκεται κυρίως στα επίπεδα οστά, όπως τα οστά του ισχίου, το στέρνο (οστό του στήθους), το κρανίο, τα πλευρά, οι σπόνδυλοι και οι ωμοπλάτες, καθώς και στα μεταφυσιακά και επιφυσιακά άκρα των μακρών οστών, όπως το μηριαίο οστό, η κνήμη και το βραχιόνιο οστό, όπου το οστό είναι κυτταρικό ή σπογγώδες.

Ο κίτρινος μυελός βρίσκεται στο κοίλο εσωτερικό του διαφυσιακού τμήματος ή του άξονα των μακρών οστών. Μέχρι να φτάσει ένα άτομο σε μεγάλη ηλικία, σχεδόν όλος ο κόκκινος μυελός αντικαθίσταται από κίτρινο μυελό. Ωστόσο, ο κίτρινος μυελός μπορεί να επανέλθει σε κόκκινο εάν υπάρχει αυξημένη ζήτηση για ερυθρά αιμοσφαίρια, όπως σε περιπτώσεις απώλειας αίματος.

Ανάλογα με τις ανάγκες, τα βλαστικά κύτταρα διαφοροποιούνται για να γίνουν ένα συγκεκριμένο είδος κυττάρων, λευκά αιμοσφαίρια, ερυθρά αιμοσφαίρια ή αιμοπετάλια. Υπό φυσιολογικές συνθήκες, μόνο τα ώριμα κύτταρα απελευθερώνονται από το μυελό στο αίμα (Rubin & Strayer, Rubin's Pathology: Clinopathologic Foundations of Medicine., 2007).

1.3 Ανατομία

Ο μυελός των οστών διαχωρίζεται σε ένα αγγειακό τμήμα και σε μη αγγειακό τμήμα (Scanlon & Sanders, 2007).

- Αγγειακό τμήμα: περιέχει αιμοφόρα αγγεία που τροφοδοτούν το οστό με θρεπτικά συστατικά και μεταφέρουν τα βλαστικά κύτταρα του αίματος και τα ώριμα κύτταρα του αίματος μακριά από το οστό και στην κυκλοφορία.
- Μη αγγειακό τμήμα: όπου λαμβάνει χώρα η αιμοποίηση (σχηματισμός αιμοσφαιρίων). Η περιοχή αυτή περιέχει ανώριμα αιμοσφαίρια, λιποκύτταρα, λευκά αιμοσφαίρια (μακροφάγα και πλασματοκύτταρα) και λεπτές, διακλαδιζόμενες ίνες δικτυωτού συνδετικού ιστού.

Ενώ όλα τα κύτταρα του αίματος προέρχονται από το μυελό των οστών, ορισμένα λευκά αιμοσφαίρια ωριμάζουν σε άλλα όργανα, όπως ο σπλήνας, οι λεμφαδένες και ο θύμος αδένας.

Ένα μη δεσμευμένο πολυδύναμο βλαστικό κύτταρο υφίσταται πολλαπλασιασμό και διαφοροποίηση με ομαλό τρόπο, παράγοντας ανώριμα δεσμευμένα προγονικά κύτταρα. Τα προγονικά κύτταρα παράγουν τελικά ώριμα δεσμευμένα κύτταρα που απελευθερώνονται στο κυκλοφορούν αίμα.

Η παραγωγή των κυττάρων ελέγχεται από διάφορους ρυθμιστικούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των αυξητικών παραγόντων (Scanlon & Sanders, 2007).

Η διαθεσιμότητα ανασυνδυασμένων αυξητικών παραγόντων έχει τονώσει τις κλινικές δοκιμές των παραγόντων αυτών σε μια ευρεία ποικιλία αιματολογικών ασθενειών.

Ο ερυθρός μυελός αποτελείται από:

- Αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα που παράγουν δύο άλλους τύπους βλαστικών κυττάρων: τα μυελοειδή βλαστικά κύτταρα και τα λεμφοειδή βλαστικά κύτταρα. Τα κύτταρα αυτά αναπτύσσονται σε ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια ή αιμοπετάλια.
- Υποστηρικτικό στρώμα.
- Δικτυωτό (φαγοκύτταρα και αδιαφοροποίητα προγονικά κύτταρα).
- Διάσπαρτα λιποκύτταρα.
- Πλούσια αγγειακή παροχή.

Περιορίζεται κυρίως στα οστά του σκελετικού συστήματος του κρανίου, της λεκάνης, της σπονδυλικής στήλης, των πλευρών, του στέρνου, της ωμοπλάτης και κοντά στο σημείο πρόσφυσης των μακρών οστών των χεριών και των ποδιών.

Ο ερυθρός μυελός όχι μόνο παράγει κύτταρα αίματος, αλλά βοηθά επίσης στην απομάκρυνση των παλαιών κυττάρων από την κυκλοφορία, άλλα όργανα, όπως ο σπλήνας και το ήπαρ, φιλτράρουν επίσης τα γερασμένα και κατεστραμμένα κύτταρα αίματος από το αίμα (Scanlon & Sanders, 2007).

Ο κίτρινος μυελός των οστών:

- Έχει όλα τα ίδια συστατικά με τον ερυθρό, εκτός από το ότι τα λιποκύτταρα αποτελούν τη συντριπτική πλειοψηφία (80%, έναντι 40% στον ερυθρό μυελό).
- Φτωχή αγγειακή τροφοδοσία.
- Αποτελείται από αιμοποιητικό ιστό που έχει καταστεί ανενεργός.
- Βρίσκεται στα σπογγώδη οστά και στον άξονα των μακρών οστών.

Όταν η παροχή αίματος είναι εξαιρετικά χαμηλή, ο κίτρινος μυελός μπορεί να μετατραπεί σε ερυθρό μυελό προκειμένου να παραχθούν περισσότερα αιμοσφαίρια (Scanlon & Sanders, 2007).

1.4 Ιστορική αναδρομή

Η πρώτη μετάγγιση μυελού των οστών πραγματοποιήθηκε το 1939 σε ασθενή που έπασχε από απλαστική αναιμία, ενώ η πρώτη αλλογενής HSCT πραγματοποιήθηκε το 1957 από τον E. Donnall Thomas. Σημαντική ώθηση στην μεταμόσχευση του μυελού των οστών παρείχε η ανάπτυξη μεθόδων εντοπισμού του τύπου των ανθρώπινων λευκοκυτταρικών αντιγόνων (HLA) στον άνθρωπο, επιτρέποντας την αντιστοίχιση HLA δοτών και ληπτών τη δεκαετία του 1960 (Krishna & Sambasiva Rao, 2009).

Το 1977 πραγματοποιήθηκαν στο Seattle 100 μεταμοσχεύσεις, με χημειοθεραπεία και ακτινοθεραπεία σε 54 ασθενείς με οξεία μυελοειδή λευχαιμία και σε 46 ασθενείς με οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Αν και μόνο 13 ασθενείς ζούσαν χωρίς νόσο για περίπου 1 έως 4,5 χρόνια μετά την πραγματοποίηση HSCT, το γεγονός αυτό οδήγησε τον Thomas να εφαρμόσει την αλλογενή HSCT νωρίτερα στην πορεία της οξείας λευχαιμίας. Έτσι, το 1979 αναφέρθηκε ποσοστό ίασης 50% σε ασθενείς με AML που μεταμοσχεύθηκαν σε πρώτη ύφεση (Krishna & Sambasiva Rao, 2009).

Η πρώτη μεταμόσχευση που έγινε από HLA συμβατό μη συγγενή δότη αύξησε σημαντικά τις πιθανότητες εύρεσης συμβατότητας, καθώς οι πιθανότητες αυτές αυξήθηκαν από 25% σε 75% για τους καυκάσιους ασθενείς (Gragert, et al., 2014).

Έπειτα, το 1972 ακολούθησε η ίδρυση του Διεθνούς Μητρώου Μεταμόσχευσης Μυελού των Οστών (IBMTR) και το 1974 η ίδρυση της Ευρωπαϊκής Ομάδας Μεταμόσχευσης Αίματος και Μυελού (EBMT). Το 1986 πραγματοποιήθηκε η ίδρυση του Εθνικού Προγράμματος Δοτών Μυελού των Οστών (National Marrow Donor Program - NMDP) και το 1988 του οργανισμού Bone Marrow Donors Worldwide (BMDW), όπου ο αριθμός των εγγεγραμμένων είναι πάνω από 23 εκατομμύρια (Gragert, et al., 2014).

Κεφάλαιο 2: Μεταμόσχευση μυελού των οστών

2.1 Τύποι μεταμόσχευσης

Σύμφωνα με την Ελληνική Αιματολογική Εταιρεία οι μεταμοσχεύσεις ταξινομούνται με δύο τρόπους (Ελληνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων, 2022):

1. Μεταμοσχεύσεις σύμφωνα με την πηγή προέλευσης του μοσχεύματος.
2. Μεταμοσχεύσεις σύμφωνα με την σχέση δότη-λήπτη.

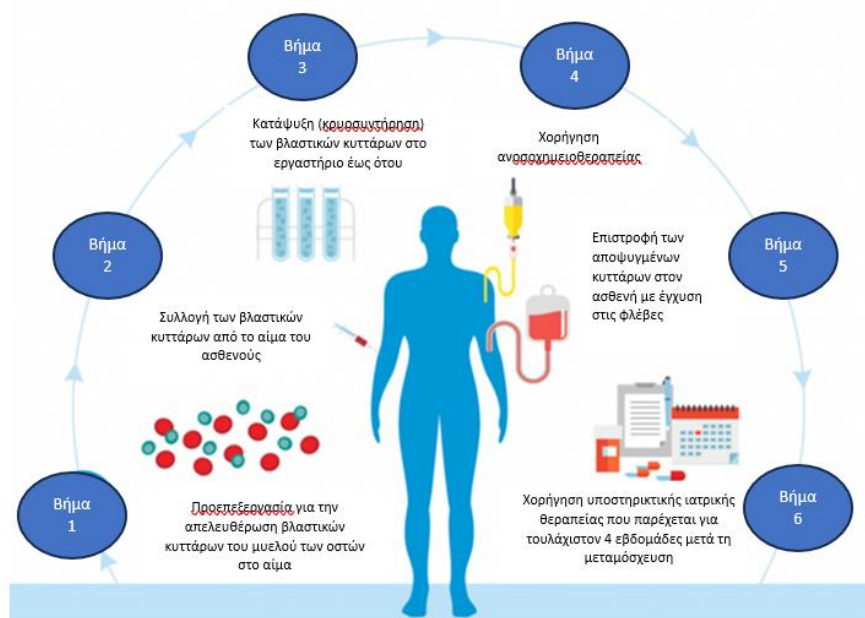
1. Μεταμοσχεύσεις σύμφωνα με πηγή προέλευσης του μοσχεύματος.

Οι μεταμοσχεύσεις σύμφωνα με την πηγή προέλευσης του μοσχεύματος διακρίνονται σε:

- Μυελική ή μυελού των οστών (όταν το μόσχευμα λαμβάνεται απευθείας από τον μυελό των οστών),
- Αιματική ή περιφερική (όταν τα αρχέγονα κύτταρα συλλέγονται από το αίμα) και
- Ομφαλοπλακουντιακή (όταν το μόσχευμα προέρχεται από το αίμα του ομφάλιου λώρου και του πλακούντα).

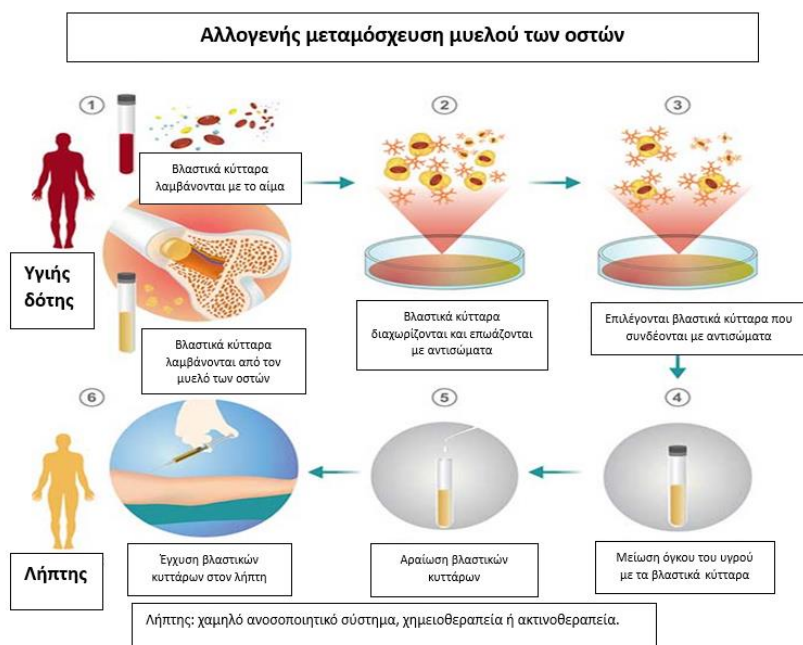
2. Μεταμοσχεύσεις σύμφωνα με την σχέση δότη-λήπτη διακρίνονται περαιτέρω σε αυτόλογη (όταν ο δότης και ο λήπτης είναι το ίδιο πρόσωπο) και σε αλλογενή (το μόσχευμα λαμβάνεται από άλλον υγιή άνθρωπο).

Η αυτόλογη μεταμόσχευση (Εικόνα 1.2) εφαρμόζεται σε περιπτώσεις όπου ο μυελός δεν πάσχει ή η νόσος βρίσκεται σε πλήρη ύφεση, αλλά και σε μερικές περιπτώσεις όταν ο ασθενής έχει μικρό φορτίο νόσου.



Εικόνα 1.2: Αυτόγενής μεταμόσχευση: περιλαμβάνει μια σειρά από βήματα, όπως: την προεπεξεργασία για την απελευθέρωση βλαστικών κυττάρων του μυελού των οστών στο αίμα, τη συλλογή ή "συγκομιδή" των AHSCs από το αίμα του ασθενούς, την κατάψυξη (κρυοσυντήρηση) των AHSCs στο εργαστήριο έως ότου απαιτηθούν, την χορήγηση ανοσοχημειοθεραπείας, την επιστροφή των αποψυγμένων AHSCs στον ασθενή με έγχυση στις φλέβες και την υποστηρικτική ιατρική θεραπεία που παρέχεται κατά την άμεση περίοδο μετά τη μεταμόσχευση, όταν υπάρχει υψηλός κίνδυνος λοίμωξης και αιμορραγικών διαταραχών λόγω της έντονης ανοσοκαταστολής. (Πηγή: <https://www.msaustralia.org.au/ahsct/autologous-haematopoietic-stem-cell-transplant/>)

Στην αλλογενή μεταμόσχευση, το μόσχευμα λαμβάνεται από άλλον υγιή άνθρωπο και απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ύπαρξη ικανοποιητικού βαθμού ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη (Εικόνα 1.3). Η ιστοσυμβατότητα εξαρτάται κατά κύριο λόγο από τα μείζονα αντιγόνα ιστοσυμβατότητας ή αντιγόνα HLA, τα οποία καθορίζονται γενετικά και παρουσιάζουν μεγάλο πολυμορφισμό μεταξύ των διαφόρων ατόμων. Το σύστημα αυτό βρίσκεται στο χρωμόσωμα 6 και αποτελείται από ένα σύμπλοκο πολυμορφικών γονιδίων. Διακρίνονται σε HLA- τάξης I και II. Τα HLA-τάξης I διακρίνονται περαιτέρω σε HLA-A, HLA-B και HLA-C. Η βασική λειτουργία των HLA-τάξης I είναι η παρουσίαση αντιγονικών πεπτιδίων στα CD4-T-λεμφοκύτταρα. Τα κυριότερα από αυτά τα αντιγόνα είναι τα HLA-A, HLA-B, HLA-C και HLA-DR (Ελληνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων, 2022).



Εικόνα 1.3: Αλλογενής μεταμόσχευση: Κατά τη διάρκεια μιας αλλογενούς μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων, ο ασθενής λαμβάνει βλαστικά κύτταρα από έναν δότη. Ο μυελός των οστών του ασθενούς αποθηκεύεται πριν από την έναρξη της χημειοθεραπείας και στη συνέχεια εγχέεται στον ασθενή μετά τη χημειοθεραπεία για την αποκατάσταση του μυελού των οστών (Πηγή: <https://www.moffitt.org/treatments/blood-bone-marrow-transplant/diagnosis-and-treatment/allogeneic-stem-cell-transplant/>)

Ο τύπος της μεταμόσχευσης που είναι κατάλληλη για έναν ασθενή, αυτόλογης ή αλλογενούς, βασίζεται σε κριτήρια όπως ο τύπος της κακοήθειας, η ηλικία του λήπτη, αν υπάρχει διαθέσιμος κατάλληλος δότης, το στάδιο της νόσου, την κατάσταση υγείας του

ασθενή και την ικανότητα να επιλεγθεί αυτομόσχευμα το οποίο δεν θα περιέχει καρκινικά κύτταρα (Duarte, και συν., 2019).

Η αυτόλογη μεταμόσχευση είναι άμεσα διαθέσιμη και δεν χρειάζεται να εντοπιστεί ένας δότης που ταιριάζει με το HLA. Επιπλέον, σε αυτό τον τύπο μεταμόσχευσης ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών είναι μειωμένος, ενώ δεν απαιτείται η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας για να αποφευχθεί η απόρριψη του μοσχεύματος. Επιπλέον, το ποσοστό να απορριφθεί το μόσχευμα είναι ελάχιστο, ενώ η σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνησιμότητα είναι χαμηλότερη από 5% στις περισσότερες μελέτες (Duarte, et al., 2019).

Παρόλα αυτά, οι αυτόλογες μεταμοσχεύσεις έχουν και αρκετά μειονεκτήματα. Το αυτομόσχευμα μπορεί να μολυνθεί με κλωνογονικά κύτταρα όγκου που μπορούν να συμβάλουν στην υποτροπή της νόσου. Ακόμη, θα πρέπει να σημειωθεί το γεγονός ότι η αυτόλογη μεταμόσχευση βασίζεται στην επίδραση της υψηλής δόσης κυτταρομειωτικής θεραπείας, κι επομένως δεν διαθέτει το ανοσοποιητικό αποτέλεσμα μοσχεύματος έναντι κακοήθειας που προκύπτει μετά από αλλογενή μεταμόσχευση. Στα περισσότερα περιστατικά καρκίνου παρατηρείται αυξημένη πιθανότητα υποτροπής μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση παρά μετά από αλλογενή, αν και θα πρέπει να αναφερθεί ότι η διαφορά αυτή πολλές φορές αντισταθμίζεται από χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας που σχετίζεται με τη θεραπεία (Duarte, et al., 2019).

Αντίθετα, η αλλογενής μεταμόσχευση έχει το πλεονέκτημα ότι το μόσχευμα είναι απαλλαγμένο από μολυσματικά κύτταρα όγκου, επομένως υπάρχει μικρότερος κίνδυνος για υποτροπή της νόσου μετά από αλλογενείς μεταμοσχεύσεις (Bougar, et al., 2022).

Μειονεκτήματα έχουν, όμως, και οι αλλογενείς μεταμοσχεύσεις, οι οποίες μπορεί να σχετίζονται με έναν αριθμό δυνητικά θανατηφόρων επιπλοκών, όπως η αποτυχία του μοσχεύματος και η νόσος μοσχεύματος έναντι ξενιστή. Η σχετιζόμενη με τη θεραπεία θνησιμότητα είναι σημαντικά υψηλότερη από ό,τι με την αυτόλογη μεταμόσχευση και αυξάνεται με αταίριαστα ή μη σχετιζόμενα αλλογενή μοσχεύματα (Duarte, et al., 2019).

Τέλος, τα αλλογενή μοσχεύματα έχουν χρησιμοποιηθεί κυρίως στη θεραπεία λευχαιμιών και μυελοδυσπλαστικών συνδρόμων, ενώ τα αυτόλογα μοσχεύματα χρησιμοποιούνται συχνότερα στη θεραπεία συμπαγών όγκων, λεμφωμάτων και μυελώματος (Bougar, et al., 2022).

2.2 Φροντίδα ασθενών πριν και μετά τη μεταμόσχευση

Παρά την πρόοδο που σημειώθηκε, η μεταμόσχευση αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία, με υψηλό κίνδυνο νοσηρότητας και θνησιμότητας, καθώς η κατάσταση της υγείας των ασθενών είναι εύθραυστη, απαιτώντας την παροχή ειδικής φροντίδας, η οποία περιλαμβάνει διατροφικούς περιορισμούς, τη φροντίδα της προσωπικής και περιβαλλοντικής υγιεινής, την κοινωνική απομόνωση και την μείωση του κινδύνου δυνητικά θανατηφόρων επιπλοκών, όπως λοίμωξη, αναπνευστική ανεπάρκεια, μεταβολικές διαταραχές και νόσο του μοσχεύματος έναντι του ξενιστή (GVHD) (Young, Mansfield, & Mandoza, 2017).

Πριν από την μεταμόσχευση ο ασθενής θα υποβληθεί σε ορισμένες ιατρικές εξετάσεις ρουτίνας. Η προετοιμασία του ασθενούς περιλαμβάνει τον προμεταμοσχευτικό έλεγχο με της εξής εξετάσεις (Kenyon & Babic, 2018):

- Αιματολογικός έλεγχος.
- Βιοχημικός έλεγχος.
- Μικροβιολογικός έλεγχος.
- Καρδιολογικός έλεγχος.
- Ακτινολογικός έλεγχος.
- Οδοντιατρικός έλεγχος.
- Αναπνευστικός έλεγχος.
- Βιοψία μυελού των οστών.
- Τοποθέτηση κεντρικού φλεβικού καθετήρα Hickman, διπλού αυλού.
- Ακτινοσκόπηση για την επιβεβαίωση της σωστής θέσης του καθετήρα.
- Χορήγηση 5.000 IU ηπαρίνης από κάθε αυλό σε 24ωρη έγχυση.
- Προφυλακτική αντιβίωση εναλλάξ από κάθε αυλό.
- Εφαρμογή άσηπτης τεχνικής στο σημείο εξόδου του καθετήρα και έλεγχο για σημεία φλεγμονής και αιμορραγίας.

