



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



ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο παράγοντας μικροκυτταρικής αναιμίας (Maf) ως
προγνωστικός δείκτης της έλλειψης σιδήρου**

POST GRADUATE THESIS

**Microcytic anemia factor (Maf) as a prognostic indicator of iron
deficiency**

ΟΝΟΜΑΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ/NAME OF STUDENT

Μαρία Ιωάννου

Maria Ioannou

ΟΝΟΜΑΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Αναστάσιος Κριεμπάρδης

Anastasios Kriebardis

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2023



Faculty of Health and Caring Professions

Department of Biomedical Sciences

Postgraduate program:

Biomedical methods and technology in diagnosis



POST GRADUATE THESIS

**Microcytic anemia factor (Maf) as a prognostic indicator of iron
deficiency**

Maria Ioannou

Dml20007

loannoumaria5@yahoo.gr

FIRST SUPERVISOR

ANASTASIOS KRIEBARDIS

SECOND SUPERVISOR

SOTIRIOS FORTIS

AIGALEO 2023

Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 7 Ιουλίου 2023

Ονόματα εξεταστών

Υπογραφή

1^{ος} Εξεταστής Αναστάσιος Κριεμπάρδης

2^{ος} Εξεταστής Σωτήριος Φόρτης

Δήλωση συγγραφέα μεταπτυχιακής εργασίας

Η κάτωθι υπογεγραμμένη Ιωάννου Μαρία του Κωνσταντίνου, με αριθμό μητρώου dml20007 φοιτήτρια 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

Μαρία Ιωάννου

Ευχαριστίες

Με την ολοκλήρωση της μεταπτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες σε όλους όσους συνέβαλαν στην εκπόνηση της.

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπων καθηγήτη, κύριο Αναστάσιο Κριεμπάρδη για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε, την καθοδήγηση τις υποδείξεις και την συμπαράσταση του.

Επιπλέον ιδιαίτερες ευχαριστίες θα ήθελα να απευθύνω στην κυρία Παρασκευοπούλου Πηνελόπη διευθύντρια του αιματολογικού τμήματος του Γ.Ν. Νέας Ιωνίας Κωσταντοπούλειο-Πατησίων και στον κύριο Δημήτριο Θεοδωρίδη ιατρό του αιματολογικού τμήματος για την επιστημονική τους καθοδήγηση το αμείωτο ενδιαφέρον και την υποστήριξη και την πολύτιμη συμβολή τους στην ολοκλήρωση αυτής της εργασίας.

Τέλος, θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου στην οικογένεια μου και το σύζυγο μου για την συμπαράσταση, την κατανόηση και την αγάπη τους.

Αφιέρωσεις

Στα παιδιά μου Γιώργο & Κωνσταντίνο

Στους γονείς μου Κωνσταντίνο & Βασιλική

Περίληψη

Εισαγωγή: Η ανεπάρκεια σιδήρου είναι ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας που αφορά τόσο τις αναπτυσσόμενες όσο και τις αναπτυγμένες χώρες. Η σιδηροπενική αναιμία αντιπροσωπεύει περίπου το ήμισυ όλων των τύπων αναιμίας. Οι ομάδες του πληθυσμού που επηρεάζονται περισσότερο είναι τα βρέφη τα παιδιά και οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας.

Σκοπός: Η παρούσα μελέτη έχει ως στόχο τον εντοπισμό των ασθενών με τάση για σιδηροπενική αναιμία πριν αυτή εγκατασταθεί.

Μέθοδος: Στην παρούσα κλινική έρευνα συμμετείχαν συνολικά 88 άτομα. Για τις ανάγκες της έρευνας έγινε διαχωρισμός των δειγμάτων σε 3 ομάδες και πραγματοποιήθηκε σύγκριση δεδομένων με τη χρήση του SPSS. Προσδιοριστήκαν οι εξής αιματολογικές παράμετροι ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), αιμοσφαιρίνη (Hb), αιματοκρίτης (Hct), μέσος όγκος ερυθρών (MCV), μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC), εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW), φερριτίνη όρου και του βιοδείκτη Maf.