Πιο αναλυτικά, πριν από την μεταμόσχευση ο ασθενής θα υποβληθεί σε καρδιακό υπερηχογράφημα για να αξιολογηθεί η καρδιακή λειτουργία, καθώς ορισμένα χημειοθεραπευτικά φάρμακα μπορεί να την επιβαρύνουν (Kenyon & Babic, 2018).

Επιπλέον, θα εξεταστεί ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR), έτσι ώστε να αξιολογηθεί η νεφρική λειτουργία, ενώ οι δοκιμασίες πνευμονικής λειτουργίας (PFT,

RFT)/διαχυτική πνευμονική χωρητικότητα(DLCO) αξιολογούν την λειτουργία των πνευμόνων.

Ανάλογα με τον τύπο της νόσου, ο ασθενής μπορεί να υποβληθεί σε οσφυονωτιαία παρακέντηση, όπου μια βελόνα εισάγεται προσεκτικά μεταξύ των οστών της σπονδυλικής στήλης στο υγρό που κυκλοφορεί γύρω από τον νωτιαίο μυελό και τον εγκέφαλο.

Ακολουθεί ακτινογραφία θώρακα για να ελεγχθεί για ανωμαλίες στους πνεύμονες και τομογραφία εκπομπής (PET), με σκοπό τον εντοπισμό ενεργής νόσου ή λοίμωξης (Kenyon & Babic, 2018).

Πριν από τη μεταμόσχευση, οι ασθενείς υποβάλλονται σε εντατική χημειοθεραπεία για τη θανάτωση των καρκινικών κυττάρων και στη συνέχεια μεταμοσχεύονται με τα υγιή αιμοποιητικά βλαστικά κύτταρα (Hatzimichael & Tuthill, 2010). Οι ασθενείς στη συνέχεια παραμένουν σε στο νοσοκομείο σε ένα απομονωμένο δωμάτιο για περίπου τέσσερις εβδομάδες, με σκοπό την μείωση του κινδύνου λοιμώξεων (Leca, 2008). Παρά τις προόδους στις αντιμικροβιακές θεραπείες και τη γνώση του ανοσολογικού συστήματος, η μικροβιακή λοίμωξη ευθύνεται για το θάνατο σε ποσοστό περίπου 20% των αλλογενών μεταμοσχεύσεων (Tombyn, et al., 2009).

Ακόμη, θα πρέπει να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος λοίμωξης είναι υψηλότερος κατά τα πρώτα ένα έως δύο έτη μετά τη μεταμόσχευση, αλλά μπορεί να διαρκέσει περισσότερο για ασθενείς με χρόνιες νόσους μοσχεύματος έναντι ξενιστή, όταν ο οργανισμός απορρίπτει το μόσχευμα, απαιτώντας παρατεταμένη ανοσοκατασταλτική θεραπεία (Majhail, et al., 2012).

Η μεταμόσχευση αρχίζει με την χορήγηση, η οποία πραγματοποιείται εντός τεσσάρων ωρών από την στιγμή της λήψης ή της απόψυξης. Ο μυελός εγχέεται με αργό ρυθμό κατά τα πρώτα 15 λεπτά, ενώ αξιολογούνται σε τακτά χρονικά διαστήματα πιθανές παρενέργειες, με σκοπό την άμεση αντιμετώπισή τους (Kenyon & Babic, 2018).

Ο ασθενής δεν πρέπει να δέχεται πολλές και συχνές επισκέψεις, ενώ θα πρέπει αν φροντίζει την προσωπική του υγιεινή με σκοπό την πρόληψη των λοιμώξεων. Ακόμη, η διατροφή του ασθενή μετά από την μεταμόσχευση πρέπει να είναι σε βακτήρια και μύκητες, όπως τα γαλακτοκομικά, ενώ είναι ιδιαίτερα σημαντική η ψυχολογική του υποστήριξη τόσο από το ιατρο-νοσηλευτικό προσωπικό, όσο και από τους φροντιστές (Kenyon & Babic, 2018).

Συνήθως, ακολουθούνται ουδετεροπενικές δίαιτες, δηλαδή δίαιτες χαμηλής περιεκτικότητας σε μικρόβια που περιορίζουν την πρόσληψη άψητου ή μη καλά μαγειρεμένου κρέατος, φρέσκων φρούτων και λαχανικών, καθώς και μη παστεριωμένων γαλακτοκομικών προϊόντων. Διαρκούν συνήθως για 100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση, αλλά μπορεί και για μεγαλύτερο χρονικό διάστημα εάν ο ασθενής πάσχει από νόσο μοσχεύματος έναντι ξενιστή (Leca, 2008).

Αν και προτείνεται η εφαρμογή των κατευθυντήριων οδηγιών για τον ασφαλή χειρισμό των τροφίμων ως κύριο μέθοδο πρόληψης των ασθενειών που σχετίζονται με τα τρόφιμα σε ασθενείς με εξασθενημένο ανοσοποιητικό σύστημα (Fox & Freifeld, 2012), η ουδετεροπενική δίαιτα εξακολουθεί να χρησιμοποιείται παγκοσμίως (Baumgartner, et al., 2017).

Κεφάλαιο 3: Επιπλοκές και ηθικά ζητήματα μεταμόσχευσης

3.1 Επιπλοκές μεταμόσχευσης

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι μια περίπλοκη διαδικασία, η οποία ενέχει τον κίνδυνο πολλών σοβαρών επιπλοκών. Τα καρδιογενή αίτια οξείας πνευμονικής βλάβης περιλαμβάνουν υπερφόρτωση όγκου που σχετίζεται σε μεγάλους όγκους υγρών που χορηγούνται κατά τη διάρκεια της χημειοθεραπείας, καρδιακή τοξικότητα λόγω προηγούμενης χημειοθεραπείας ή ακτινοθεραπείας και υπερφόρτωση του κυκλοφορικού που σχετίζεται με τη μετάγγιση μετά από μετάγγιση πολλαπλών προϊόντων αίματος (Cooke & Yanik, 2009).

Τα μη καρδιογενή αίτια οξείας πνευμονικής βλάβης περιλαμβάνουν τη χημειοθεραπευτική πνευμονίτιδα και την οξεία πνευμονική βλάβη που σχετίζεται με τη μετάγγιση (TRALI). Η πνευμονίτιδα που σχετίζεται με τη χημειοθεραπεία μπορεί να εμφανιστεί λόγω διαφόρων χημειοθεραπευτικών παραγόντων, όπως η μελφαλάνη, η βουσουλφάνη και η δις(χλωροαιθυλ)νιτροσουρία (BCNU). Η πνευμονίτιδα που σχετίζεται με φάρμακα αντιμετωπίζεται συχνά συντηρητικά με την διακοπή των παραγόντων που την προκαλούν και/ή με την χορήγηση κορτικοστεροειδών σε υψηλές δόσεις (Cooke & Yanik, 2009).

Η TRALI εμφανίζεται σε ασθενείς που υποβάλλονται συχνά σε μετάγγιση προϊόντων αίματος εν αναμονή της μεταμόσχευσης, ενώ παρατηρείται συνήθως εντός 6 ωρών μετά τη μετάγγιση με οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, που συχνά απαιτεί μηχανικό αερισμό. Ο κίνδυνος TRALI μετριάζεται με συντηρητικά όρια μετάγγισης και πρωτόκολλα που αποσκοπούν στη χρήση προϊόντων με χαμηλά επίπεδα αλλοαντισωμάτων, με σκοπό την μείωση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών (Aha, 2017).

Το σύνδρομο αναπνευστικής δυσχέρειας περι-μεταμόσχευσης (PERDS) εμφανίζεται συχνότερα στην αλλογενή HSCT, ενώ αποτελεί μία από τις πρώτες μη λοιμώδεις πνευμονικές επιπλοκές, που εμφανίζονται κατά μέσο όρο 7 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση με μέσο χρόνο εμφάνισης μεταξύ 5 και 21 ημερών (Spitzer, 2015).

Τα αίτια εμφάνισης του PERDS περιλαμβάνουν την απελευθέρωση προφλεγμονωδών κυτταροκινών και την πρόωμη εμφύτευση των ουδετερόφιλων, που εκδηλώνεται εντός 96 ωρών από την ανάκτηση των ουδετερόφιλων. Το PERDS έχει επίσης αναφερθεί ως πρώιμο σημείο απόρριψης του μοσχεύματος, ιδίως σε μη μυελοαφανιστικές HSCTs με

βάση την κυκλοφωσφαμίδη, με το PERDS να εμφανίζεται ανεξάρτητα από τη νόσο μοσχεύματος κατά ξενιστή (GVHD) (Spitzer, 2015).

Οι περισσότεροι ασθενείς με PERDS ανταποκρίνονται ευνοϊκά στη θεραπεία, η οποία περιλαμβάνει την χορήγηση κορτικοστεροειδών για σύντομο χρονικό διάστημα (Spitzer, 2015).

Η διάχυτη κυψελιδική αιμορραγία (DAH) έχει παρόμοια ποσοστά εμφάνισης και στους δύο τύπους μεταμόσχευσης (Panoskaltis-Mortari, et al., 2011). Αν και θεωρείται πρώιμη πνευμονική επιπλοκή που εμφανίζεται εντός ενός μηνός από τη μεταμόσχευση, έως και 30% των περιπτώσεων DAH εμφανίζονται >100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση (Majhail, Parks, Defor, & Weisdorf, 2006).

Η παθογένεια της DAH παραμένει αδιευκρίνιστη, ενώ παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την μεγαλύτερη ηλικία, το αίμα ομφάλιου λώρου ως πηγή μεταμόσχευσης, την αλλογενή HSCT, τη μυελοαφανιστική προετοιμασία και την οξεία GVHD. Όσον αφορά τα συμπτώματα της DAH αυτά περιλαμβάνουν πυρετό, δύσπνοια, μη παραγωγικό βήχα και διάχυτες πνευμονικές διηθήσεις (Gurta, et al., 2007).

Η πλειονότητα των ασθενών απαιτεί εισαγωγή σε μονάδα εντατικής θεραπείας (ΜΕΘ) και μηχανικό αερισμό (Zhang, et al., 2021). Η θεραπεία συνίσταται σε υψηλές δόσεις κορτικοστεροειδών, αν και οι ασθενείς με DAH έχουν κακή πρόγνωση με θνησιμότητα που φτάνει έως και 80% (Keklik, et al., 2018).

Η πρώιμη περίοδος μετά τη μεταμόσχευση (31-100 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση) χαρακτηρίζεται από μειωμένη κυτταρική και χυμική ανοσία και καθυστερημένη πνευμονική βλάβη από τα σχήματα προετοιμασίας (Wenger, et al., 2020).

Το σύνδρομο ιδιοπαθούς πνευμονίας (IPS) περιλαμβάνει έναν αριθμό ασθενειών που παρουσιάζονται μεταξύ 20 και 42 ημερών μετά τη μεταμόσχευση, και σε μερικές περιπτώσεις ακόμα και 100+ ημέρες μετά τη μεταμόσχευση. Οι ασθενείς συχνά παρουσιάζουν πυρετό, μη παραγωγικό βήχα, ταχύπνοια και υποξαιμία. Τα κορτικοστεροειδή σε υψηλές δόσεις εξακολουθούν να αποτελούν τη θεραπεία εκλογής με μεταβλητή ανταπόκριση. Έως και το 85% των περιπτώσεων IPS δεν ανταποκρίνονται στα κορτικοστεροειδή και εξελίσσονται σε αναπνευστική ανεπάρκεια, ενώ έως και το 90% απαιτούν μηχανικό αερισμό (Wenger, et al., 2020). Συνολικά, η IPS έχει πολύ κακή πρόγνωση με θνησιμότητα 60-80% (Yanik, et al., 2014).

Οι πνευμονικοί κυτταρολυτικοί θρόμβοι είναι ενδοαγγειακές θρομβοεμβολές που συνοδεύονται από διήθηση μονοκυττάρων σε μικρά και μεσαία πνευμονικά αγγεία που περιβάλλονται από περιοχές αιμορραγίας ή εμφράγματος. Η επιπλοκή αυτή εμφανίζεται σε αυξημένο ποσοστό σε αλλογενή μεταμόσχευση και ιδίως σε περιπτώσεις παιδιών. Αν και εμφανίζεται κατά μέσο όρο σε 80 ημέρες μετά τη μεταμόσχευση, υπάρχουν περιπτώσεις όπου μπορεί να εμφανιστεί μέχρι και ένα έτος μετά. Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, δύσπνοια και θωρακικό πόνο, ενώ ως θεραπεία ακολουθείται αυξανόμενη ανοσοκαταστολή (Wenger, et al., 2020).

Η μεταμοσχευτική λεμφοϋπερπλαστική νόσος (PTLD) είναι μια ετερογενής ομάδα λεμφοειδών διαταραχών που μπορεί να αποτελεί επιπλοκή τις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων καθώς και τις HSCT. Ενώ στις μεταμοσχεύσεις συμπαγών οργάνων, η πλειονότητα των PTLD προέρχεται από τον ξενιστή, η πλειονότητα των PTLD (55-65%) στις HSCT οφείλεται στην επανενεργοποίηση και τον πολλαπλασιασμό των μολυσμένων από τον ιό Epstein-Barr (EBV) Β-λεμφοκυττάρων που προέρχονται από τον δότη λόγω της εξασθενημένης κυτταροτοξικής ανοσίας των Τ-λεμφοκυττάρων (Al-Mansour, Nelson, & Evens, 2013). Ωστόσο, έχουν αναφερθεί και EBV-αρνητικές περιπτώσεις PTLD ανεξάρτητα από την κατάσταση EBV του δότη ή του λήπτη (Naik, et al., 2019).

Παρουσιάζεται εντός 100 ημερών στο 75% των ασθενών, ενώ οι παράγοντες κινδύνου για EBV-θετική PTLD σχετίζονται άμεσα με τον βαθμό εξάντλησης ή εξασθένησης των Τ-κυττάρων και συνεπώς περιλαμβάνουν μη συγγενείς δότες ή δότες με ανθρώπινο λευκοκυτταρικό αντιγόνο (HLA) που δεν ταιριάζουν, αναντιστοιχία κατάστασης ορολογικής θετικότητας EBV, επανενεργοποίηση του κυτταρομεγαλοϊού (CMV) ως μεταβλητή της επανενεργοποίησης του EBV, σπληνεκτομή και διάρκεια ανοσοκαταστολής (Uhlin, et al., 2014).

Η θεραπευτική στρατηγική είναι η μείωση της ανοσοκαταστολής, με όφελος που παρατηρείται με rituximab, αν και το ποσοστό επιβίωσης είναι μικρό με ποσοστό θνησιμότητας 80% στα 3 έτη (Styczynski, et al., 2016).

Ο όρος όψιμες μη λοιμώδεις πνευμονικές επιπλοκές (LONIPCS) έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει επιπλοκές που εμφανίζονται 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση (Patriarca et al., 2009). Αυτές προκαλούνται από την καθυστερημένη ανοσολογική αποκατάσταση, την ανοσοκαταστολή και την ανοσοδιαμεσολαβούμενη αντίδραση βλάβη του ιστού του ξενιστή από τα κύτταρα του δότη (Majhail, et al., 2012).

Η οργανωμένη πνευμονία (OP) έχει συχνότητα εμφάνισης περίπου 10 % μετά από HSCT. Εμφανίζεται τόσο στην αυτόλογη όσο και στην αλλογενή HSCT, αλλά είναι συχνότερη στους αλλογενείς λήπτες και μπορεί να εμφανιστεί ως εκδήλωση της cGVHD (Ueda, et al., 2010). Τα συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό, δύσπνοια και μη παραγωγικό βήχα με μέση έναρξη 108 ημέρες, ενώ η θεραπεία περιλαμβάνει την χορήγηση κορτικοστεροειδών (Penack, et al., 2020).

Η πλευροπαραεγχυματική ινοελάτωση (PPFE), μια σπάνια μορφή διάμεσης πνευμονίας παρουσιάζεται σε ποσοστό μικρότερο του 0,5% των ασθενών μετά από HSCT και συνήθως πολλά χρόνια μετά τη μεταμόσχευση. Αυτό μπορεί να συμβεί δευτερογενώς λόγω διάχυτης κυψελιδικής βλάβης με αποτυχία επαρκούς αποκατάστασης της παρεγχυματικής πνευμονικής βλάβης, προάγοντας την ανώμαλη ιστική αποκατάσταση (Chua, et al., 2019).

Έχουν δοκιμαστεί διάφορες φαρμακολογικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των κορτικοστεροειδών, της πιρφενιδόνης και της ιματινίμης, με ελάχιστη επιτυχία. Η πιο οριστική θεραπεία παραμένει η μεταμόσχευση πνεύμονα (Takeuchi, et al., 2015).

Η πνευμονική φλεβοαποφρακτική νόσος (PVOD) είναι μια σπάνια παραλλαγή της πνευμονικής αρτηριακής υπέρτασης (ΠΑΥ), στην οποία εμφανίζεται πολλαπλασιασμός του εν τω βάθει χιτώνα στις μικρές πνευμονικές φλέβες. Τα αίτια εμφάνισής της δεν είναι ακόμη γνωστά, αν και η ενδοθηλιακή βλάβη από κυτταροτοξική χημειοθεραπεία ή ακτινοβολία μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου. Εμφανίζεται τόσο σε λήπτες αυτόλογων όσο και αλλογενών μεταμοσχεύσεων με χρόνο εμφάνισης που κυμαίνεται από μερικές εβδομάδες έως μήνες. Μοναδική θεραπευτική επιλογή αποτελεί η μεταμόσχευση πνευμόνων (Takeuchi, et al., 2015).

Κατά την πρώιμη φάση μετά τη μεταμόσχευση, οι λοιμώξεις σχετίζονται με τα ελαττώματα της κυτταρικής ανοσίας που προκαλούνται από τα ανοσοκατασταλτικά και τα σχήματα προετοιμασίας. Στην όψιμη φάση μετά τη μεταμόσχευση, τα ποσοστά λοιμώξεων μειώνονται καθώς τα ανοσοκατασταλτικά φάρμακα μειώνονται, εκτός εάν απαιτείται για cGVHD. Λόγω των διαφορών στην ανοσολογική αποκατάσταση, οι λήπτες αυτόλογων HSCT διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων κατά την περιμεταμοσχευτική και την πρώιμη μεταμοσχευτική φάση, ενώ οι λήπτες αλλογενούς HSCT διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο λοιμώξεων καθ' όλη τη διάρκεια της όψιμης μεταμοσχευτικής φάσης λόγω

της cGVHD και της παρατεταμένης ανοσοκατασταλτικής θεραπείας (Omrani & Almaghrabi, 2017).

Οι βακτηριακές λοιμώξεις αντιπροσωπεύουν περίπου το 90 % των λοιμώξεων κατά την περι-μεταμοσχευτική περίοδο μετά από αλλο-HMMKT και περιλαμβάνουν λοιμώξεις της κυκλοφορίας του αίματος, του αναπνευστικού και του γαστρεντερικού συστήματος. Οι πηγές των περισσότερων βακτηριακών λοιμώξεων σε λήπτες αλλο-HSCT κατά τη διάρκεια της περι-μεταμόσχευσης περιλαμβάνουν τον γαστρεντερικό σωλήνα και τους ενδαγγειακούς καθετήρες (Balletto & Mikuska, 2015).

Οι διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις μπορεί να εμφανιστούν μετά τη μεταμόσχευση με τη διηθητική ασπεργίλλωση να αποτελεί την πιο συχνή διηθητική μυκητιασική λοίμωξη στους λήπτες HSCT. Η επίπτωση είναι υψηλότερη στους αλλογενείς από ό,τι στους αυτόλογους λήπτες HSCT, ενώ τα συμπτώματα που εμφανίζουν οι ασθενείς περιλαμβάνουν πυρετό, βήχα και αιμόπτυση (Chuzi, et al., 2017).

Καθώς τα ποσοστά εμφάνισης της είναι ιδιαίτερα αυξημένα ακολουθείται προφυλακτική αγωγή και συνήθως χορηγείται ποσακοναζόλη, καθώς είναι καλά ανεκτό και καλύπτει στελέχη *Aspergillus* ανθεκτικά στις πιο συχνά χρησιμοποιούμενες αζόλες (Young J. , 2008).

Οι διεισδυτικές μυκητιασικές λοιμώξεις με βλεννομυκητίαση εμφανίζονται γενικά > 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και μπορεί να αποτελούν έως και το 8% των μυκητιασικών λοιμώξεων σε αυτόν τον πληθυσμό ασθενών. Ενώ οι λοιμώξεις από βλεννορμύκητες είναι σπάνιες, είναι συχνά θανατηφόρες και απαιτούν έγκαιρη, επιθετική αντιμετώπιση. Η θεραπεία περιλαμβάνει συνδυασμό φαρμακευτικής (με αμφοτερικίνη Β για τη ζυγομυκητίαση) και χειρουργικής θεραπείας (Limper, et al., 2011).

Η ιογενής πνευμονία από επανενεργοποίηση είναι συχνή κατά την περι-μεταμοσχευτική φάση και θα πρέπει να παρακολουθείται στενά όσο οι ασθενείς είναι ανοσοκατασταλμένοι. Οι ιογενείς λοιμώξεις από τον ιό του απλού έρπητα (HSV)-1 και -2 εμφανίζονται στην περιμεταμοσχευτική και στην πρώιμη μεταμοσχευτική φάση, εκείνες από τον κυτταρομεγαλοϊό (CMV) και τον ιό του ανθρώπινου έρπητα-6 (HHV-6) εμφανίζονται στην πρώιμη μεταμοσχευτική φάση, ενώ οι λοιμώξεις από τον ιό της ανεμευλογιάς του ζωστήρα (VZV) είναι συχνότερες στην όψιμη μεταμοσχευτική φάση (Tombyn, et al., 2009).

Η πνευμονία από CMV έχει συχνότητα εμφάνισης έως και 20% σε λήπτες αλλο-
HMMKT. Η πνευμονία από CMV παρουσιάζεται με μη παραγωγικό βήχα, δύσπνοια και
υποξαιμία- δεν υπάρχει πάντα πυρετός (Tombyn, et al., 2009).

Η συνήθης θεραπεία για την πνευμονία από CMV είναι η χορήγηση γκανσικλοβί-
ρης. Το ποσοστό θνησιμότητας μπορεί να είναι υψηλό με αναφορές θνησιμότητας 31-62%
που σχετίζεται με την πνευμονία από CMV, αν και η έκβαση έχει βελτιωθεί τις τελευταίες
δεκαετίες.

Η λοίμωξη HSV μπορεί να έχει πνευμονικές εκδηλώσεις, συμπεριλαμβανομένης
της τραχειοβρογχίτιδας και της πνευμονίας. Το εύρος της κλινικής παρουσίασης από μια
λοίμωξη από HSV είναι αρκετά ευρύ, καθώς μπορεί να περιλαμβάνει από απλό βήχα έως
αναπνευστική ανεπάρκεια από διάχυτη κυψελιδική βλάβη ή νεκρωτική πνευμονία. Μπο-
ρεί επίσης να εμφανιστεί αιμόπτυση, συνήθως λόγω φλεγμονής των αεραγωγών σε τρα-
χειίτιδα.

Η πνευμονία από HSV εμφανίζεται στην περιμεταμοσχευτική και στην πρώιμη με-
ταμοσχευτική φάση. Ο τρόπος μετάδοσης είναι από τη συνεχή στοματοφαρυγγική εξά-
πλωση. Η προφύλαξη με ακυκλοβίρη πρέπει να προσφέρεται σε όλους τους HSV-θετικούς
αλλογενείς λήπτες για την πρόληψη της επανενεργοποίησης του HSV (Schiffer, et al.,
2009).

Ο RSV είναι ένας από τους συχνότερους εποχικούς αναπνευστικούς ιούς που σχε-
τίζεται με υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Η μεγαλύτερη ηλικία, το ανδρικό φύλο, ο μυελός
των οστών ή το αίμα του ομφάλιου λώρου ως πηγή μεταμόσχευσης, η χρήση κορτικοστε-
ροειδών, η λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος και η απαίτηση οξυγόνου
σχετίζονται με αυξημένη συνολική θνησιμότητα (Seo, et al., 2013).

Όπως προαναφέρθηκε, η πιο σοβαρή παρενέργεια είναι ο υψηλότερος κίνδυνος
μόλυνσης από τα χαμηλά επίπεδα λευκών αιμοσφαιρίων του ασθενούς. Η χημειοθερα-
πεία και ορισμένες άλλες θεραπείες αποδυναμώνουν το ανοσοποιητικό σύστημα του α-
σθενούς, το οποίο καταπολεμά τις λοιμώξεις. Αυτό ισχύει ιδιαίτερα για τη θεραπεία που
χορηγείται για μεταμόσχευση μυελού των οστών/βλαστοκυττάρων, επειδή ο μυελός των
οστών είναι μέρος του ανοσοποιητικού συστήματος. Όταν το ανοσοποιητικό σύστημα εί-
ναι εξασθενημένο, το σώμα δεν μπορεί να προστατευτεί τόσο καλά από τα μικρόβια
(Wenger, et al., 2020).

Περίπου 2 εβδομάδες μετά την ημέρα της μεταμόσχευσης, το ανοσοποιητικό σύστημα του ασθενή θα αρχίσει να ανακάμπτει. Ο υψηλότερος κίνδυνος λοιμώξεων παρατηρείται κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά τη μεταμόσχευση, αλλά θα εξακολουθεί να υπάρχει υψηλός κίνδυνος λοιμώξεων για ένα χρόνο ή περισσότερο μετά από τη μεταμόσχευση (Wenger, et al., 2020).

Οι ακόλουθες παρενέργειες μπορεί να εμφανιστούν αμέσως μετά τις υψηλές δόσεις χημειοθεραπείας που χρησιμοποιούνται στην αυτόλογη μεταμόσχευση (Tombyn, et al., 2009):

- Ναυτία και έμετος.
- Πληγές στο στόμα, απώλεια όρεξης και αλλαγές στη γεύση.
- Κόπωση.
- Απώλεια μαλλιών.
- Χαμηλά επίπεδα αιμοπεταλίων, καθιστώντας δυσκολότερη την πήξη του αίματός.
- Χαμηλά επίπεδα ερυθρών αιμοσφαιρίων, προκαλώντας αναιμία.
- Διάρροια.
- Απώλεια βάρους.

Ορισμένες παρενέργειες των μεταμοσχεύσεων μπορεί να εκδηλωθούν μήνες ή χρόνια μετά από την μεταμόσχευση. Αυτές μπορεί να περιλαμβάνουν (Tombyn, et al., 2009):

- Υπογονιμότητα.
- Καταρράκτη.
- Προβλήματα σεξουαλικής υγείας.
- Πρόωρη εμμηνόπαυση.
- Προβλήματα του θυρεοειδούς.
- Βλάβη των πνευμόνων.
- Βλάβη των οστών.
- Ανάπτυξη άλλου τύπου καρκίνου.

Οι παρενέργειες της αλλογενούς μεταμόσχευσης είναι παρόμοιες με τις συνήθεις παρενέργειες της χημειοθεραπείας και της ακτινοθεραπείας. Αυτές περιλαμβάνουν υψηλό κίνδυνο για λοιμώξεις και παρενέργειες που προκαλούνται από τη λήψη βλαστικών

κυττάρων άλλου ατόμου, συμπεριλαμβανομένου του κινδύνου νόσου μοσχεύματος εναντίον ξενιστή (GVHD). Πολλοί άνθρωποι έχουν επίσης μια "επίδραση μοσχεύματος κατά καρκινικών κυττάρων" μαζί με την GVHD. Αυτό συμβαίνει επειδή τα νέα βλαστικά κύτταρα αναγνωρίζουν και καταστρέφουν τα καρκινικά κύτταρα που βρίσκονται ακόμη στο σώμα. Είναι ο κύριος τρόπος με τον οποίο οι αλλογενείς μεταμοσχεύσεις λειτουργούν για να θεραπεύσουν καρκίνους όπως η λευχαιμία (Spitzer, 2015).

Μετά την αλλογενή μεταμόσχευση, θα χορηγηθεί στον ασθενή χημειοθεραπεία, με ή χωρίς ακτινοθεραπεία ή άλλα φάρμακα, για να εμποδίσει το ανοσοποιητικό σύστημα του σώματός να καταστρέψει τα νέα δωρηθέντα κύτταρα. Αυτές οι θεραπείες επηρεάζουν το ανοσοποιητικό σύστημα και αυξάνουν τον κίνδυνο λοιμώξεων.

Ο υψηλότερος κίνδυνος λοίμωξης εμφανίζεται κατά τις πρώτες εβδομάδες μετά τη λήψη των κυττάρων του δότη. Οι κίνδυνοι μειώνονται με την πάροδο του χρόνου, αλλά η μείωση του κινδύνου λοίμωξης αποτελεί σημαντικό μέρος της μακροπρόθεσμης ανάρρωσής του ασθενή (Spitzer, 2015).

Μερικές φορές τα κύτταρα του δότη μπορεί να επιτεθούν στο σώμα σας, προκαλώντας φλεγμονή. Αυτή είναι μια ειδική παρενέργεια της αλλογενούς μεταμόσχευσης που ονομάζεται νόσος του μοσχεύματος κατά του ξενιστή (GVHD). Ακόμη και αν ο δότης ήταν 100% συμβατός, ο ασθενής μπορεί να εκδηλώσει GVHD. Η ομάδα υγειονομικής περίθαλψης μπορεί να χορηγήσει φάρμακα για την πρόληψη της GVHD. Η GVHD μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή σε ορισμένες περιπτώσεις.

Η χρόνια GVHD αναπτύσσεται συνήθως περισσότερο από 3 μήνες μετά τη μεταμόσχευση και μπορεί να διαρκέσει μερικούς μήνες.

Η χρόνια GVHD μπορεί να προκαλέσει ή να μην προκαλέσει συμπτώματα ή να μην χρειαστεί θεραπεία. Ορισμένα κοινά προβλήματα της χρόνιας GVHD περιλαμβάνουν (Spitzer, 2015):

- Ξηρά μάτια.
- Ξηρό στόμα.
- Ερεθισμό του ήπατος.
- Δερματικές αλλαγές.
- Πόνο στις αρθρώσεις.
- Μυϊκό πόνο.
- Απώλεια βάρους.

- Λοιμώξεις.
- Προβλήματα αναπνοής.

3.2 Ηθικά και νομικά ζητήματα

Οι αρχές ηθικής σύμφωνα με τους Beauchamp & Childress (2013) περιλαμβάνουν:

- Σεβασμό της αυτονομίας: σεβασμό της ικανότητας λήψης αποφάσεων των αυτόνομων ατόμων.
- Μη αβλαβή συμπεριφορά: αποφυγή της πρόκλησης βλάβης.
- Ωφελιμότητα: παροχή ωφελειών, καθώς και εξισορρόπηση των ωφελειών αυτών έναντι των κινδύνων και του κόστους.
- Δικαιοσύνη: δίκαιη κατανομή των οφελών, των κινδύνων και του κόστους.

Πιο αναλυτικά, η ωφελιμότητα αποτελεί τον πρωταρχικό στόχο της ιατρικής και της υγειονομικής περίθαλψης, ενώ ο σεβασμός της αυτονομίας, μαζί με τη μη ωφελιμότητα και τη δικαιοσύνη, καθορίζει τα ηθικά όρια στις ενέργειες του επαγγελματία για την επίτευξη αυτού του στόχου (Beauchamp & Childress, 2013).

Όπως προαναφέρθηκε, η μεταμόσχευση μυελού των οστών χρησιμοποιείται για τη θεραπεία απειλητικών για τη ζωή ασθενειών, αλλά από την άλλη πλευρά ενέχει και σοβαρές επιπλοκές για τη ζωή του ασθενούς. Η νόσος της αντίστασης ή ένας λήπτης με σημαντικές συννοσηρότητες μπορεί να αυξήσει σημαντικά τους κινδύνους μεταμόσχευσης (Snyder, 2016). Επομένως, είναι σημαντικό να εξετάζονται οι επιπτώσεις της μεταμόσχευσης με περιορισμένα οφέλη στους πόρους και σε άλλους ασθενείς. Για παράδειγμα, ο περιορισμός των αιθουσών μεταμόσχευσης, για παράδειγμα, μπορεί να εξηγήσει πώς η απόφαση για μεταμόσχευση ενός συγκεκριμένου ασθενούς μπορεί να επηρεάσει έναν άλλο (Beauchamp & Childress, 2013).

Για να λάβει αυτόνομη συγκατάθεση, το προσωπικό πρέπει να διασφαλίσει ότι ο ασθενής έχει κατανοήσει πλήρως όλες τις διαθέσιμες επιλογές, τις πιθανές επιπλοκές και έχει κάνει μια επιλογή που δεν επηρεάζεται από παράγοντες που τον αναγκάζουν να επιλέξει. Η απόκτηση μιας τέτοιας έγκυρης συγκατάθεσης απαιτεί χρόνο και προσπάθεια. Αυτό, ωστόσο, ανταποκρίνεται στις ηθικές υποχρεώσεις και έχει και πρακτικά οφέλη, καθώς ένας ασθενής με καλή συναίνεση είναι πιθανό να συνεργαστεί με την απαίτηση της θεραπείας και να συνεργαστεί με το προσωπικό για την καταπολέμηση των επιπλοκών. Ο

σεβασμός της αυτονομίας υπαγορεύει ότι οι ασθενείς πρέπει να είναι καλά ενημερωμένοι για τις αποφάσεις που λαμβάνουν, και υπαγορεύει επίσης ότι το προσωπικό πρέπει να αποδέχεται τις αποφάσεις αυτές (Snyder, 2016).

Η δωρεά μοσχευμάτων ενέχει ηθικές ανησυχίες, οι οποίες αφορούν τον σεβασμό της αυτονομίας του δότη και τον κίνδυνο εκμετάλλευσης ή πιθανής βλάβης του δότη. Οι μη συγγενείς δότες υποστηρίζονται από επαγγελματίες άλλους από το προσωπικό που φροντίζει τον λήπτη, και αυτό σύμφωνα με τις εθνικές και διεθνείς οδηγίες. Οι μη συγγενείς δωρεές έχουν κάποια οικονομικά οφέλη και οφέλη για τη φήμη των μητρικών δωρητών. Ωστόσο, δεδομένου του υφιστάμενου επαγγελματισμού και του κώδικα πρακτικής, αυτό σπάνια προκαλεί ανησυχίες. Από την άλλη πλευρά, οι οικογενειακοί δωρητές λαμβάνουν λιγότερο δομημένη προστασία (Brand, 2011).

Ένα σημαντικό δίλημμα στη δεοντολογία των δοτών είναι το γεγονός ότι η εκτίμηση της βλάβης και της ταλαιπωρίας του δότη σε σχέση με τα αναμενόμενα οφέλη για τον λήπτη είναι εξαιρετικά προβληματική. Το προσωπικό ενίοτε λαμβάνει μόνο του την απόφαση και υποστηρίζει ότι κάποιοι προσωρινοί πόνοι και οι ελάχιστοι κίνδυνοι ρήξης του σπληνός (παρενέργειες του G-CSF) είναι αποδεκτοί κίνδυνοι για να δικαιολογήσουν μια δωρεά που σώζει ζωές. Η θέση αυτή όμως δεν κάνει σεβαστή την αυτονομία των δωρητών και, επομένως, δεν μπορεί να εφαρμοστεί ευρέως (Brand, 2011).

Ηθικά ζητήματα εγείρονται και σε περιπτώσεις που περιλαμβάνουν δότες παιδιών, εγκυμοσύνες που έχουν συλληφθεί για HCT και δωρεά από μέλος της οικογένειας που δεν είναι ικανό. Οι ανήλικοι δωρητές αδελφών απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή, καθώς η αυτονομία τους είναι πιο δύσκολο να αποδειχθεί. Υπάρχουν ενδείξεις ότι ένας δότης παιδιών υφίσταται τόσο σωματικές όσο και ψυχολογικές επιπτώσεις. Η συγκατάθεση και η συναίνεση του παιδιού είναι δύσκολο να επιβεβαιωθούν, επομένως συνιστάται η ύπαρξη ανεξάρτητης επιτροπής ή αξιολογητή για τη φροντίδα αυτών των δοτών (Brand, 2011).

Επιπλέον, η οικογενειακή δωρεά από ενήλικα με πλήρη ικανότητα μπορεί να είναι ηθικά δύσκολη, καθώς δεν επιθυμούν όλα τα μέλη της οικογένειας να γίνουν δωρητές, ενώ ορισμένα από αυτά θεωρούν τη διαδικασία πολύ απαιτητική που ενέχει σημαντικές επιπλοκές και θα προτιμήσουν να μην το κάνουν (Halter, et al., 2009).

Όσον αφορά την περίπτωση που οι δότες είναι παιδιά ανακλύπτουν ηθικά προβλήματα στο πλαίσιο των ατομικών δικαιωμάτων. Καθώς κάθε άνθρωπος έχει δικαίωμα

να προστατεύεται η σωματική του ακεραιότητα, δεν μπορεί να παρακαμφθεί από την ιατρική ανάγκη ενός άλλου ατόμου. Μόνο ένας θεραπευτικός στόχος που ωφελεί το ίδιο το παιδί μπορεί να δικαιολογήσει μια επέμβαση στο σώμα ενός παιδιού που δεν μπορεί να δώσει τη συγκατάθεσή του. Η πρόληψη ή η θεραπεία της ασθένειας ενός άλλου παιδιού καθαυτή δεν είναι βάσιμος λόγος για να παραβιαστεί η σωματική ακεραιότητα ενός παιδιού (Menachem, van Walraven, & Worel, 2016).

Πέρα από μια θεραπευτική αιτιολόγηση, το δικαίωμα στη σωματική ακεραιότητα μπορεί να αντισταθμιστεί μόνο από την αρχή της εκούσιας βούλησης, η οποία μπορεί να ικανοποιηθεί εάν ένα ώριμο άτομο είναι σε θέση να δώσει τη συγκατάθεσή του για δωρεά μετά από ενημέρωση. Ωστόσο, ο νόμος και η δεοντολογία θεωρούν ότι ένα ανήλικο παιδί, δεν είναι σε θέση να αποφασίσει ελεύθερα για τη συμμετοχή του στη δωρεά (Menachem, van Walraven, & Worel, 2016).

Ηθικά και νομικά, δίνεται η δυνατότητα στους εφήβους να διαφωνήσουν. Το συνηθισμένο επιχείρημα είναι ότι το άρρωστο παιδί χρειάζεται επαρκή θεραπευτική βοήθεια, η οποία μπορεί να του παρασχεθεί από τα βλαστοκύτταρα του αδελφού και οι γονείς φέρουν την ευθύνη να φροντίσουν το άρρωστο παιδί που μπορεί να χρειαστεί μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων, όσο και να προστατεύσουν το δυνητικό παιδί-δότη (Menachem, van Walraven, & Worel, 2016).

Παρόλα αυτά, η συλλογή των βλαστοκυττάρων είναι μια διαδικασία χαμηλού κινδύνου και τα βλαστοκύτταρα του δότη θα αναγεννηθούν. Επομένως, η φροντίδα για την ευημερία του παιδιού-δέκτη και η φροντίδα για το παιδί-δότη μπορεί να απαιτούν και να δικαιολογούν τον τραυματισμό του παιδιού-δότη (Menachem, van Walraven, & Worel, 2016).

Σύμφωνα με τη δήλωση πολιτικής της Αμερικανικής Ακαδημίας Παιδιατρικής (AAP) του 2010 θα πρέπει να διορίζεται ένας «συνήγορος του δότη». Το πρόσωπο αυτό θα πρέπει να μιλάει με το δυνητικό παιδί-δότη, για να δει αν κατανοεί την κατάσταση και να βοηθήσει τους γονείς να δουν και να λάβουν υπόψη τους την προοπτική του δυνητικού παιδιού-δότη αντί να βλέπουν τα πράγματα κυρίως από την οπτική γωνία του άρρωστου παιδιού τους (Hoag, Iglar, Karst, Bingen, & Kupst, 2019).

Από ψυχολογική άποψη, το ζήτημα της μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων μεταξύ αδελφών αφορά ολόκληρη την οικογένεια. Τα μέλη της οικογένειας εμπλέκονται και

επηρεάζονται με διαφορετικούς τρόπους. Η βιοηθική βιβλιογραφία έχει διαγνώσει και αξιολογήσει μια συγκρουσιακή κατάσταση για τους γονείς, είτε στο επίπεδο της σύγκρουσης προτύπων και συμφερόντων είτε από την άποψη της λήψης αποφάσεων με πληρεξούσιο, της επιλεξιμότητας ενός παιδιού ως δότη και της συμμετοχής του παιδιού-δότη στη διαδικασία αυτή (Hoag, Iglér, Karst, Bingen, & Kupst, 2019).

Οι αιμορραγικές ή θρομβωτικές επιπλοκές είναι δυνητικά θανατηφόρα συμβά-ντα. Η διάγνωση μερικές φορές μπορεί να είναι δύσκολη σε κατασταλαμένους ασθενείς και σε ασθενείς με εγκεφαλοπάθεια λόγω μεταβολισμού. Αξονικές τομογραφίες δείχνουν γενικά ένα υπερέντονο σήμα αίματος τουλάχιστον 12 ώρες πριν από τη μαγνητική τομογρα-φία (Hoag, Iglér, Karst, Bingen, & Kupst, 2019).

Τρεις κύριες ανοσοδιαμεσολαβούμενες διαταραχές έχουν περιγραφεί σε λήπτες αλλογενούς HSCT, η μυοσίτιδα, η μυασθένεια gravis (MG) και η απομυελινωτική πολυνευ-ροπάθεια τύπου Guillain-Barré. Οι εκδηλώσεις του ΚΝΣ της χρόνιας GVHD έχουν επίσης αναφερθεί και άλλες περιπτώσεις, όπως και το σύνδρομο απελευθέρωσης κυτταροκινών (CRS) (Hoag, Iglér, Karst, Bingen, & Kupst, 2019)

Η μυασθένεια Gravis (MG) αφορά τις νευρομυϊκές συνδέσεις, με συχνότητα εμφάνισης μικρότερη από 1%. Συνήθως διαγιγνώσκεται συνήθως μετά την έναρξη της χρό-νιας GVHD, γενικά αρκετές μήνες μετά την HSCT. Συμπτώματα όπως πτώσεις, δυσφαγία, δυσαρθρία, διπλωπία και αδυναμία προσώπου, άκρων, ή αξονική αδυναμία, είναι τα κύ-ρια συμπτώματα (Hoag, Iglér, Karst, Bingen, & Kupst, 2019)

Μείωση της ανοσοκαταστολής για την αποκατάσταση του ξενιστή ανοσολογικής ικανότητας είναι η θεραπεία πρώτης γραμμής, ενώ τα ποσοστά ανταπόκρισης είναι αρ-κετά ενθαρρυντικά, αλλά η ατελής αποκατάσταση του ανοσοποιητικού συστήματος των T κυττάρων καθορίζει υψηλό κίνδυνο νόσου υποτροπή της νόσου (Hoag, Iglér, Karst, Bingen, & Kupst, 2019)

Είναι σημαντικό ότι οι αιματολογικές κακοήθειες με πρωτοπαθή προσβολή του ΚΝΣ και/ή του κρανιοπροσωπικού/παρακοιλιακού συστήματος κατά τη διάγνωση αυξά-νουν τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου μετά από HSCT όσο και για μη ειδικές επιπλοκές του ΚΝΣ (Hoag, Iglér, Karst, Bingen, & Kupst, 2019).

3.3 Κατάθλιψη ασθενών

Ο ψυχολογικός αντίκτυπος μετά τη HSCT μπορεί να είναι τεράστιος. Η HSCT είναι μια έντονη εμπειρία για τους ασθενείς και τις οικογένειες και έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει παρατεταμένη ψυχολογική δυσφορία σε αντίθεση με άλλες εμπειρίες ογκολογικών ασθενών (Eldredge, et al., 2006).

Η κάλυψη των ψυχοκοινωνικών αναγκών υγείας των ασθενών και των οικογενειών αποτελεί σήμερα την εξαίρεση και όχι το σύνηθες φαινόμενο στο σημερινό κλίμα υγειονομικής περίθαλψης. Λόγω της μοναδικής φύσης της εμπειρίας της μεταμόσχευσης, η ψυχοκοινωνική αξιολόγηση και οι παρεμβάσεις θα πρέπει να αποτελούν υψηλή προτεραιότητα (Eldredge, et al., 2006).

Όπως προαναφέρθηκε, η αλλογενής μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων παρέχει θεραπευτική αγωγή σε ασθενείς με κακοήθεις και μη κακοήθεις αιματολογικές διαταραχές. Ωστόσο, η allo-HSCT είναι μια ιδιαίτερα επιθετική και απαιτητική ιατρική υποστήριξη με σημαντικό κίνδυνο θνησιμότητας. Εκτός από την πρωτοπαθή αιματολογική διαταραχή και την υποτροπή της νόσου μετά τη μεταμόσχευση, η σχετιζόμενη με τη μεταμόσχευση θνησιμότητα αποτελεί σημαντικό εμπόδιο που επηρεάζει την έκβαση της θεραπείας της allo-HSCT (Abuelgasim, et al., 2016).

Η κατάθλιψη αποτελεί συχνή συννοσηρότητα των ογκολογικών και χρόνιων αιματολογικών νοσημάτων. Μελέτες έδειξαν ότι πάνω από το 20% των ασθενών που υποβάλλονται σε allo-HSCT εμφανίζουν κλινικά σημαντική κατάθλιψη πριν υποβληθούν σε μεταμόσχευση. Εκτός από τις αρνητικές επιπτώσεις της στην ποιότητα ζωής, η κατάθλιψη σχετίζεται επίσης με κακή έκβαση της θεραπευτικής επιβίωσης των ασθενών που υποβάλλονται σε allo-HSCT (Amonoo, et al., 2019).

Τα περισσότερα κέντρα μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων απαιτούν από τους ασθενείς να υποβάλλονται σε ολοκληρωμένη ψυχιατρική αξιολόγηση ως μέρος της διαδικασίας πριν από τη μεταμόσχευση. Πολυάριθμα συστήματα προγνωστικής βαθμολόγησης αναγνωρίζουν την κατάθλιψη ως σημαντικό παράγοντα κινδύνου θνησιμότητας μετά τη μεταμόσχευση. Ο ειδικός δείκτης συννοσηρότητας για τη μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων (HCT-CI), ένα από τα σημαντικότερα προγνωστικά συστήματα βαθμολόγησης στην allo-HSCT, αναγνώρισε ότι η κατάθλιψη αυξάνει τη θνησιμότητα μετά τη μεταμόσχευση (Yalvac, Kotan, Tekgunduz, Caykoylu, & Altuntas, 2016).

Μελέτες που διερευνούν την επίδραση της κατάθλιψης πριν από τη μεταμόσχευση στη συνολική επιβίωση των ασθενών που λαμβάνουν allo-HSCT έχουν δώσει αντικρουόμενα αποτελέσματα. Μια μελέτη που περιλάμβανε 123 ασθενείς υπέδειξε ότι η υπάρχουσα διάγνωση κατάθλιψης πριν από την allo-HSCT δεν σχετίζεται με την συνολική επιβίωση μετά τη μεταμόσχευση (Amonoo, et al., 2019). Αντίθετα, μια άλλη μελέτη έδειξε ότι, μεταξύ 190 ασθενών που έλαβαν allo-HSCT, η κατάθλιψη πριν από τη μεταμόσχευση προέβλεπε υψηλότερη θνησιμότητα 1 έτους και 3 ετών (Prieto, et al., 2005).

Οι μεταμοσχευμένοι ασθενείς έχουν υψηλά επίπεδα δυσφορίας, που συχνά θεωρείται ότι οφείλεται στην πιο εντατική θεραπεία. Έχουν καταγραφεί επίπεδα δυσφορίας πριν από τη μεταμόσχευση της τάξης του 50%, που είναι πολύ υψηλότερα από τη μέση δυσφορία του καρκινικού πληθυσμού της τάξης του 30%. Τα επίπεδα δυσφορίας μετά τη μεταμόσχευση μπορεί επίσης να είναι υψηλά. Στη μελέτη των Rusiewicz, et al. (2008) μελετήθηκε το άγχος των ασθενών μετά τη μεταμόσχευση μετά από ένα έτος και διαπιστώθηκε ότι το 43% ανέφεραν σημαντικό συνολικό ψυχολογικό άγχος που περιλάμβανε τομείς υπαρξιακών ανησυχιών, ιδεοψυχαναγκασμού, μοναξιάς και συνεχιζόμενων προβλημάτων υγείας, όπως η απώλεια μνήμης (Rusiewicz, et al., 2008).

Ακόμη, θα πρέπει να αναφερθεί ότι παρατηρούνται χαρακτηριστικά της διαταραχής μετατραυματικού στρες (PTSD) μεταξύ των μεταμοσχευμένων ασθενών, δεδομένου ότι η ίδια η εμπειρία της μεταμόσχευσης μπορεί να χαρακτηριστεί ως «τραυματική εμπειρία», η οποία μπορεί να προκαλέσει μακροχρόνιες ψυχολογικές επιπτώσεις. Αναφέρεται ένα ποσοστό μετατραυματικού στρες στο 5% και οι ασθενείς που έχουν υψηλότερα ποσοστά συμπτωμάτων μετατραυματικού στρες έχουν περισσότερες αρνητικές εκτιμήσεις της εμπειρίας της μεταμόσχευσης, μεγαλύτερη χρήση στρατηγικών αντιμετώπισης που βασίζονται στην αποφυγή, χαμηλότερα επίπεδα κοινωνικής υποστήριξης και μεγαλύτερο κοινωνικό περιορισμό (Widows et al., 2005). (Widows, Jacobsen, Booth-Jones, & Field, 2005).

Μια άλλη μελέτη εξέτασε τους προγνωστικούς παράγοντες για τη μεταμοσχευτική διαταραχή μετά από μεταμόσχευση και διαπίστωσε ότι η κοινωνική στήριξη και η αντιμετώπιση αποφυγής (αποφυγή διαφυγής, αποστασιοποίηση και άρνηση) προέβλεπαν τα συμπτώματα της μεταμοσχευτικής διαταραχής (Jacobsen, et al., 2002).

Η κοινωνική υποστήριξη ήταν προγνωστικό στοιχείο για λιγότερη μετατραυματική διαταραχή, καθώς ένα υψηλό επίπεδο κοινωνικής υποστήριξης σχετίζεται με 50% λιγότερα συμπτώματα μετατραυματικής διαταραχής. Η παρουσία της υποστήριξης και η

σταθερότητά της είναι σημαντική, καθώς οι διαπροσωπικές συγκρούσεις στη ζωή των ασθενών μπορεί να έχουν δυσμενή σωματικά και ψυχοκοινωνικά αποτελέσματα.

Ένα άλλο ζήτημα στον κοινωνικό τομέα είναι η δυνατότητα επιστροφής στο σχολείο ή στην εργασία. Στη μελέτη των Syrgjala et al. (2004) για την αποκατάσταση μετά τη μεταμόσχευση διαπιστώθηκε ότι ο σωματικός περιορισμός έφθασε στο αποκορύφωμά του στις 90 ημέρες και ακολούθησε βελτίωση στον 1 χρόνο, χωρίς σημαντική αλλαγή πέραν της βελτίωσης του 1 έτους στα 3 και 5 χρόνια.

Τα περιγραφικά δεδομένα στο πλαίσιο της ομάδας υποστήριξης δείχνουν ότι όλοι οι ασθενείς άλλαξαν τη σχολική ή εργασιακή τους εμπειρία μετά τη μεταμόσχευση. Παραδείγματα ήταν η αλλαγή ειδίκευσης στο σχολείο, η εύρεση θέσεων εργασίας που ήταν λιγότερο αγχωτικές, η μείωση του ωραρίου, η αντιμετώπιση του φόβου των διακρίσεων και η μη αποκάλυψη του ιστορικού της μεταμόσχευσης, καθώς και η ουσιαστική εργασία που ήταν διαφορετική από το εργασιακό περιβάλλον (Cooke, Gemmill, & Grant, 2008).

3.4 Ψυχολογική υποστήριξη ασθενών και συγγενών

Η μεταμόσχευση μυελού των οστών αποτελεί μια περίπλοκη και υψηλού κινδύνου διαδικασία, η οποία συνεπάγεται επώδυνες εμπειρίες, τόσο σωματικές όσο και ψυχολογικές, οι οποίες επηρεάζουν την ψυχολογική και κοινωνική λειτουργικότητα του ασθενούς. Η διαδικασία απαιτεί πλήρη νοσηλεία για μεγάλο χρονικό διάστημα, με την παρουσία ενός συνοδού πλήρους απασχόλησης, συνήθως ενός μέλους της οικογένειας. Για τον λόγο αυτό, εκτός από τις ατομικές επιπτώσεις, υπάρχουν άμεσες επιπτώσεις και στους φροντιστές του ασθενούς (EL-Jawahri, et al., 2015).

Όταν ο ασθενής βρίσκεται σε διαδικασία ψυχοκοινωνικής ανάπτυξης και ωρίμανσης, όπως συμβαίνει στην περίπτωση των παιδιών και των εφήβων, η ευαλωτότητα μπορεί να επιδεινωθεί ακόμη περισσότερο με την ασθένεια και οι προκλήσεις της νοσηλείας διευρύνονται με την απομάκρυνση από το οικογενειακό περιβάλλον, την απόσταση από την κοινωνική αλληλεπίδραση, τη διακοπή των σχολικών δραστηριοτήτων και την ακούσια εισαγωγή σε ένα τρομακτικό περιβάλλον, το περιβάλλον του νοσοκομείου (Curit, Duncan, Savani, & Hashmi, 2016). Οι προκλήσεις και τα εμπόδια που αντιμετωπίζουν μπορεί να πυροδοτήσουν αρνητικές συναισθηματικές αντιδράσεις, όπως φόβο και άγχος μπροστά

στο άγνωστο, που μπορεί να οδηγήσουν σε αλλαγές στη διάθεση, μείωση της αυτοεκτίμησης και ευαισθησία στο στρες και την κόπωση (EL-Jawahri, et al., 2015).

Η ταλαιπωρία που προκύπτει από την μεταμόσχευση προστίθεται στο άγχος που συσσωρεύτηκε κατά την προηγούμενη περίοδο αντιμετώπισης της νόσου με συμβατικές θεραπείες, οι οποίες αποδείχθηκαν ανίκανες να επιτύχουν ύφεση των συμπτωμάτων. Οι φροντιστές έπρεπε να μάθουν να επεξεργάζονται τον αντίκτυπο της διάγνωσης της υποκείμενης νόσου, υπέμειναν τις ατυχίες των συμβατικών θεραπειών και, τέλος, έπρεπε να αντιμετωπίσουν τις προκλήσεις της μεταμόσχευσης, που ενδείκνυται όταν όλες οι διαθέσιμες θεραπευτικές επιλογές έχουν αποτύχει (Oliveira, Oliveira-Cardoso, & Santos, 2020).

Η συστηματική ψυχολογική παρακολούθηση των ασθενών φροντιστών τους θεωρείται απαραίτητη τόσο πριν από την μεταμόσχευση όσο και στη μεταμοσχευτική φροντίδα (Gomes, et al., 2019).

Οι ασθενείς και οι φροντιστές θα πρέπει συνεχώς να προσαρμόζουν και να διαφοροποιούν τις αντιδράσεις τους στο νοσοκομειακό περιβάλλον, στις διαδικασίες και στη διαρκή αλληλεπίδραση με νοσηλευτές και γιατρούς, ανθρώπους που τους ήταν άγνωστοι μέχρι τη στιγμή της εισαγωγής τους στη μονάδα μεταμόσχευσης. Για να ανταπεξέλθουν σε τόσες πολλές και ποικίλες απαιτήσεις, κινητοποιούνται στρατηγικές αντιμετώπισης (Mehta, Rotz, & Majhail, 2018). Τα νοσηλευόμενα παιδιά μπορεί να δυσκολεύονται να αντιληφθούν τον εαυτό τους με τον τρόπο που τον αντιλαμβάνονταν πριν από την εισαγωγή τους σε μια μονάδα προστατευμένου περιβάλλοντος, εν μέρει επειδή η νοσοκομειακή κουλτούρα ενισχύει τις οπισθοδρομικές συμπεριφορές, επιτείνοντας περαιτέρω τις αρνητικές επιπτώσεις της έντονης εξάρτησης από τη φροντίδα (Norberg & Forinder, 2016).

Από την άλλη πλευρά, η εμπειρία της ασθένειας και της θεραπείας μπορεί να λειτουργήσει ως κινητήριος μοχλός για την επιτάχυνση της συναισθηματικής ανάπτυξης του εφήβου (Mehta, Rotz, & Majhail, 2018). Η δυνατότητα εντοπισμού ωφελειών αναφέρεται στην επίτευξη θετικών αλλαγών στη ζωή κατά την αντιμετώπιση ενός δύσκολου γεγονότος ζωής, όπως ασθένεια, τραυματική εμπειρία ή άλλα αρνητικά γεγονότα. Παράγοντες όπως η κοινωνική υποστήριξη, η υποστήριξη από τους επαγγελματίες υγείας και η συμβουλευτική θεωρούνται ότι συσχετίζονται σε μεγάλο βαθμό με τη μετατραυματική ανάπτυξη σε άτομα που έχουν υποβληθεί σε μεταμόσχευση (Jeon, Yoo, Kim, & Lee, 2015). Επομένως, υπάρχει ανάγκη εφαρμογής παρεμβάσεων που θα ενθαρρύνουν την αυτονομία και θα

ελαχιστοποιούν τις αρνητικές επιπτώσεις της χρόνιας έκθεσης στο στρες (Oliveira-Cardoso, et al., 2018).

Αν και ο αριθμός των ερευνών σχετικά με τις ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις στα άτομα που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση αυξάνεται σημαντικά, οι περισσότερες μελέτες εξακολουθούν να επικεντρώνονται στον ιατρικό τομέα και να εστιάζουν στον ενήλικα ασθενή. Κατά συνέπεια, η σημασία των συμπεριφορικών και συναισθηματικών ζητημάτων που κινητοποιούν τα άτομα που βρίσκονται σε άλλα αναπτυξιακά πλαίσια, όπως η παιδική και εφηβική ηλικία, με τις ιδιαίτερες δυνατότητες και ευπάθειές τους, δεν έχει μελετηθεί επαρκώς (Oliveira, Oliveira-Cardoso, & Santos, 2020).

Έχει αποδειχθεί ότι οι ψυχοεκπαιδευτικές προσεγγίσεις για τους ασθενείς έχουν ευεργετικά ψυχοκοινωνικά οφέλη. Στη μελέτη των Cooke et al. (2008) παρουσιάστηκε μια παρέμβαση ειδικά για νοσηλευτές, η οποία περιέγραφε μια παρέμβαση APN για μεταμοσχευμένους ασθενείς εντός του πρώτου έτους μετά τη μεταμόσχευση. Αυτή η παρέμβαση περιγράφει συνολικά 6 συνεδρίες που ακολουθούν τη μορφή του τομέα της ποιότητας ζωής και αφορούν σωματικά, ψυχολογικά, κοινωνικά και πνευματικά/υπαρξιακά ζητήματα (Cooke, Gemmill, & Grant, 2008).

Η κοινωνική υποστήριξη αποτελεί κρίσιμο παράγοντα, ωστόσο στη βιβλιογραφία για τις μεταμοσχεύσεις δεν βρέθηκε καμία μελέτη παρέμβασης που να επικεντρώνεται ειδικά στην ενίσχυση της αντιμετώπισης του φροντιστή και της οικογένειας. Στη μελέτη των Bloch & Kissane (2001) προτάθηκε ένα μοντέλο οικογενειακής θεραπείας πένθους για οικογένειες που εμπλέκονται στη φροντίδα στο τέλος της ζωής, το οποίο επικεντρώθηκε στη βελτίωση της λειτουργίας όσον αφορά τη συνοχή, τη σύγκρουση και την εκφραστικότητα. Η παρέμβαση είναι έντονη, με μέσο όρο 6-10 συνεδρίες σε διάστημα 6-12 μηνών. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, η θεραπεία είναι σχετική και εφικτή. Παρόλα αυτά, θα πρέπει να διεξαχθεί μια μεγαλύτερη δοκιμή (Bloch & Kissane, 2000).

Η κοινωνική υποστήριξη είναι κρίσιμος παράγοντας και η υποστήριξη του φροντιστή και της οικογένειας με μια οργανωμένη, τυποποιημένη και βασισμένη σε έρευνες προσέγγιση μπορεί να είναι ευεργετική για τη σωματική και ψυχολογική υποστήριξη των ασθενών και των οικογενειών τους. Οι επαγγελματίες υγείας στο πλαίσιο της μεταμόσχευσης πρέπει να εκπαιδεύσουν τους ασθενείς και τις οικογένειες σχετικά με τη σημασία της διαρκούς κοινωνικής υποστήριξης καθ' όλη τη διάρκεια της νοσηλείας και της ανάρρωσης μετά τη μεταμόσχευση (Jenks Kettmann & Altmaier, 2008).

Η μόνη θεραπεία συμπληρωματικής και εναλλακτικής ιατρικής (CAM) που έχει μελετηθεί στον πληθυσμό των μεταμοσχευμένων ασθενών είναι οι τεχνικές χαλάρωσης, οι οποίες έχουν βρεθεί χρήσιμες για τη μείωση του άγχους και της κατάθλιψης. Άλλες χρήσεις των θεραπειών CAM στους μεταμοσχευμένους ασθενείς δεν έχουν μελετηθεί. Πιθανές επιλογές για παρεμβάσεις θα μπορούσαν να περιλαμβάνουν δίαιτα, διαλογισμό, άσκηση, μασάζ, αυτοφροντίδα, γνωστική αναδιάρθρωση, συναισθηματική έκφραση, οπτικοποίηση θετικών αποτελεσμάτων, ομαδική αποδοχή σε ομάδες υποστήριξης, ανταλλαγή εμπειριών μέσω προφορικής, καλλιτεχνικής ή γραπτής έκφρασης και προσφορά (Jacobsen & Jim, 2008)

Η γνωστική και συμπεριφορική θεραπεία (CBT) προσφέρει σύντομες απλές συνεδρίες, παρέχει αποτελεσματική ανακούφιση για ηπιότερες μορφές ψυχολογικών συμπτωμάτων και φαίνεται αποτελεσματική για τη βραχυπρόθεσμη διαχείριση του άγχους και της κατάθλιψης. Είναι επίσης πιθανό η θεραπεία CBT να προσφέρει μακροπρόθεσμα αποτελέσματα στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών (Jacobsen & Jim, 2008).

Σήμερα υπάρχουν περισσότεροι επιζώντες από κάθε άλλη HSCT σε μεγάλο βαθμό λόγω της φροντίδας και της υποστήριξης που παρέχεται από τον άτυπο φροντιστή. Δεδομένης της σημαντικής νοσηρότητας και θνησιμότητας που σχετίζονται με τη θεραπεία και την παρατεταμένη ανάρρωση από τη μεταμόσχευση, οι φροντιστές μπορεί ενδεχομένως να βιώσουν υψηλά επίπεδα στρες λόγω των έντονων αναγκών σωματικής και συναισθηματικής φροντίδας του ασθενή (Eldredge, et al., 2006).

Οι περισσότεροι άτυποι φροντιστές δεν είναι καλά προετοιμασμένοι για τη σωματική φροντίδα και το συναισθηματικό τίμημα που αυτή απαιτεί με την πάροδο του χρόνου. Εάν η συναισθηματική επιβάρυνση της φροντίδας παραμείνει χωρίς αντιμετώπιση, μπορεί να προκύψουν διάφορα δυσμενή αποτελέσματα. Για παράδειγμα, έχει αναφερθεί επιδείνωση της ψυχικής και σωματικής υγείας των φροντιστών. Μπορεί να αρχίσει η εξασθένηση της δέσμευσης του φροντιστή για τη φροντίδα και να προκύψουν κακές εκβάσεις για τον λήπτη του μοσχεύματος (Eldredge, et al., 2006).

Οι φροντιστές που αισθάνονταν προετοιμασμένοι για το ρόλο τους ήταν πιο πιθανό να αναφέρουν αισθήματα ικανοποίησης από το ρόλο τους και ανταμοιβές (Eldredge, et al., 2006). Επιπλέον, το πόσο καλά τα πάει ο λήπτης HSCT σε όλη την πορεία της ασθένειας καθορίζει συχνά τον τρόπο με τον οποίο ο φροντιστής θα ανταποκριθεί στον ρόλο

του φροντιστή. Οι γυναίκες φροντιστές τείνουν να βιώνουν περισσότερα συμπτώματα άγχους και κατάθλιψης που σχετίζονται με τη φροντίδα σε σύγκριση με τους άνδρες φροντιστές, με εξαίρεση τους άνδρες που φροντίζουν συζύγους με συναισθηματικά προβλήματα (Gaston-Johansson, Lachica, Fall-Dickson, & Kennedy, 2004).

Τα συζυγικά ζητήματα μπορούν μερικές φορές να επηρεάσουν τη συναισθηματική ευημερία των φροντιστών. Στη μελέτη των Langer, Abrams, & Syrjala (2003) μελετήθηκε η συζυγική δυάδα κατά τη διάρκεια μιας περιόδου 12 μηνών μετά τη μεταμόσχευση. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης οι γυναίκες φροντιστές ανέφεραν χαμηλότερα επίπεδα συζυγικής ικανοποίησης σε σύγκριση με τους ασθενείς (Langer, Abrams, & Syrjala, 2003).

Σε κοινωνικό επίπεδο, οι άτυποι φροντιστές HSCT αναφέρουν ότι αισθάνονται σαν να έχει ανατραπεί η καθημερινότητά τους. Αρκετές μελέτες περιγράφουν τον τρόπο με τον οποίο οι φροντιστές αγωνίζονται να ανταποκριθούν σε αντικρουόμενες απαιτήσεις, όπως η συνέχιση της εργασίας εκτός σπιτιού, ενώ παράλληλα υποστηρίζουν τον λήπτη του μοσχεύματος (Boyle, et al., 2000).

Η αδυναμία ανταπόκρισης στις αντικρουόμενες απαιτήσεις της εργασίας και της φροντίδας μπορεί να απαιτήσει από τον φροντιστή να σταματήσει να εργάζεται. Οι φροντιστές HSCT συχνά εκφράζουν συναισθήματα φόβου και αβεβαιότητας σχετικά με το μέλλον του αγαπημένου τους προσώπου και την πιθανότητα υποτροπής της νόσου και θανάτου.

Στη μελέτη των Boyle et al. (2000) διερευνήθηκαν οι αντιλήψεις των φροντιστών και των επιζώντων μετά την αυτόλογη μεταμόσχευση. Στη μελέτη αυτή οι φροντιστές ανέφεραν ότι απέκτησαν νέες γνώσεις και παρατήρησαν αυξημένη εκτίμηση της ζωής. Οι στρατηγικές αντιμετώπισής τους περιλάμβαναν την αποδοχή, τη διατήρηση της θετικής στάσης, τη διαφορετική θεώρηση της ζωής, τον καθορισμό στόχων και την προσευχή με ανησυχία τους φόβους υποτροπής.

Οι παρεμβάσεις που είναι πιθανό να είναι αποτελεσματικές στη μείωση της επιβάρυνσης των φροντιστών περιλαμβάνουν την εκπαίδευση σχετικά με την πορεία της ασθένειας, την απόκτηση δεξιοτήτων και τους κοινοτικούς πόρους, την ανάπτυξη δεξιοτήτων επίλυσης προβλημάτων/αντιμετώπισης προβλημάτων, την παραπομπή σε ψυχοθεραπεία και την ενσωμάτωση συμπεριφορών αυτοφροντίδας για την προαγωγή της υγείας

στον τρόπο ζωής του φροντιστή για να αμβλυνθούν οι επιπτώσεις της φροντίδας (Cooke, Gemmill, & Grant, 2008).

Εάν ο φροντιστής HSCT αισθάνεται καταβεβλημένος, εξαντλημένος, φοβάται για το αβέβαιο μέλλον, αντιμετωπίζει πολλαπλούς ρόλους, ανησυχεί για την εργασία ή τις οικονομικές ανησυχίες και δεν έχει οικογενειακή/κοινωνική υποστήριξη, τότε είναι πιθανό να υπάρξει κακή αντιμετώπιση που εκδηλώνεται με την ανάπτυξη άγχους, κατάθλιψης, ενοχής και σύγκρουσης ρόλων (Cooke, Gemmill, & Grant, 2008).

Κεφάλαιο 4: Διαταραχές μυελού των οστών

4.1 Μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα

Τα μυελοϋπερπλαστικά νοσήματα (MPDs) είναι διαταραχές των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων που χαρακτηρίζονται από πολλαπλασιασμό στο μυελό των οστών ενός ή περισσότερων κυτταρικών σειρών που οδηγεί στην υπερβολική παραγωγή κυττάρων που ανήκουν στην κοκκιοκυτταρική, ερυθροειδή και μεγακαρυοκυτταρική σειρά (de Latour, et al., 2010).

Τα πιο συχνά διαγνωσμένα είναι η χρόνια μυελογενής λευχαιμία (CML), η πολυκυτταραιμία vera (PV), η χρόνια ιδιοπαθής μυελοϊνωμάτωση (MF) και η ουσιώδης θρομβοκυτταραιμία. Οι διαταραχές αυτές χαρακτηρίζονται από το γεγονός ότι ο αυξημένος πολλαπλασιασμός διαφόρων κυτταρικών σειρών συνοδεύεται από μια σχετικά φυσιολογική ωρίμανση, με αποτέλεσμα αυξημένο αριθμό κοκκιοκυττάρων, ερυθρών αιμοσφαιρίων ή/και αιμοπεταλίων στο περιφερικό αίμα. Τα MPDs εμφανίζονται κυρίως σε ενήλικες με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης από τα 50 έως και τα 70 έτη (de Latour, et al., 2010).

Τα MPDs μπορεί να έχουν σταδιακή εξέλιξη που οδηγεί σε ανεπάρκεια του μυελού των οστών, ενώ μπορεί να συμβεί μετατροπή σε οξεία λευχαιμία. Τα συμπτώματα είναι παρόμοια στα περισσότερα, για παράδειγμα η λευκοκυττάρωση, η θρομβοκυττάρωση, ο υπερβολικός μεγακαρυοκυτταρικός πολλαπλασιασμός και η οργανομεγαλία είναι χαρακτηριστικά που μπορούν να εμφανιστούν σχεδόν σε οποιοδήποτε από τα MPDs.

Όσον αφορά την πρωτογενή θεραπεία επικεντρώνεται στον έλεγχο των αυξημένων ερυθρών αιμοσφαιρίων (de Latour, et al., 2010).

4.2 Μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα

Τα μυελοδυσπλαστικά σύνδρομα (MDS) είναι ασθένειες των αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων που χαρακτηρίζονται από δυσπλασία και αναποτελεσματική αιμοποίηση σε μία ή περισσότερες από τις κύριες κυτταρικές σειρές. Η κλινική συμπεριφορά των MDS μπορεί να είναι εξαιρετικά μεταβλητή και ο διαχωρισμός σε υποομάδες βασίζεται στην κυτταρολογία του μυελού των οστών και τα κυτταρογενετικά ευρήματα σύμφωνα με την ταξινόμηση του ΠΟΥ (Giudice, et al., 2018).

Υποομάδες που μπορούν να διακριθούν είναι η ανθεκτική αναιμία (με ή χωρίς δακτυλιοειδείς σιδεροβλάστες), ανθεκτική κυτταροπενία με πολυγραμμική δυσπλασία, ανθεκτική αναιμία με περίσσεια βλαστών, και MDS. Το MDS εμφανίζεται κυρίως σε ηλικιωμένους ενήλικες με μέση ηλικία τα 70 έτη. Το δευτερογενές MDS, αποτέλεσμα χημειοθεραπείας και/ή ακτινοθεραπείας για άλλη κακοήγη διαταραχή, αποτελεί ένα αυξανόμενο πρόβλημα και μπορεί να αντιπροσωπεύει ως 15% του συνόλου των ασθενών που διαγιγνώσκονται με MDS (Giudice, et al., 2018).

Τα MDS μπορεί να είναι *de novo* νόσος ή να προκύψει μετά από προηγούμενη χημειοθεραπεία ή ακτινοθεραπεία. Στην τελευταία περίπτωση, το MDS ορίζεται ως MDS σχετιζόμενο με τη θεραπεία ή θεραπεία (tMDS) και περιγράφεται συχνότερα σε μακροχρόνια επιβίωση λεμφωμάτων Hodgkin και μη Hodgkin (NHL), οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας, σαρκωμάτων και άλλων συμπαγών όγκων, όπως ο καρκίνος των όρχεων. Η επίπτωση κυμαίνεται από 0,8% έως και 24,3% σε ασθενείς που λαμβάνουν αυτόλογη μεταμόσχευση αιμοποιητικών βλαστικών κυττάρων (HSCT) (Bhatia S. , 2013).

Γνωστοί παράγοντες κινδύνου είναι μια προηγούμενη θεραπεία με αλκυλιωτικούς παράγοντες ή ακτινοθεραπεία που αναγνωρίζει μια συγκεκριμένη κλινική υποενοότητα ή προηγούμενη θεραπεία με αναστολείς της τοποϊσομεράσης II που αναγνώρισε μια διαφορετική κλινική οντότητα, όπως περιγράφεται από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (Bhatia & Deeg, 2011). Η παθοφυσιολογία του tMDS μπορεί να συνδεθεί με άμεση βλάβη στο γονιδίωμα του HSC, ωστόσο, τα στοιχεία δείχνουν τη συμμετοχή εξωτερικών παραγόντων και κυτταροκινών. Για παράδειγμα, η παρατεταμένη χορήγηση παράγοντα διέγερσης αποικιών (CSF) σε ασθενείς με NHL που λαμβάνουν χημειοθεραπεία σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης tMDS (Gruschkus, Lairson, Dunn, Risser, & Du, 2010).

Το δευτεροπαθές MDS τείνει να είναι πολύ πιο σοβαρό από το πρωτοπαθές MDS. Τα κλινικά συμπτώματα σχετίζονται με την κυτταροπενία, συχνότερα με αναιμία και σπανιότερα με ουδετεροπενία ή/και θρομβοπενία. Σπάνια παρατηρείται οργανομεγαλία. Η πρόγνωση του MDS εξαρτάται από την μορφολογικό υπότυπο και τα κυτταρογενετικά χαρακτηριστικά του, σύμφωνα με τα οποία οι ασθενείς μπορούν να υποδιαιρεθούν σε χαμηλού και υψηλού κινδύνου ομάδα. Οι ασθενείς στην ομάδα χαμηλού κινδύνου αντιμετωπίζονται με μετάγγιση, αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες, ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή λενολιδαμίδη. Αυτοί που ανήκουν στην ομάδα υψηλού κινδύνου αντιμετωπίζονται γενικά με θεραπευτικά σχήματα που χρησιμοποιούνται συνήθως για ασθενείς με οξεία λευχαιμία, όπως αλλογενή μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων (Giudice, et al., 2018).

4.3 Απλαστική αναιμία

Η απλαστική αναιμία (AA) είναι μια σπάνια αιματολογική διαταραχή που προκαλείται από την ανοσοδιαμεσολαβούμενη καταστροφή των HSC στο μυελού των οστών. Η αιμοποίηση αποτυγχάνει, ο αριθμός των κυττάρων του αίματος είναι εξαιρετικά χαμηλά (πανκυτταροπενία) και ο μυελός των οστών εμφανίζεται άδειος. Η μαζική AA είναι μια απειλητική για τη ζωή κατάσταση, η οποία συνδέεται με ένα υψηλό ποσοστό θνησιμότητας. Σχεδόν στους μισούς ασθενείς η AA εμφανίζεται κατά τις τρεις πρώτες δεκαετίες της ζωής (Young N. , 2002).

Τα αίτια εμφάνισης της AA δεν είναι σαφή, όμως η AA σχετίζεται με την έκθεση σε τοξίνες, όπως το βενζόλιο, ή με τη χρήση ορισμένων φαρμάκων, όπως η χλωραμφενικόλη, η καρβαμαζεπίνη, η φαινυτοΐνη και η κινίνη. Η AA είναι παρούσα έως και στο 2% των ασθενών με οξεία ιογενή ηπατίτιδα. Τα κλινικά συμπτώματα σχετίζονται με την κυτταροπενία. Η αναιμία οδηγεί σε κακουχία, ωχρότητα και συναφή συμπτώματα όπως αίσθημα παλμών, θρομβοπενία η οποία συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας, μύλωπες και κοκκιοκυτταροπενία που σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο λοίμωξης. Η AA μπορεί να είναι αποτελεσματικά θεραπεία με ανοσοκατασταλτική θεραπεία ή αλλογενή βλαστικά μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων. Κατά την έναρξη της αρχικής θεραπείας έγκαιρα, το ποσοστό 5ετούς επιβίωσης ανέρχεται στο 75%. Μετά από μια μεταμόσχευση

μυελού των οστών, οι ασθενείς έχουν μακροπρόθεσμο ποσοστό επιβίωσης έως και 90% (Young, Scheinberg, & Calado, 2008).

4.4 Αιμολυτική αναιμία

Η αιμολυτική αναιμία (HA) είναι η αναιμία που οφείλεται στην ανώμαλη διάσπαση των ερυθρών αιμοσφαιρίων είτε στα αιμοφόρα αγγεία (ενδοαγγειακή αιμόλυση) ή εξωαγγειακά από έναν υπερδραστήριο διευρυμένο σπλήνα που παγιδεύει τα κυκλοφορούντα ερυθρά αιμοσφαίρια και τα καταστρέφει. Η HA μπορεί να είναι είτε επίκτητη είτε κληρονομική. Η επίκτητη HA μπορεί να είναι είτε ανοσολογική είτε μη ανοσολογική, ενώ αντιπροσωπεύει περίπου το 5% όλων των αναιμιών (Rubin & Strayer, 2007).

Σημεία αναιμίας (κόπωση, αίσθημα παλμών και αργότερα καρδιακή ανεπάρκεια) είναι γενικά παρόντα. Πρώτο σύμπτωμα της HA μπορεί να είναι ο ίκτερος ως αποτέλεσμα της χολερυθρίνης που προκαλείται από την αποικοδόμηση της αιμοσφαιρίνης. Η θνησιμότητα είναι χαμηλή μεταξύ των ασθενών με HA, αν και οι ηλικιωμένοι ασθενείς και οι ασθενείς με καρδιαγγειακή δυσλειτουργία διατρέχουν υψηλότερο κίνδυνο.

Η συμπτωματική θεραπεία μπορεί να είναι με μετάγγιση αίματος, ενώ η σπληνεκτομή μπορεί να είναι χρήσιμη στην εξωαγγειακή αιμόλυση, επειδή στην περίπτωση αυτή τα περισσότερα ερυθρά αιμοσφαίρια κύτταρα απομακρύνονται από τον σπλήνα (Rubin & Strayer, 2007).

4.5 Κληρονομικά σύνδρομα ανεπάρκειας του μυελού των οστών

Τα κληρονομικά σύνδρομα ανεπάρκειας του μυελού των οστών είναι μια ετερογενής ομάδα διαταραχών που χαρακτηρίζονται από ανεπάρκεια του μυελού των οστών συνήθως σε συνδυασμό με μία ή περισσότερες σωματικές ανωμαλίες. Η ανεπάρκεια του μυελού των οστών, η οποία μπορεί να αφορά το σύνολο ή μία μόνο κυτταρική σειρά, παρουσιάζεται συχνά στην παιδική ηλικία, αλλά σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να μην εμφανιστεί μέχρι την ενηλικίωση (Walne & Dokal, 2009).

Επιπλέον, ορισμένοι ασθενείς που αρχικά χαρακτηρίζονται ως πάσχοντες από ιδιοπαθή απλαστική αναιμία έχουν στην πραγματικότητα κάποια μορφή γενετικών συνδρόμων. Τις τελευταίες δύο δεκαετίες έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη γενετική αυτών των συνδρόμων με 33 γονίδια να έχουν ταυτοποιηθεί μέχρι σήμερα. Οι πρόοδοι

αυτές έχουν προσφέρει καλύτερη κατανόηση της φυσιολογικής αιμοποίησης και του τρόπου με τον οποίο αυτή διαταράσσεται σε ασθενείς με ανεπάρκεια του μυελού των οστών (Walne & Dokal, 2009).

4.5.1 Η αναιμία Fanconi

Η αναιμία Fanconi κληρονομείται συνήθως ως αυτοσωμικό υπολειπόμενο χαρακτηριστικό, αλλά σε ένα μικρό υποσύνολο ασθενών μπορεί να είναι μια X-συνδεδεμένη υπολειπόμενη διαταραχή. Η πάθηση είναι κλινικά ετερογενής, αλλά τα χαρακτηριστικά γνωρίσματα περιλαμβάνουν την προοδευτική ανάπτυξη ανεπάρκειας του μυελού των οστών και αυξημένη προδιάθεση για κακοήθεια (Walne & Dokal, 2009).

Τα προσβεβλημένα άτομα μπορεί επίσης να έχουν μία ή περισσότερες αναπτυξιακές ανωμαλίες, συμπεριλαμβανομένων δερματικών, σκελετικών, ουρογεννητικών, γαστρεντερικών και νευρολογικών ανωμαλιών. Περίπου το 30% των ασθενών με αναιμία Fanconi δεν έχουν εμφανείς σωματικές ανωμαλίες. Η πλειονότητα των ασθενών παρουσιάζεται προς το τέλος της πρώτης δεκαετίας της ζωής. Ωστόσο, όλο και περισσότεροι ασθενείς διαγιγνώσκονται στην ενήλικη ζωή και πολλοί ασθενείς που διαγιγνώσκονται στην παιδική ηλικία επιβιώνουν μέχρι την ενηλικίωση (Walne & Dokal, 2009).

Τα κύτταρα της αναιμίας Fanconi εμφανίζουν υψηλή συχνότητα αυθόρμητων χρωμοσωμικών σπασμάτων και υπερευαισθησία σε παράγοντες διασταύρωσης του DNA, όπως το διποξυβουτάνιο. Αυτή η γονιδιωματική αστάθεια οδήγησε στην ανάπτυξη ενός διαγνωστικού τεστ πριν από δύο δεκαετίες και διευκόλυνε πολλές προόδους, συμπεριλαμβανομένης της αποσαφήνισης της γενετικής με 13 υποτύπους/ομάδες συμπλήρωσης που χαρακτηρίζονται σήμερα. Οι πρωτεΐνες που κωδικοποιούνται από τα γονίδια της αναιμίας Fanconi συμμετέχουν σε ένα περίπλοκο δίκτυο σημαντικό για την επιδιόρθωση του DNA (Walne & Dokal, 2009).

Πιο αναλυτικά, οκτώ από τις πρωτεΐνες της αναιμίας Fanconi (FANCA, FANCB, FANCC, FANCE, FANCF, FANCG, FANCL και FANCM) αλληλεπιδρούν μεταξύ τους και σχηματίζουν ένα πυρηνικό σύμπλοκο που ονομάζεται «πυρηνικό σύμπλοκο της αναιμίας Fanconi». Το πυρηνικό σύμπλοκο της αναιμίας Fanconi απαιτείται για την ενεργοποίηση του πρωτεϊνικού συμπλόκου FANCI-FANCD2 σε μια μονοουβικουιτινωμένη μορφή (FANCI-FANCD2-Ub). Η FANCI-FANCD2-Ub αλληλεπιδρά στη συνέχεια με πρωτεΐνες επιδιόρθωσης

του DNA (συμπεριλαμβανομένων των BRCA2, BRCA1 και RAD51), οδηγώντας στην επιδιόρθωση του κατεστραμμένου DNA (Walne & Dokal, 2009).

Οι ασθενείς με αναιμία Fanconi-D1 έχουν διμερείς μεταλλάξεις στο BRCA2. Αυτές οι παρατηρήσεις έχουν συνδέσει τις πρωτεΐνες της αναιμίας Fanconi με τις BRCA1 και BRCA2 (FANCD1) σε ένα μονοπάτι απόκρισης σε βλάβη του DNA «το μονοπάτι FA/BRCA». Η πρωτεΐνη BRCA2 είναι σημαντική για την επιδιόρθωση των βλαβών του DNA μέσω του ομόλογου ανασυνδυασμού. Τα κύτταρα που στερούνται BRCA2 επιδιορθώνουν ανακριβώς το κατεστραμμένο DNA και είναι υπερευαίσθητα σε παράγοντες διασταύρωσης του DNA. Έχει επίσης παρατηρηθεί ότι η FANCI είναι η BRIP1 (συνεργάτης της BRCA1) και ότι η FANCD1 είναι η PALB2 (συνεργάτης της BRCA2). Τα ευρήματα αυτά ενισχύουν περαιτέρω τη σχέση μεταξύ της αναιμίας Fanconi και της επιδιόρθωσης του DNA (Walne & Dokal, 2009).

4.5.2 Η κλασική συγγενής δυσκεράτωση

Η κλασική συγγενής δυσκεράτωση είναι ένα κληρονομικό σύνδρομο ανεπάρκειας του μυελού των οστών που χαρακτηρίζεται από τη βλεννογονική τριάδα της ανώμαλης μελάγχρωσης του δέρματος, της δυστροφίας των νυχιών και της λευκοπλακίας των βλεννογόνων. Έχουν επίσης αναφερθεί ποικίλες άλλες ανωμαλίες, όπως για παράδειγμα οδοντιατρικές, γαστρεντερικές, ουρογεννητικές, νευρολογικές, οφθαλμολογικές, πνευμονικές και σκελετικές (Walne & Dokal, 2009).

Η ανεπάρκεια του μυελού των οστών είναι η κύρια αιτία θνησιμότητας, ενώ οι ασθενείς έχουν πρόσθετη προδιάθεση για κακοήθεια και θανατηφόρες πνευμονικές επιπλοκές. Έξι γονίδια συγγενούς δυσκεράτωσης (DKC1, TERC, TERT, NOP10, NHP2, TINF2) έχουν αναγνωριστεί μέχρι σήμερα.

Το γονίδιο που μεταλλάσσεται στην X-συνδεόμενη ΔΚ (DKC1) κωδικοποιεί μια εξαιρετικά συντηρημένη πυρηνική πρωτεΐνη που ονομάζεται dyskerin. Η dyskerin συσχετίζεται με την κατηγορία H/ACA του μικρού πυρηνικού RNA στα μικρά νουκλεοπρωτεϊνικά ριβονουκλεοπρωτεϊνικά σωματίδια (snRNP), τα οποία είναι σημαντικά στην καθοδήγηση της μετατροπής της ουρακίλης σε ψευδοουρακίλη κατά την ωρίμανση του ριβοσωμικού RNA. Η dyskerin συνδέεται επίσης με το RNA συστατικό της τελομεράσης (TERC), όπου είναι σημαντική για τη σταθεροποίηση του συμπλόκου της τελομεράσης, το οποίο είναι κρίσιμο για τη διατήρηση των τελομερών (Walne & Dokal, 2009).

Ετερόζυγες μεταλλάξεις στην TERC και την TERT (αντίστροφη μεταγραφάση της τελομεράσης) έχουν βρεθεί σε ασθενείς με αυτοσωμική επικρατούσα συγγενή δυσκεράτωση και σε ορισμένους ασθενείς με απλαστική αναιμία, μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και πνευμονική ίνωση. Ένα υποσύνολο ασθενών με την πολυσυστημική διαταραχή Hoyeraal-Hreidarsson, έχει βρεθεί να έχει μεταλλάξεις της DKC1 (Walne & Dokal, 2009).

Έχει επίσης διαπιστωθεί ότι η αυτοσωμική υπολειπόμενη συγγενής δυσκεράτωση είναι γενετικά ετερογενής με τρεις υποτύπους που οφείλονται σε διμερείς μεταλλάξεις στα NHP2, NOP10 και TERT. Πρόσφατα διαπιστώθηκε ότι ένας υπότυπος της αυτοσωμικής επικρατούς συγγενούς δυσκεράτωσης οφείλεται σε μεταλλάξεις στο TIN2, το οποίο κωδικοποιεί ένα συστατικό του συμπλόκου shelterin που προστατεύει τα τελομερή και ελέγχει την πρόσβαση στα τελομερή (Walne & Dokal, 2009).

Συλλογικά, τα ευρήματα αυτά κατέδειξαν ότι η κλασική συγγενής δυσκεράτωση, το σύνδρομο Hoyeraal-Hreidarsson και μια υποομάδα απλαστικής αναιμίας και μυελοδυσπλαστικού συνδρόμου/οξείας μυελοειδούς λευχαιμίας οφείλονται κυρίως σε ελάττωμα στη συντήρηση των τελομερών και τα κύτταρα από αυτούς τους ασθενείς έχουν πολύ μικρά τελομερή. Οι πολυσυστημικές ανωμαλίες που παρατηρούνται σε αυτούς τους ασθενείς, συμπεριλαμβανομένης της αυξημένης συχνότητας κακοήθειας, έχουν αναδείξει τον κρίσιμο ρόλο των τελομερών και της τελομεράσης στον άνθρωπο (Walne & Dokal, 2009).

4.5.3 Το σύνδρομο Shwachman-Diamond

Το σύνδρομο Shwachman-Diamond είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη διαταραχή που χαρακτηρίζεται από εξωκρινή παγκρεατική ανεπάρκεια, ανεπάρκεια του μυελού των οστών και άλλες σωματικές ανωμαλίες. Το φάσμα των αιματολογικών ανωμαλιών περιλαμβάνει ουδετεροπενία, πανκυτταροπενία (~20%), μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και λευχαιμία (~25%). Στην πλειονότητα (>90%) των ασθενών με σύνδρομο Shwachman-Diamond έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο SBDS. Το προϊόν του γονιδίου SBDS (SBDS) έχει σημαντικό ρόλο στην ωρίμανση της ριβοσωμικής υπομονάδας 60S και, επομένως, στη βιογένεση των ριβοσωμάτων (Menne, et al., 2007).

4.5.4 Η αναιμία Diamond-Blackfan

Η αναιμία Diamond-Blackfan παρουσιάζεται συνήθως στην πρώιμη βρεφική ηλικία, με χαρακτηριστικά αναιμίας. Το χαρακτηριστικό γνώρισμα της κλασικής αναιμίας Diamond-

Blackfan είναι η επιλεκτική μείωση των ερυθροειδών προδρόμων και η νορμοχρωμική μακροκυτταρική αναιμία που σχετίζεται με έναν μεταβλητό αριθμό σωματικών ανωμαλιών, όπως κρανιοπροσωπικές, οσφυϊκές, καρδιακές και ουρογεννητικές δυσπλασίες. Το μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο και η οξεία μυελοειδής λευχαιμία έχουν αναφερθεί σε λίγους ασθενείς, γεγονός που υποδηλώνει αυξημένη προδιάθεση για αιματολογικές κακοήθειες. Υπάρχουν επίσης περιπτώσεις στις οποίες η νόσος έχει εξελιχθεί σε απλαστική αναιμία. Έτσι, αν και η αναιμία Diamond-Blackfan έχει θεωρηθεί κλασικά ως καθαρή ερυθροκυτταρική απλασία, μπορεί να παρατηρηθεί μια πιο σφαιρική αιμοποιητική βλάβη (Vlachos, et al., 2008).

Το πρώτο γονίδιο της αναιμίας Diamond-Blackfan (RPS19) ταυτοποιήθηκε το 1999 και στους δυτικούς πληθυσμούς αντιπροσωπεύει περίπου το 25% των περιπτώσεων της διαταραχής. Στη συνέχεια αναφέρθηκαν επίσης ετερόζυγες μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια που κωδικοποιούν για ριβοσωμικές πρωτεΐνες των μικρών (RPS24, RPS17, RPS7, RPS10, RPS26) και μεγάλων (RPL5, RPL11, RPL35A) ριβοσωμικών υπομονάδων. Πλέον είναι δυνατό να καθοριστεί η γενετική βάση περίπου του 50-60% των περιπτώσεων DBA (Doherty, et al., 2010).

Οι παρατηρήσεις αυτές κατέδειξαν ότι η αναιμία Diamond-Blackfan είναι μια διαταραχή της βιογένεσης των ριβοσωμάτων. Είναι αξιοσημείωτο ότι οι ασθενείς με μεταλλάξεις στο γονίδιο RPL5 τείνουν να έχουν πολλαπλές σωματικές ανωμαλίες και καρδιακές ανωμαλίες, ενώ οι μεμονωμένες δυσλειτουργίες του αντίχειρα παρατηρούνται κυρίως σε ασθενείς με ετερόζυγες μεταλλάξεις RPL11 (Doherty, et al., 2010).

Μεταξύ των Ιαπώνων, οι μεταλλάξεις RPS19 αντιπροσωπεύουν μόνο το 13% περίπου των περιπτώσεων αναιμίας Diamond-Blackfan και υπάρχουν επίσης κάποιες διαφορές στους κλινικούς φαινότυπους που σχετίζονται με τα διάφορα γονίδια της αναιμίας Diamond-Blackfan σε αυτόν τον πληθυσμό σε σύγκριση με εκείνους των δυτικών πληθυσμών. Αυτό υποδηλώνει εθνοτικές διαφορές στη φαινοτυπική έκφραση, ένα χαρακτηριστικό που έχει παρατηρηθεί στο παρελθόν σε άλλες γενετικές ασθένειες, συμπεριλαμβανομένης της αναιμίας Fanconi (Konno, et al., 2010).

4.5.5 Η σοβαρή συγγενής ουδετεροπενία

Η σοβαρή συγγενής ουδετεροπενία, όπως υποδηλώνει και το όνομά της, χαρακτηρίζεται από βαθιά περιφερική ουδετεροπενία ($<0,2 \times 10^9/L$). Οι ασθενείς με τη συγγενή διαταραχή

παρουσιάζουν συνήθως υποτροπιάζουσες, απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις κατά τη βρεφική ηλικία. Η εξέταση του μυελού των οστών αποκαλύπτει συνήθως μια διακοπή της ωρίμανσης στη μυελοειδή σειρά (Welte & Zeidler, 2009).

Η νόσος μπορεί να εξελιχθεί σε μυελοδυσπλασία και λευχαιμία, συνήθως με την απόκτηση δευτερογενών μεταλλάξεων, συμπεριλαμβανομένων μεταλλάξεων στον υποδοχέα του παράγοντα διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων. Στην πλειονότητα των ασθενών έχουν καταδειχθεί ετερόζυγες μεταλλάξεις στο γονίδιο της ελαστάσης των ουδετερόφιλων (ELA2). Οι μεταλλάξεις αυτές πιστεύεται ότι οδηγούν στη συσσώρευση μιας μη λειτουργικής πρωτεΐνης, η οποία με τη σειρά της πυροδοτεί μια αντίδραση αναδιπλωμένης πρωτεΐνης που οδηγεί σε αναστολή της ωρίμανσης.

Έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με διμερείς μεταλλάξεις στο γονίδιο HAX1 που προβλέπεται ότι οδηγούν σε ελαττώματα στον κυτταρικό θάνατο. Μεταλλάξεις σε άλλα γονίδια (GFI1, WASP) είναι επίσης γνωστό ότι σχετίζονται με σοβαρή συγγενή ουδετεροπενία, καταδεικνύοντας γενετική ετερογένεια (Welte & Zeidler, 2009).

4.5.6 Η συγγενής αμεγακαρουκυτταρική θρομβοπενία

Η συγγενής αμεγακαρουκυτταρική θρομβοπενία παρουσιάζεται συνήθως στη βρεφική ηλικία και χαρακτηρίζεται από μεμονωμένη θρομβοπενία και μείωση ή απουσία μεγακαρουκυττάρων στο μυελό των οστών, αλλά συνήθως δεν παρουσιάζει σωματικές ανωμαλίες. Περίπου το 50% των ασθενών αναπτύσσουν απλαστική αναιμία, συνήθως έως την ηλικία των 5 ετών. Η συγγενής αμεγακαρουκυτταρική θρομβοπενία μπορεί επίσης να εξελιχθεί σε μυελοδυσπλαστικό σύνδρομο ή λευχαιμία. Σε μια υποομάδα ασθενών με συγγενή αμεγακαρουκυτταρική θρομβοκυτταροπενία έχουν εντοπιστεί διμερείς μεταλλάξεις στο γονίδιο που κωδικοποιεί τον υποδοχέα της θρομβοποιητίνης (c-MPL) (Rubin & Strayer, 2007).

Κεφάλαιο 5: Ενημέρωση και στάση πολιτών σχετικά με τη μεταμόσχευση και τη δωρεά μυελού των οστών

5.1 Εθελοντισμός στην Ελλάδα

Ο μικρός αριθμός εθελοντών δοτών μυελού των οστών στην Ελλάδα οφείλεται στην ελλιπή ενημέρωση του κοινού σχετικά με την διαδικασία και τις πιθανές επιπλοκές. Επιπλέον, το γεγονός ότι τα σημεία εγγραφής των δωρητών βρίσκονται σε συγκεκριμένες πόλεις της Ελλάδας, αποτρέπει τους πιθανούς δωρητές που κατοικούν σε απομακρυσμένα σημεία της χώρας (ΕΚΠΑ, 2017).

Ο αριθμός των εγγεγραμμένων δωρητών είναι ιδιαίτερα μικρός για την κάλυψη των αναγκών της χώρας. Επομένως, συγκριτικά με άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης όπου ο αριθμός των δωρητών είναι μεγαλύτερος, οι κάτοικοι της Ελλάδας αντιμετωπίζουν χαμηλό ποσοστό εύρεσης συμβατού δότη. Το γεγονός αυτό έχει ως αποτέλεσμα πολλοί Έλληνες να πεθαίνουν εξαιτίας της έλλειψης μοσχεύματος ή να αναγκάζονται να μετακινηθούν σε άλλες χώρες για να μπορέσουν να βρουν μόσχευμα (ΕΚΠΑ, 2017).

Παρατηρείται χαμηλή ανταπόκριση στις ανάγκες των ασθενών στην περίπτωση της Ελλάδας η οποία εκτιμάται ότι οφείλεται κυρίως στην ελλιπή ενημέρωση των πολιτών σχετικά με τη διαδικασία της μεταμόσχευσης μυελού των οστών. Οι πολίτες εμφανίζονται επιφυλακτικοί και καχύποπτοι στην αναφορά διαδικασιών μεταμοσχεύσεων και δεν εκφράζουν εύκολα την επιθυμία να γίνουν δωρητές (ΕΚΠΑ, 2017).

Επιπλέον, θα πρέπει να σημειωθεί ότι στον χαμηλό αριθμό δωρητών συμβάλλει και η έλλειψη εξειδικευμένου προσωπικού στα νοσοκομεία και τα ιατρικά κέντρα της χώρας, το οποίο θα ενημέρωνε σωστά τους πολίτες σχετικά με την διαδικασία της μεταμόσχευσης (ΕΚΠΑ, 2017).

Όσον αφορά και τη δωρεά οργάνων, η Ελλάδα είναι μία από τις χώρες με τον χαμηλότερο αριθμό μεταμοσχεύσεων ετησίως. Ο αριθμός των νεκρών δωρητών οργάνων ήταν 4,1 ανά εκατομμύριο άτομα (rmp) το 2018, ενώ σε άλλες χώρες της Ευρωπαϊκής Ένωσης, όπως η Πορτογαλία, το ποσοστό αυξήθηκε σε 33,4 rmp, κατά το ίδιο έτος. Αν και το νομικό σύστημα και ο κανονισμός των μεταμοσχεύσεων είναι ίδιος και για τις δύο χώρες, μια εξήγηση για αυτή την διαφορά μπορεί να οφείλεται στην οικονομική κρίση ή στην πανδημία SARS-COV-2 που επηρέασε τους πολίτες και την οικονομία της χώρας σε σημαντικό βαθμό (Morris, Zavos, Menoudakou, Karampinis, & Boletis, 2016).

Παρατηρείται ότι σε περιπτώσεις που άτομα με συγγενή ή φίλο που έχει ήδη εγγραφεί ως δότης, τακτικοί αιμοδότες, άτομα με συγγενή ή φίλο που έχει ανάγκη μυελού των οστών, άτομα που συζήτησαν με την οικογένειά τους για τη δωρεά οργάνων και άτομα που έχουν ενημερωθεί για τη μεταμόσχευση μυελού των οστών είναι αυξημένη η πιθανότητα να γίνουν δότες μυελού των οστών (Galanis, Sparos, Katostaras, Velonakis, & Kalokerinou, 2008).

Η σωστή ενημέρωση των συγγενών σε περίπτωση θανάτου για την δωρεά οργάνων συμβάλλει στη θετική στάση για την δωρεά. Σύμφωνα με την μελέτη των Symvoulakis et al. (2012) η εκπαίδευση των επαγγελματιών υγείας θα μπορούσε να διαδραματίσει βασικό ρόλο στην ευαισθητοποίηση και την παροχή γνώσεων, με σκοπό την αύξηση της δωρεάς οργάνων και των μεταμοσχεύσεων (Symvoulakis, et al., 2012)

Στη μελέτη των Lei et al. (2018) με δείγμα 1.589 φοιτητών από διάφορα επιστημονικά πεδία παγκοσμίως, έδειξε ότι μόνο επτά φοιτητές ήταν πράγματι εγγεγραμμένοι ως δωρητές οργάνων, ενώ το 9,8% των συμμετεχόντων δήλωσαν πρόθυμοι να δωρίσουν (Lei, Deng, Zhang, Dong, & Luo, 2018). Στη μελέτη των Cicolini et al. (2019) πραγματοποιήθηκε μια προσπάθεια εντοπισμού των αιτιών που οι φοιτητές νοσηλευτικής δεν δωρίζουν συχνά αίμα, με κυριότερους λόγους την έλλειψη χρόνου και τον τρόπο ζωής που ακολουθούν, ο οποίος δεν τους επιτρέπει να δώσουν αίμα (Cicolini, et al., 2019).

Στη μελέτη των Hyde, McLaren & White (2014) παρατηρήθηκε ότι οι λόγοι που τα άτομα δεν είναι πρόθυμα να γίνουν δότες μυελού των οστών είναι η πεποίθηση ότι η δωρεά μυελού των οστών είναι μια παρεμβατική πράξη, η μη στήριξη από συγγενείς στην απόφαση αυτή, η ελλιπής γνώση σχετικά με την διαδικασία, τον τρόπο εγγραφής για δωρεά και ο φόβος για πιθανές παρενέργειες μετά την διαδικασία (Hyde, McLaren, & White, 2014).

5.2 Κέντρα εθελοντισμού

Στην Ελλάδα βασικός ρυθμιστής της δωρεάς και της μεταμόσχευσης οργάνων και μυελού είναι ο Εθνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων (EOM). Ο EOM είναι υπεύθυνος για (ΕΚΠΑ, 2017):

- Την οργάνωση και την ρύθμιση των μεταμοσχεύσεων στην Ελλάδα.
- Την διασφάλιση της δημόσιας εμπιστοσύνης.

- Την ευαισθητοποίηση και την ενημέρωση του κοινού, αλλά και της επισημονικής κοινότητας για τα πλεονεκτήματα της δωρεάς και την διαδικασία της μεταμόσχευσης.
- Την αξιοποίηση των μοσχευμάτων που προέρχονται από δότες που έχουν αποβιώσει.
- Την διασφάλιση της αυτάρκειας του διαθέσιμου αριθμού δοτών μυελού των οστών της χώρας.
- Την ενημέρωση του κοινού σχετικά με την διαδικασία της μεταμόσχευσης, τα πλεονεκτήματα και τις πιθανές επιπλοκές.
- Την διασφάλιση της ισχύουσας πολιτικής στο θέμα των μεταμοσχεύσεων σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που ισχύουν στην Ευρωπαϊκή Ένωση.
- Την συνεχή ενημέρωση σχετικά με τις εξελίξεις στον τομέα των μεταμοσχεύσεων.
- Την προώθηση και τον σχεδιασμό προωθητικών προγραμμάτων με σκοπό την ενημέρωση του κοινού και την αύξηση του αριθμού των εθελοντών δοτών.
- Τον καθορισμό του πλαισίου της ποιότητας και της ασφάλειας της διαδικασίας της δωρεάς και μεταμόσχευσης.
- Την χορήγηση, ανανέωση ή την ανάκληση της άδειας σε Οργανισμούς Αφαίρεσης, Μονάδες Μεταμόσχευσης, Οργανισμούς Προμήθειας Ιστών και Κυττάρων, Τράπεζες Ιστών και Κυττάρων, Ιδιωτικές Τράπεζες Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος, Τράπεζες Ομφαλοπλακουντιακού Αίματος, Μονάδες Εφαρμογής Ιστών και Κυττάρων.
- Τον καθορισμό των απαραίτητων προϋποθέσεων που απαιτούνται για την χορήγηση άδειας στους οργανισμούς.
- Τον τακτικό έλεγχο των οργανισμών με σκοπό την διασφάλιση της ασφάλειας των εθελοντών δοτών.
- Την αξιολόγηση των οργανισμών κάθε χρόνο για τον τρόπο λειτουργίας και την τήρηση των κανονισμών.
- Την εφαρμογή και την διαχείριση συστήματος στοιχείων σχετικά με τις παρενέργειες.

- Την προώθηση της δωρεάς στο ευρύ κοινό και την επαρκή ενημέρωσή του σχετικά με την διαδικασία της μεταμόσχευσης.
- Τον έλεγχο της μεταφοράς των οργάνων από και σε άλλες χώρες.
- Την προστασία των προσωπικών δεδομένων των εθελοντών δοτών.
- Την ενημέρωση των επαγγελματιών υγείας σχετικά με τις εξελίξεις, αλλά και τους ισχύοντες κανονισμούς στον τομέα των μεταμοσχεύσεων.

Οι μονάδες μεταμόσχευσης οργάνων στην Ελλάδα είναι το Ωνάσειο Καρδιοχειρουργικό Κέντρο, το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Λαϊκό», το Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Ευαγγελισμός», το Γενικό Νοσοκομείο Θεσσαλονίκης «Ιπποκράτειο», το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ρίου Πατρών και το Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Ιωαννίνων (ΕΚΠΑ, 2017).

Μονάδες αλλογενούς μεταμόσχευσης μυελού των οστών είναι το Γ.Ν.Θ. «Γ. Παπανικολάου», το Γ.Ν.Α. «Ο Ευαγγελισμός», το Νοσοκομείο Παιδών «Αγία Σοφία», το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο της Πάτρας και το Νοσοκομείο «Αττικό», ενώ μονάδες αυτόλογων μεταμοσχεύσεων βρίσκονται στα νοσοκομεία Λαϊκό, Αλεξάνδρα, Άγιος Σάββας, Μεταξά και Υγεία στην Αττική, καθώς και το Πανεπιστημιακό Νοσοκομείο Ηρακλείου Κρήτης (ΕΚΠΑ, 2017).

5.3 Κριτήρια επιλογής δότη

Οι εθελοντές δότες μυελού των οστών θα πρέπει να πληρούν κάποια ιατρικά κριτήρια με στόχο την προστασία τόσο του ασθενή όσο και του δότη.

Δεν μπορούν να γίνουν δότες τα άτομα που πάσχουν από (ΚΕΔΜΟΠ, 2023):

- Χρόνιες παθήσεις, όπως άσθμα, σακχαρώδη διαβήτη τύπου Ι, καρδιακές παθήσεις, καρκίνος, κίρρωση ήπατος, κ.α.
- Μεταδοτικές ασθένειες, όπως τον ιό του HIV, ηπατίτιδες.
- Αυτοάνοσα νοσήματα, όπως νόσο του Crohn, ρευματοειδή αρθρίτιδα, κ.α.

Ακόμη, στην περίπτωση που κάποιοι εθελοντές δότες έχουν αντιμετωπίσει τις εξής παθήσεις θα πρέπει να ενημερώσουν το ιατρικό προσωπικό αναλυτικά (ΚΕΔΜΟΠ, 2023):

- **Αναιμία:** θα πρέπει ο εθελοντής δότης να έχει ολοκληρώσει τη φαρμακευτική αγωγή και διαθέτει φυσιολογικές τιμές αιμοσφαιρίνης.
- **Άσθμα:** στην περίπτωση χορήγησης φαρμακευτικής αγωγής για την αντιμετώπιση του άσθματος δεν μπορεί να γίνει εγγραφή του εθελοντή. Στην περίπτωση που το άτομο λαμβάνει σπάνια αγωγή ή το άσθμα είναι αποτέλεσμα αλλεργίας μπορεί να γίνει η εγγραφή του.
- **Παθήσεις του γαστρεντερικού συστήματος, όπως έλκος, κλπ.:** η εγγραφή γίνεται όταν η πάθηση είναι υπό έλεγχο.
- **Σακχαρώδης διαβήτης:** ο εθελοντής μπορεί να εγγραφεί μόνο αν ελέγχει την νόσο με την υιοθέτηση διατροφής. Σε περίπτωση χορήγησης ινσουλίνης για τον έλεγχο της νόσου, δεν πραγματοποιείται η εγγραφή του εθελοντή.
- **Εγκυμοσύνη:** η εγγραφή είναι αποδεκτή μόνο αν έχουν περάσει τρεις μήνες από τον τοκετό.
- **Ενδομητρίωση:** η εθελόντρια θα πρέπει να έχει την γνώμη τη συγκατάθεση του γιατρού της για να μπορέσει να πραγματοποιήσει την εγγραφή της.
- **Επιληψία:** στην περίπτωση που ο εθελοντής λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση της επιληψίας δεν μπορεί να πραγματοποιήσει την εγγραφή του. Αντίθετα, στην περίπτωση που δεν λαμβάνει συνεχή φαρμακευτική αγωγή και δεν έχει υποστεί κρίση επιληψίας σε διάστημα πέντε ετών, μπορεί να πραγματοποιήσει την εγγραφή του.
- **Ηπατίτιδα Α:** στην περίπτωση που ο εθελοντής δεν παρουσιάζει συμπτώματα της ασθένειας για πάνω από τρία χρόνια, μπορεί να πραγματοποιήσει την εγγραφή του.
- **Θαλασσαιμία και Μεσογειακή Αναιμία:** Μόνο οι φορείς των ασθενειών αυτών μπορούν να γίνουν εθελοντές δότες.
- **Θυρεοειδής:** στην περίπτωση χορήγησης του φαρμάκου thyroxine για τον έλεγχο της λειτουργίας του θυρεοειδή ο εθελοντής μπορεί να εγγραφεί. Στην περίπτωση που λαμβάνει κάποιο άλλο φαρμακευτικό σκεύασμα θα πρέπει να πραγματοποιείται ξεχωριστή ιατρική εκτίμηση για την εγγραφή του.

- Κατάθλιψη: η εγγραφή του εθελοντή εξαρτάται από την φαρμακευτική αγωγή που λαμβάνει για την αντιμετώπιση της κατάθλιψης και θα πρέπει να εκτιμάται η κάθε περίπτωση ξεχωριστά.
- Μαλάρια: για να μπορέσει ο εθελοντής να εγγραφεί θα πρέπει να έχουν περάσει πάνω από πέντε χρόνια χωρίς να έχει συμπτώματα.
- Πολιομυελίτιδα: η εγγραφή είναι δυνατή μόνο σε περιπτώσεις που δεν αντιμετωπίζουν σοβαρές σωματικές αναπηρίες.
- Οστεαρθρίτιδα: η εγγραφή δεν είναι δυνατή όταν ο εθελοντής λαμβάνει κορτιζόνη ή εμφανίζει προβλήματα στην σπονδυλική του στήλη.
- Οστεομυελίτιδα: εξαρτάται από την κατάσταση της υγείας του ατόμου. Στην περίπτωση που ο εθελοντής είναι σε καλή κατάσταση μπορεί να εγγραφεί.
- Σκολίωση: ο εθελοντής μπορεί να εγγραφεί μόνο στην περίπτωση που δεν λαμβάνει κάποια φαρμακευτική αγωγή και δεν αντιμετωπίζει προβλήματα με την πλάτη του/της.
- Σπονδυλικές παθήσεις/Δισκοπάθεια: εθελοντές που αντιμετωπίζουν σοβαρές μορφές των παθήσεων δεν μπορούν να εγγραφούν.
- Τατουάζ: θα πρέπει να έχουν περάσει 6 μήνες από τότε που το απέκτησε ο εθελοντής.
- Υστερεκτομή: η εθελόντρια μπορεί να εγγραφεί αν έχει περάσει πάνω από ένα έτος από την χειρουργική επέμβαση και αν δεν εμφανίζει άλλες μορφές κακοήθειας.
- Φυματίωση: ο εθελοντής μπορεί να εγγραφεί αν δεν λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή τα τελευταία πέντε χρόνια.
- Χειρουργική Επέμβαση: ο εθελοντής μπορεί να πραγματοποιήσει την εγγραφή του αν έχει περάσει πάνω από ένα έτος από την χειρουργική επέμβαση.
- Χολολιθίαση: ο εθελοντής που έχει προχωρήσει σε χειρουργική επέμβαση και δεν αντιμετωπίζει άλλα προβλήματα μπορεί να πραγματοποιήσει την εγγραφή του.
- Υψηλή αρτηριακή πίεση: ο εθελοντής μπορεί να εγγραφεί αν ελέγχει τις τιμές της αρτηριακής πίεσης με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

- Υψηλή χοληστερόλη: ο εθελοντής μπορεί να εγγραφεί αν ελέγχει τις τιμές της χοληστερόλης με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή ή χωρίς να λαμβάνει φαρμακευτική αγωγή.
- Ψωρίαση: ο εθελοντής μπορεί να εγγραφεί μόνο αν δεν αντιμετωπίζει βαριάς μορφής ψωρίαση.

Κεφάλαιο 6: Συμπεράσματα και Μελλοντικές Προσεγγίσεις

Ο αριθμός των ασθενών που διαγιγνώσκονται με βαριάς μορφής αιματολογικές ασθένειες αυξάνεται συνεχώς, με την μεταμόσχευση να παρέχει τη δυνατότητα αντικατάστασης ενός μη λειτουργικού με έναν υγιή μυελό των οστών και της αναγέννησης ενός καινούργιου ανοσοποιητικού συστήματος. Η μεταμόσχευση αποτελεί μια πολύπλοκη διαδικασία που απαιτεί εξειδικευμένα κέντρα με κατάλληλα εκπαιδευμένο ιατρικό και παραϊατρικό προσωπικό. Πρόκειται για διαδικασία που διαρκεί πολλούς μήνες και μόνο μετά από αρκετά χρόνια μπορούμε να μιλήσουμε για οριστική ίαση.

Στην αλλογενή μεταμόσχευση, το μόσχευμα λαμβάνεται από άλλον υγιή άνθρωπο και απαραίτητη προϋπόθεση είναι η ύπαρξη ικανοποιητικού βαθμού ιστοσυμβατότητας μεταξύ δότη και λήπτη, ενώ η αυτόλογη μεταμόσχευση είναι άμεσα διαθέσιμη και δεν χρειάζεται να εντοπιστεί ένας δότης που ταιριάζει με το HLA. Επιπλέον, σε αυτό τον τύπο μεταμόσχευσης ο κίνδυνος σοβαρών επιπλοκών είναι μειωμένος, ενώ δεν απαιτείται η χορήγηση ανοσοκατασταλτικής θεραπείας για να αποφευχθεί η απόρριψη του μοσχεύματος. Ακόμη, το ποσοστό να απορριφθεί το μόσχευμα, αλλά και της θνησιμότητας είναι ιδιαίτερα χαμηλό.

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να σημειωθεί ότι η αυτόλογη μεταμόσχευση ενέχει και επιπλοκές όπως μόλυνση του αυτομοσχεύματος με κλωνογονικά κύτταρα όγκου που μπορούν να συμβάλουν στην υποτροπή της νόσου. Ακόμη, παρατηρείται αυξημένη πιθανότητα υποτροπής μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση σε σύγκριση με την αλλογενή.

Αντίθετα, η αλλογενής μεταμόσχευση πλεονεκτεί έναντι της αυτόλογης στο ότι το μόσχευμα είναι απαλλαγμένο από μολυσματικά κύτταρα όγκου, μειώνοντας τον κίνδυνο υποτροπής της νόσου.

Συνολικά, οι μεγαλύτεροι κίνδυνοι που συνδέονται με την αυτόλογη μεταμόσχευση βλαστικών κυττάρων είναι η απόρριψη των κυττάρων και η επανεισαγωγή καρκινικών κυττάρων στον ασθενή. Στην αλλογενή μεταμόσχευση ο μεγαλύτερος κίνδυνος είναι η απόρριψη των νέων βλαστικών κυττάρων και η μόλυνση του ασθενή από αυτά. Υπάρχουν σαφείς διαφορές μεταξύ αυτόλογης και αλλογενούς μεταμόσχευσης, οι οποίες περιλαμβάνουν από πού προέρχονται τα κύτταρα και την ικανότητά τους να καταπολεμούν ασθένειες. Το μεγαλύτερο πλεονέκτημα των αλλογενών μεταμοσχεύσεων είναι το μόσχευμα έναντι του καρκίνου και ο μεγαλύτερος κίνδυνος είναι η απόρριψη των βλαστικών κυττάρων του δότη. Όμως, ο κίνδυνος αυτός μπορεί να μειωθεί με την εύρεση ενός τρόπου για την ακριβή αντιστοίχιση των βλαστικών κυττάρων ή με την εύρεση ενός τρόπου να μειωθεί η πιθανότητα απόρριψης του μοσχεύματος.

Αν και η πρόοδος της ιατρικής τεχνολογίας έχει ελαχιστοποιήσει την εμφάνιση μιας σοβαρής επιπλοκής, παρόλα αυτά είναι πιθανό να συμβούν σοβαρές ακόμη και δυνητικά θανατηφόρες επιπλοκές. Σοβαρές επιπλοκές αποτελούν οι λοιμώξεις, η απόρριψη του μοσχεύματος και η αντίδραση του μοσχεύματος κατά του ξενιστή. Παρόλα αυτά, η έγκαιρη διάγνωση τέτοιων επιπλοκών και η χορήγηση της κατάλληλης θεραπείας μπορούν να μειώσουν σημαντικά τον κίνδυνο.

Η αναρρόφηση και η βιοψία μυελού των οστών αποτελεί πολύτιμη διαγνωστική αξία ως μια ασφαλής διαδικασία καθοδηγούμενη από την αξονική απεικόνιση. Αν και η διαδικασία πραγματοποιείται εδώ και πάνω από τριάντα χρόνια, η Ελλάδα αποτελεί χώρα με ιδιαίτερα χαμηλό αριθμό δοτών. Ο μικρός αριθμός εθελοντών δοτών μυελού των οστών στην Ελλάδα οφείλεται στην ελλιπή ενημέρωση του κοινού σχετικά με την διαδικασία και τις πιθανές επιπλοκές. Ο αριθμός των εγγεγραμμένων δωρητών είναι ιδιαίτερα μικρός για την κάλυψη των αναγκών της χώρας, με αποτέλεσμα πολλοί Έλληνες να πεθαίνουν εξαιτίας της έλλειψης μοσχεύματος ή να αναγκάζονται να μετακινηθούν σε άλλες χώρες για να μπορέσουν να βρουν μόσχευμα.

Η ανάγκη προσέλκυσης εθελοντών παραμένει μεγάλη, με τη σωστή ενημέρωση του πληθυσμού να διαδραματίζει το καθοριστικό ρόλο για την αύξηση του αριθμού των εθελοντών δοτών. Προκειμένου η μεταμόσχευση να είναι επιτυχής είναι απαραίτητο να αναζητηθεί ο κατάλληλος δότης, να γίνει ευρέως γνωστό ποιοι μπορούν να γίνουν δότες, τι συμβαίνει εάν ένας εθελοντής βρεθεί τελικά συμβατός με έναν ασθενή και ο τρόπος λήψης του μοσχεύματος.

Κατά τη λήψη της γραπτής συγκατάθεσης από τους δωρητές, είναι σημαντικό να είναι πλήρως ενημερωμένοι για την διαδικασία. Η προστασία της ταυτότητας του δότη, η σωματική εξέταση και η ψυχολογική αξιολόγηση από το ιατρικό προσωπικό, εξηγώντας ακριβώς τον τρόπο με τον οποίο τα βλαστοκύτταρα ή ο μυελός των οστών θα ληφθεί και θα γίνουν άλλες διαδικασίες, και η προφορική εξήγηση ότι η ζωή του ασθενούς θα τεθεί σε κίνδυνο εάν η απόφαση αλλάξει στο τελευταίο στάδιο είναι απαραίτητα. Ακόμη, είναι σημαντικό να δοθεί αρκετός χρόνος στον δότη για να λάβει την απόφασή του.

Πρέπει να αναληφθούν δράσεις για τη βελτίωση της συνολικής στάσης απέναντι στη δωρεά αίματος, οργάνων, ιστών και μυελού των οστών. Απαιτούνται κοινές πρωτοβουλίες επαγγελματιών στον ιατρικό, κοινωνικό και εκπαιδευτικό τομέα, σε συνδυασμό με μια σύγχρονη αντίληψη για τη χάραξη πολιτικής, προκειμένου να επιτευχθούν αλλαγές και να αυξηθούν τα ποσοστά δωρεάς οργάνων.

Ακόμη, η σύνδεση του συναισθηματικού υπόβαθρου με τη δωρεά αίματος και οργάνων, θα μπορούσε να αποτελέσει μια ορθολογική οδό, για την έρευνα και τη μεταρρύθμιση της πολιτικής, που πρέπει να διερευνηθεί. Μελλοντικές μελέτες μεταξύ διαφορετικών κοινωνικών ομάδων θα μπορούσαν να διερευνήσουν ποια παρέμβαση είναι πιο αποτελεσματική για την προσέγγιση των διαφορετικών πληθυσμιακών ομάδων και την αύξηση του αριθμού των εθελοντών οδών.

Ακόμη, θα πρέπει να σημειωθεί ότι η παγκόσμια συνεργασία για την ανταλλαγή βλαστικών κυττάρων αίματος αποτελεί πρόκληση, καθώς περιλαμβάνει πρακτικά αλλά και ηθικά ζητήματα. Η Παγκόσμια Ένωση Δοτών Μυελού των Οστών (WMDA) εργάζεται προς την κατεύθυνση της τυποποίησης αναπτύσσοντας πρότυπα και κατευθυντήριες γραμμές για τη διεθνή ανταλλαγή βλαστικών κυττάρων αίματος. Επί του παρόντος, η WMDA αντιμετωπίζει ερωτήματα σχετικά με την ανωνυμία του δότη και του λήπτη μετά τη μεταμόσχευση. Ορισμένα μητρώα επιτρέπουν την επαφή μεταξύ δωρητή και λήπτη μετά τη δωρεά, ενώ άλλα μητρώα επιτρέπουν μόνο την ανώνυμη επαφή ή καμία επαφή ή καθόλου επαφή. Δεδομένου ότι τα βλαστικά κύτταρα αίματος ανταλλάσσονται σε όλο τον κόσμο, τα μητρώα έρχονται αντιμέτωπα με την πολιτική άλλων μητρώων.

Για να μπορέσουν τα μητρώα να ενημερώσουν σωστά τους δότες και τους λήπτες σχετικά με την πολιτική του άλλου μητρώου, και κατά συνέπεια τη διαδικασία που θα εφαρμοστεί γι' αυτούς, είναι σημαντικό τα μητρώα να έχουν μια σαφώς καθορισμένη πολιτική για την επαφή μετά τη δωρεά.

Η μεταμόσχευση κυττάρων μυελού των οστών είναι μια διαδικασία που αποφέρει μεγάλα οφέλη σε όλο και περισσότερους ασθενείς. Οι διαδικασίες και τα πρωτόκολλα που σχετίζονται με τη μεταμόσχευση βελτιώνονται συνεχώς, ώστε να εξασφαλίζονται τα καλύτερα δυνατά αποτελέσματα με τον μικρότερο δυνατό κίνδυνο επιπλοκών. Ωστόσο, θα πρέπει να θυμόμαστε ότι σε περιπτώσεις που απαιτείται αλλογενής μεταμόσχευση κυττάρων μυελού των οστών, το σημαντικότερο στοιχείο που επιτρέπει τη διαδικασία αυτή είναι η εξεύρεση κατάλληλου δότη - γενετικά συμβατού με τον ασθενή που χρήζει μεταμόσχευσης. Επομένως, ο βασικός παράγοντας για τη συνέχιση της ευρείας χρήσης αυτής της μεθόδου θεραπείας είναι η συνεχής προσέλκυση νέων δυνητικών δοτών κυττάρων μυελού των οστών, αλλά και η λήψη, όσο το δυνατόν συχνότερα, της συγκατάθεσης για τη διαδικασία από δυνητικούς δότες των οποίων τα κύτταρα έχουν αποδειχθεί κατάλληλα για μεταμόσχευση σε συγκεκριμένο ασθενή.

Συμπερασματικά, για να επιτευχθούν αυτοί οι στόχοι, οι δραστηριότητες θα πρέπει να στοχεύουν κυρίως στη διάδοση της ιδέας της δωρεάς, στην ευαισθητοποίηση των ανθρώπων σχετικά με τις μεθόδους μεταμόσχευσης βλαστικών κυττάρων μυελού των οστών και στην ανάδειξη των πλεονεκτημάτων που προσφέρουν οι διαδικασίες αυτές.

Αναφορές

- Abuelgasim, K., Ahmed, G., Alqahtani, J., Alayed, A., Alaskar, A., & Malik, M. (2016). Depression and anxiety in patients with hematological malignancies, prevalence, and associated factors. *Saudi medical journal.*, *37*(8), σσ. 877-881.
- Ahya, V. (2017). Noninfectious Acute Lung Injury Syndromes Early After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Clin. Chest Med.*, *38*, σσ. 595-606.
- Al-Mansour, Z., Nelson, B., & Evens, A. (2013). Post-transplant lymphoproliferative disease (PLTD): risk factors, diagnosis, and current treatment strategies. *Current hematologic malignancy reports.*, *8*(3), σσ. 173-183.
- Amonoo, H., Massey, C., Freedman, M., El-Jawahri, A., Vitagliano, H., Pirl, W., & Huffman, J. (2019). Psychological Considerations in Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Psychosomatics.*, *60*(4), σσ. 331-342.
- Balletto, E., & Mikuska, M. (2015). Bacterial Infections in Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients. *Mediterranean journal of hematology and infectious diseases.*, *7*(1), σ. e2015045.
- Baumgartner, A., Bargetzi, A., Zueger, N., Medinger, M., Passweg, J., Schanz, U., . . . Pichard, C. (2017). Nutritional support practices in hematopoietic stem cell transplantation centers: A nationwide comparison. *Nutrition*, *35*(1), σσ. 43-50.
- Beauchamp, T., & Chidress, J. (2013). *Principles of biomedical ethics*. (7 εκδ.). London.: Oxford University Press.
- Bergeron, A., Chevret, S., Peffault de Latour, R., Chagnon, K., de Margerie-Mellon, C., Riviere, F., . . . Tazi, A. (2018). Noninfectious lung complications after allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *The European respiratory journal.*, *51*(5), σ. 1702617.
- Bhatia, R., & Deeg, H. (2011). Treatment-related myelodysplastic syndrome: Molecular characteristics and therapy. *Curr. Opin. Hematol*, *18*, σσ. 77-82.
- Bhatia, S. (2013). Therapy-related myelodysplasia and acute myeloid leukemia. *Semin. Oncol.*, *40*, σσ. 666-675.
- Bloch, S., & Kissane, D. (2000). Psychotherapies in psycho-oncology- An exciting new challenge. *The British journal of psychiatry: the journal of mental science.*, *177*(2), σσ. 112-116.
- Bosi, A., & Bartolozzi, B. (2010). Safety of bone marrow tem cell donation: a review. *Transplantation proceedings.*, *42*(6), σσ. 2192-2194.
- Bougar, S., Atouf, O., Quadhiri, S., Bourhanbour, A., Brick, C., & Essakalli, M. (2022). Collection, cryopreservation and twaing of stem cells for children weighing less than 25 kg with high-risk neuroblastoma: A single center results in Morocco. *Hematology, transfusion and cell therapy.*, *44*(4), σσ. 535-541.
- Boyle, D., Blodgett, L., Gnesdiloff, S., White, J., Bamford, A., Sheridan, M., & Beveridge, R. (2000). Caregiver quality of life after autologous bone marrow transplantation. *Cancer nursing.*, *23*(3), σσ. 193-205.

- Brand, A. (2011). Uniform examination of stem cell donors. *ISBT Science Series.*, 6, σσ. 160-164.
- Chua, F., Desai, S., Nicholson, A., Devaraj, A., Renzoni, E., Rice, A., & Wells, A. (2019). Pleuroparenchymal Fibroelastosis. A Review of Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics. *Annals of the American Thoracic Society.*, 16(11), σσ. 1351-1359.
- Chuzi, S., Tavora, F., Cruz, M., Costa, R., Chae, Y., Carneiro, B., & Giles, F. (2017). Clinical features, diagnostic challenges, and management strategies in checkpoint inhibitor-related pneumonitis. *Cancer management and research.*, 9, σσ. 207-213.
- Cicolini, G., Comparcini, D., Alfieri, S., Zito, E., Marta, E., & Tomietto, M. (2019). Nursing students' knowledge and attitudes of blood donation: a multicentre study. *J Clin Nurs*, 28(9-10), σσ. 1829-1838.
- Cooke, K., & Yanik, G. (2009). Lung Injury Following Hematopoietic Cell Transplantation. *Thomas' Hematop. Cell Transplant.*, 95, σσ. 1456-1472.
- Cooke, L., Gemmill, R., & Grant, M. (2008). Advanced practice nurses core competencies: a framework for developing and testing an advanced practice nurse discharge intervention. *Clinical nurse specialist CNS.*, 22(5), σσ. 218-225.
- Cupit, M., Duncan, C., Savani, B., & Hashmi, S. (2016). Childhood to adult transition and long-term follow-up after blood and marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation.*, 51, σσ. 176-181.
- de Latour, R., Visconte, V., Takaku, T., Wu, C., Erie, A., Sarcon, A., . . . Young, N. (2010). Th17 immune responses contribute to the pathophysiology of aplastic anemia. *Blood*, 116(20), σσ. 4175-4184.
- de Oliveira-Cardoso, E., dos Santos, M., Mastropietro, A., & Voltarelli, J. (2010). Bone marrow donation from the perspective of sibling donors. *Revista latino-americana de enfermagem.*, 18(5), σσ. 911-918.
- Doherty, L., Sheen, M., Vlachos, A., Choessel, V., O'Donohue, M., & Clinton, C. (2010). Ribosomal protein genes RPS10 and RPS26 are commonly mutated in Diamond-Blackfan anemia. *Am J Hum Genet.*, 86(2), σσ. 222-228.
- Duarte, R., Labopin, M., Bader, P., Basak, G., Bonini, C., Chabannon, C., . . . EBMT. (2019). Indications for haematopoietic stem cell transplantation for haematological diseases, solid tumours and immune disorders: current practice in Europe. *Bone marrow transplantation*, 54(10), σσ. 1525-1552.
- Eldredge, D., Nail, L., Maziarz, R., Hansen, L., Ewing, D., & Archbold, P. (2006). Explaining family caregiver role strain following autologous blood and marrow transplantation. *Journal of psychological oncology.*, 24(3), σσ. 53-74.
- EL-Jawahri, A., Traeger, L., Kuzmuk, K., Eusebio, J., Vandusen, H., Shin, J., . . . Temel, J. (2015). Quality of life and mood of patients and family caregivers during hospitalization for hematopoietic stem cell transplantation. *Cancer*, 121(6), σσ. 951-959.
- Fox, N., & Freifeld, A. (2012). The neutropenic diet reviewed: Moving toward a safe food handling approach. *Oncology*, 26(6), σσ. 572-575.

- Galanis, A., Sparos, L., Katostaras, T., Velonakis, E., & Kalokerinou, A. (2008). Factors that influence greeks' decision to register as potential bone marrow donors. *Transplant Proc*, *40*(5), σσ. 1271-1274.
- Gaston-Johansson, F., Lachica, E., Fall-Dickson, J., & Kennedy, M. (2004). . Psychological distress, fatigue, burden of care, and quality of life in primary caregivers of patients with breast cancer undergoing autologous bone marrow transplantation. *Oncology nursing forum.*, *31*(6), σσ. 1161-1169.
- Giudice, V., Feng, X., Lin, Z., Hu, W., Zhang, F., Qiao, W., . . . Young, N. (2018). Deep sequencing and flow cytometric characterization of expanded effector memory CD8+CD57+ T cells frequently reveals T-cell receptor Vβ oligoclonality and CDR3 homology in acquired aplastic anemia. *Haematologica*, *103*, σσ. 759-769.
- Gomes, B., Lacerda, M., Hermann, A., Rodrigues, J., Zatoni, D., & Tonin, L. (2019). Cuidados realizados pelo familiar cuidador da criança em pós-transplante de células-tronco hematopoiéticas. *Revista Latino-Americana de Enfermagem.*, *27*, σ. E3120.
- Gragert, L., Eapen, M., Williams, E., Freeman, J., Spellman, S., Baitty, R., . . . Maiers, M. (2014). HLA match likelihoods for hematopoietic stem-cell grafts in the U.S. registry. *The New England journal of medicine.*, *371*(4), σσ. 339-348.
- Gruschkus, S., Lairson, D., Dunn, J., Risser, J., & Du, X. (2010). Use of white blood cell growth factors and risk of acute myeloid leukemia or myelodysplastic syndrome among elderly patients with non-Hodgkin lymphoma. *Cancer*, *116*, σσ. 5279-5289.
- Gupta, S., Jain, A., Warneke, C., Gupta, A., Shannon, V., Morice, R., . . . Eapen, G. (2007). Outcome of alveolar hemorrhage in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Bone marrow transplantation.*, *40*(1), σσ. 71-78.
- Halter, J., Koder, Y., Ispizua, A., Greinix, H., Schmitz, N., Favre, G., . . . Gratwohl, A. (2009). Severe events in donors after allogeneic hematopoietic stem cell donation. *Haematologica.*, *94*(1), σσ. 94-101.
- Hatzimichael, E., & Tuthill, M. (2010). Hepatopoietic stem cell transplantation. *Stem Cells and Cloning: Advances and Applications.*, *3*(1), σσ. 105-117.
- Hoag, J., Iglar, E., Karst, J., Bingen, K., & Kupst, M. (2019). Decisionmaking, knowledge, and psychosocial outcomes in pediatric siblings identified to donate hematopoietic stem cells. *Journal of Psychosocial Oncology.*, *37*(3), σσ. 367-382.
- Hyde, M., McLaren, P., & White, K. (2014). Identifying belief targets to increase bone marrow registry participation among students who have never donated blood. *Psychol, Health Med*, *19*(1), σσ. 115-125.
- Jacobsen, P., & Jim, H. (2008). Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. *CA: a cancer journal for clinicians.*, *58*(4), σσ. 214-230.
- Jacobsen, P., & Jim, H. (2008). Psychosocial interventions for anxiety and depression in adult cancer patients: achievements and challenges. *CA: a cancer journal for clinician*, *58*(4), σσ. 214-230.
- Jacobsen, P., Sadler, I., Booth-Jones, M., Soety, E., Weitzner, M., & Fields, K. (2002). Predictors of posttraumatic stress disorder symptomatology following bone

- marrow transplantation for cancer. *Journal of consulting and clinical psychology*, 70(1), σσ. 235-240.
- Jenks Kettmann, J., & Altmaier, E. (2008). Social support and depression among bone marrow transplant patients. *Journal of health psychology*, 13(1), σσ. 39-46.
- Jeon, M., Yoo, I., Kim, S., & Lee, J. (2015). Post-traumatic growth in survivors of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Psycho-Oncology*, 24(8), σσ. 871-877.
- Keklik, F., Alrawi, E., Cao, Q., Bejanyan, N., Rashidi, A., Lazaryan, A., . . . Ustun, C. (2018). Diffuse alveolar hemorrhage is most often fatal and is affected by graft source, conditioning regimen toxicity and engraftment kinetics. *Haematologica*, 103(12), σσ. 2109-2115.
- Kenyon, M., & Babic, A. (2018). *The European Blood and Marrow Transplantation Textbook for Nurses: Under the Auspices of EBMT*. New York: Springer.
- Konno, Y., Toki, T., Tandai, S., Xu, G., Wang, R., & Terui, K. (2010). Mutations in the ribosomal protein genes in Japanese patients with Diamond-Blackfan anemia. *Haematologica*, 95(8), σσ. 1293-1299.
- Krishna, K., & Sambasiva Rao, K. (2009). Bone Marrow Transplantation. *The Open Biotechnology Journal*, 3, σσ. 24-30.
- Langer, S., Abrams, J., & Syrjala, K. (2003). Caregiver and patient marital satisfaction and affect following hematopoietic stem cell transplantation: a prospective, longitudinal investigation. *Psycho-oncology*, 12(3), σσ. 239-253.
- Leca, S. (2008). Prise en charge dietique du patient allogreffe de moelle osseuse a l'institut Paoli-Calmettes. *Bulletin Infirmier du Cancer*, 8(3), σσ. 74-75.
- Lei, L., Deng, J., Zhang, H., Dong, H., & Luo, Y. (2018). Level of organ donation-related knowledge and attitude and willingness toward organ donation among a group of university students in Western China. *Transplant Proc*, 50(10), σσ. 2924-2931.
- Limper, A., Knox, K., Sarosi, G., Ampel, N., Bennett, J., Catanzaro, A., . . . Stevens, D. (2011). An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 183(1), σσ. 96-128.
- Lucas, D. (2021). Structural organization of the bone marrow and its role in hematopoiesis. *Current opinion in hematology*, 28(1), σσ. 36-42.
- Majhail, N., Douglas Rizzo, J., Lee, S., Aljurf, M., Atsuta, Y., Bonfirm, C., . . . Tichelli, A. (2012). Recommended screening and preventive practices for long-term survivors after hematopoietic cell transplantation. *Hematology/Oncology and Stem Cell Therapy*, 5(1), σσ. 1-30.
- Majhail, N., Parks, K., Defor, T., & Weisdorf, D. (2006). Diffuse alveolar hemorrhage and infection-associated alveolar hemorrhage following hematopoietic stem cell transplantation: related and high-risk clinical syndromes. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation*, 12(10), σσ. 1038-1046.

- Mehta, P., Rotz, S., & Majhail, N. (2018). Unique challenges of hematopoietic cell transplantation in adolescent and young adults with hematologic malignancies. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.*, 24, σσ. e11-e19.
- Menachem, B., van Walraven, S., & Worel, N. (2016). Determination of eligibility in related pediatric hematopoietic cell donors: Ethical and clinical considerations. Recommendations from a working group of the worldwide network for blood and marrow transplantation association. *Biology of Blood and Marrow Transplantation.*, 22, σσ. 96-103.
- Menne, T., Goyenechea, B., Sanchez-Puig, N., Wong, C., Tonkin, L., & Ancliff, P. (2007). The Shwachman-Bodian Diamond syndrome protein mediates translational activation of ribosomes in yeast. *Nature Genet.*, 39(4), σσ. 486-496.
- Moris, D., Zavos, G., Menoydakou, G., Karampinis, A., & Boletis, J. (2016). Organ donation during the financial crisis in Greece. *Lancet*, 387(10027), σσ. 1511-1512.
- Morris, D., Zavos, G., Menoudakou, G., Karampinis, A., & Boletis, J. (2016). Organ donation during the financial crisis in Greece. *Lancet*, 387(10027), σσ. 1511-1512.
- Naik, S., Riches, M., Hari, P., Kim, S., Chen, M., Bachier, C., . . . Kamble, R. (2019). Survival outcomes of allogeneic hematopoietic cell transplants with EBV-positive or EBV-negative post-transplant lymphoproliferative disorders. A CIBMTR study. *Transplant infectious disease: an official journal of the Transplantation Society.*, 21(5), σ. e13145.
- Norberg, A., & Forinder, U. (2016). . Different aspects of psychological ill health in a national sample of Swedish parents after successful paediatric stem cell transplantation. *Pediatric & Blood Cancer.*, 63(6), σσ. 1065-1069.
- Oliveira, J., Oliveira-Cardoso, E., & Santos, M. (2020). O cuidado de crianças e adolescentes após o transplante de medula óssea: vivências de mães. *Vínculo*, 17(1), σσ. 25-51.
- Oliveira-Cardoso, E., Garcia, J., Guimaraes, A., Pereira, M., Santos, J., & Santos, M. (2018). Quality of life after bone marrow transplant: comparison between evaluation of children and mothers. *REFACS: Revista Família, Ciclos de Vida e Saúde no Contexto Social.*, 6(4), σσ. 686-693.
- Omrani, A., & Almaghrabi, R. (2017). Complications of hematopoietic stem cell transplantation: Bacterial infections. *Hematology/oncology and stem cell therapy.*, 10(4), σσ. 228-232.
- Panoskaltis-Mortari, A., Griese, M., Madtes, D., Belperio, J., Haddad, I., Folz, R., . . . ATSCIPS. (2011). An official American Thoracic Society research statement: noninfectious lung injury after hematopoietic stem cell transplantation: idiopathic pneumonia syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine.*, 183(9), σσ. 1262-1279.
- Penack, O., Marchetti, M., Ruutu, T., Aljurf, M., Bacigalupo, A., Bonifazi, F., . . . Basak, G. (2020). Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *The Lancet*, 7(2), σσ. e157-e167.

- Prieto, J., Atala, J., Blanch, J., Carreras, E., Rovira, M., Cirera, E., . . . Gasto, C. (2005). Role of depression as a predictor of mortality among cancer patients after stem-cell transplantation. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology.*, 23(25), σσ. 6063-6071.
- Rubin, R., & Strayer, D. (2007). *Rubin's pathology: clinicopathologic foundations of medicine*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rubin, R., & Strayer, D. (2007). *Rubin's Pathology: Clinopathologic Foundations of Medicine*. London: Lippincott Williams & Wilkins.
- Rusiewicz, A., DuHamel, K., Burkalter, J., Ostroff, J., Winkel, G., Scigliano, E., . . . Redd, W. (2008). . Psychological distress in long-term survivors of hematopoietic stem cell transplantation. *Psycho-oncology.*, 17(4), σσ. 329-337.
- Scanlon, V., & Sanders, T. (2007). *Essentials of Anatomy and Physiology*. (Τόμ. 5). Philadelphia: F.A. Davis Company.
- Schiffer, J., Kirby, K., Sandmaier, B., Storb, R., Corey, L., & Boeckh, M. (2009). Timing and severity of community acquired respiratory virus infections after myeloablative versus non-myeloablative hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica.*, 94(8), σσ. 1101-1108.
- Seo, S., Campbell, A., Xie, H., Chien, J., Leisenring, W., Englund, J., & Boeckh, M. (2013). Outcome of respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease in hematopoietic cell transplant recipients receiving aerosolized ribavirin: significance of stem cell source and oxygen requirement. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.*, 19(4), σσ. 589-596.
- Simpson, E., & Dazzi, F. (2019). Bone Marrow Transplantation 1957-2019. *Frontiers in immunology.*, 10, σ. 1246.
- Snyder, D. (2016). Ethical issues in haematopoietic cell transplantation. Στο S. Forman, *Thomas' hematopoietic cell transplantation*. Chichester: Wiley Blackwell.
- Spitzer, T. (2015). Engraftment syndrome: double-edged sword of hematopoietic cell transplants. *Bone marrow transplantation.*, 50(4), σσ. 469-475.
- Styczynski, J., van der Velden, W., Fox, C., Engelhard, D., de la Camara, R., Cordonnier, C., & Ljungman, P. (2016). Management of Epstein-Barr virus infections and post-transplant lymphoproliferative disorders in patients after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation: Sixth European Conference on Infections in Leukemia (ECIL6) guidelines. *Haematologica*, 101(7), σσ. 803-811.
- Symvoulakis, E., Tsimtsiou, Z., Papaharitou, S., Palitzika, D., Markaki, A., & Stavroulaki, E. (2012). Kidney organ donation knowledge and attitudes among health care professionals: findings from a Greek general hospital. *Appl Nurs Res*, 25(4), σσ. 283-290.
- Takeuchi, Y., Miyagawa-Hayashino, A., Chen, F., Kubo, T., Handa, T., Date, H., & Haga, H. (2015). Pleuroparenchymal fibroelastosis and non-specific interstitial pneumonia: frequent pulmonary sequelae of haematopoietic stem cell transplantation. *Histopathology*, 66(4), σσ. 536-544.

- Tomasian, A., Long, J., & Jennings, W. (2021). Fluoroscopy-guides bone marrow aspiration and biopsy: technical note. *Diagnostic and interventional radiology.*, 27(2), σσ. 283-284.
- Tombyn, M., Chiller, T., Einsele, H., Gress, R., Sepkowitz, K., Storek, J., . . . Boeckh, M. (2009). Guidelines for preventing infectious complications among hematopoietic cell transplant recipients: A global perspective. *Bone Marrow Transplantation*, 44(8), σ. 453.
- Ueda, K., Watadani, T., Maeda, E., Ota, S., Kataoka, K., Seo, S., . . . Kurokawa, M. (2010). Outcome and treatment of late-onset noninfectious pulmonary complications after allogeneic haematopoietic SCT. *Bone marrow transplantation.*, 45(12), σσ. 1719-1727.
- Uhlin, M., Wikell, H., Sundin, M., Blennow, O., Maeurer, M., Ringden, O., . . . Mattsson, J. (2014). Risk factors for Epstein-Barr virus-related post-transplant lymphoproliferative disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Haematologica*, 99(2), σσ. 346-352.
- Vlachos, A., Ball, S., Dahl, N., Alter, B., Sheth, S., & Ramenghi, U. (2008). Diagnosis and treating Diamond Blackfan anaemia: results of an international clinical consensus conference. *Br J Haematol.*, 142(6), σσ. 859-876.
- Walne, A., & Dokal, I. (2009). Advances in the understanding of dyskeratosis congenita. *Br J Haematol*, 145(2), σσ. 164-172.
- Welte, K., & Zeidler, C. (2009). Severe congenital neutropenia. *Hematol Oncol Clin North Am.*, 23(2), σσ. 307-320.
- Wenger, D., Triplette, M., Crothers, K., Cheng, G., Hill, J., Milano, F., . . . Vande Vusse, L. (2020). Incidence, Risk Factors, and Outcomes of Idiopathic Pneumonia Syndrome after Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood Transplantation.*, 26(2), σσ. 413-420.
- Whedon, M., & Ferrell, B. (2006). Quality of life in adult bone marrow transplant patients: beyond the first year. *Seminars in oncology nursing.*, 10(1), σσ. 42-57.
- Widows, M., Jacobsen, P., Booth-Jones, M., & Field, K. (2005). Predictors of posttraumatic growth following bone marrow transplantation for cancer. *Health psychology : official journal of the Division of Health Psychology, American Psychological Association.*, 29(19), σσ. 2335-2343.
- Williams, K., Cheng, G., Pusic, I., Jagasia, M., Burns, L., Ho, V., . . . Lee, S. (2016). Fluticasone, Azithromycin, and Montelukast Treatment for New-Onset Bronchiolitis Obliterans Syndrome after Hematopoietic Cell Transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.*, 22(4), σσ. 710-716.
- Wingard, J., Majhail, N., Brazauskas, R., Wang, Z., Sobocinski, K., Jacobsohn, D., . . . Socie, G. (2011). Long-term survival and late deaths after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Journal of clinical oncology: official journal of the American Society of Clinical Oncology.*, 29(16), σσ. 2230-2239.

- Yalvac, H., Kotan, Z., Tekgunduz, E., Caykoçlu, A., & Altuntas, F. (2016). Could psychiatric assessment before hematopoietic stem cell transplantation predict the need for psychiatric consultation during transplantation period?. *Transfusion and apheresis science : official journal of the World Apheresis Association: official journal of the European Society of Haemapheresis.*, 54(1), σσ. 85-90.
- Yanik, G., Horowitz, M., Weisdorf, D., Logan, B., Ho, V., Soiffer, R., . . . Cooke, K. (2014). Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of soluble tumor necrosis factor receptor: enbrel (etanercept) for the treatment of idiopathic pneumonia syndrome after allogeneic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.*, 20(6), σσ. 858-864.
- Yoshihara, S., Yanik, G., Cooke, K., & Mineishi, S. (2007). Bronchiolitis obliterans syndrome (BOS), bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP), and other late-onset noninfectious pulmonary complications following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of blood and marrow transplantation: journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation.*, 13(7), σσ. 749-759.
- Young, J. (2008). Infectious complications of acute and chronic GVHD. Best practice & research. *Clinical haematology.*, 21(2), σσ. 343-356.
- Young, L., Mansfield, B., & Mandoza, J. (2017). Nursing Care of Adult Hematopoietic Stem Cell Transplant Patients and Families in the Intensive Care Unit: An Evidence-based Review. *Crit Care Nurs Clin North Am*, 29(3), σσ. 341-352.
- Young, N. (2002). Acquired aplastic anemia. *Ann Intern Med*, σσ. 534-546.
- Young, N., Scheinberg, P., & Calado, R. (2008). Aplastic anemia. *Curr Opin Hematol*, 15, σσ. 162-168.
- Zhang, Z., Wang, C., Peters, S., Hogan, W., Hashmi, S., Litzow, M., . . . Yadav, H. (2021). Epidemiology, Risk Factors, and Outcomes of Diffuse Alveolar Hemorrhage After Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *Chest*, 159(6), σσ. 2325-2333.
- ΕΚΠΑ. (2017). Δωρεά Οργάνων και Μυελού. *Ειδική έκδοση του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών*. Αθήνα: ΕΚΠΑ.
- Ελληνικός Οργανισμός Μεταμοσχεύσεων. (2022). *Η ΑΛΛΟΓΕΝΗΣ ΜΕΤΑΜΟΣΧΕΥΣΗ ΑΡΧΕΓΟΝΩΝ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΩΝ ΚΥΤΤΑΡΩΝ*. Ανάκτηση από <https://eom.gr/i-allogenis-metamoscheysi-archegonon-aimopoitikon-kyttaron/>
- ΚΕΔΜΟΠ. (2023). *Ιατρικά Κριτήρια*. Ανάκτηση από Κέντρο Ενημέρωσης και προσέλευσης εθελοντών Δοτών Μυελού των Οστών του Πανεπιστημίου Πατρών.: <http://www.xarisezoi.gr/iatrika-kritiria/>