Αποτελέσματα: Η Maf ως προς την ανίχνευση παθολογικής φερριτίνης, είχε ως βέλτιστο σημείο το 10,9, με ευαισθησία 98,1% και ειδικότητα 97,1%. Το AUC υπολογίστηκε στο 0,99 με διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,96-1, $P < 0,001$. Η ROC καμπύλη της Maf για την ανίχνευση παθολογικής φερριτίνης εντόπισε σαν βέλτιστο όριο το 10,5, η ευαισθησία ήταν 96,2% και η ειδικότητα 100%. Δεν διέφεραν σημαντικά ούτε η ευαισθησία, ούτε η ειδικότητα μεταξύ των ορίων 10,5 και 10,9 ($p > 0,999$ και $p = 0,250$ αντίστοιχα).

Συμπεράσματα: Η παρούσα εργασία απέδειξε πως ο προσδιορισμός του δείκτη Maf για τον οποίον πληροφορούμαστε από τον αναλυτή Unicel DxH 600 Coulter έχει σημαντική διαγνωστική αξία ως προς την ανίχνευση παθολογικής φερριτίνης. Επίσης ο βιοδείκτης Maf αυξάνει την πιθανότητα έγκυρης ανίχνευσης της χαμηλής φερριτίνης με πολύ χαμηλό κόστος.

Λέξεις κλειδιά: αναιμία, σιδηροπενική αναιμία, Maf, φερριτίνη, σίδηρο

Abstract

Introduction: Iron deficiency is a major public health problem affecting both developing and developed countries. Iron deficiency anemia accounts for approximately half of all types of anemia. The groups of population that are most affected are infants, children and women of reproductive age.

Purpose: The present study aims to identify patients with a tendency to develop iron deficiency anemia before it is established.

Method: a total of 90 people participated in this clinical research. For this research, the samples were separated into 3 groups and a data comparison was carried out using SPSS. The following hematological parameters were determined: red blood cells count(RBC), hemoglobin (Hb), hematocrit (Hct), mean red blood cell volume (MCV), mean hemoglobin concentration (MCHC), red blood cell distribution range (RDW), serum ferritin and Maf biomarker.

Results: The best Maf biomarker in terms of detection of pathological FER, the best value was 10,9, showing a sensitivity of 98,1% and a specificity of 97,1%. The AUC was 0,99 (CI 95%, 0,96-1, $P < 0,001$). ROC curve analysis for Maf for detection of pathological FER best value was 10,5, showing a sensitivity of 96,2% and a specificity of 100%. Neither sensitivity nor specificity differed significantly for the values of 10,5 και 10,9 ($p > 0,999$ και $p = 0,250$ respectively).

Conclusions: Conclusions: This work proved that the determination of the Maf biomarker, which is determined through the analyzer Unicel DxH 600 Coulter, has an important diagnostic value in detecting of pathological FER. Also, the Maf biomarker increases the possibility of valid detection of low ferritin at very low cost.

Key words: anemia, iron deficiency anemia, Maf, ferritin, iron

Περιεχόμενα

Δήλωση περί λογοκλοπής	v
Ευχαριστίες	vi
Αφιερώσεις	vii
Περίληψη	viii
Abstract	ix
Συνομογραφίες	xiii

Περιεχόμενα

1. ANAΙΜΙΑ	1
1.1 Ορισμός	3
1.3 ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΑΝΑΙΜΙΩΝ.....	5
1.4 Ερυθροκυτταρικοί δείκτες.....	7
2 Σιδηροπενική Αναμία (IronDeficiencyAnemia, IDA)	8
2.1 Ορισμός	8
2.2 Επιδημιολογία	9
2.3 Μεταβολισμός σιδήρου	11
2.3.1 ΑΠΟΡΡΟΦΗΣΗ ΚΑΙ ΜΕΤΑΦΟΡΑ ΣΙΔΗΡΟΥ	11
2.3.2 Αποθήκευση σιδήρου.....	14
2.4Κλινική εικόνα	14
2.5 ΔΙΑΓΝΩΣΗ –ΘΕΡΑΠΕΙΑ.....	17
2.6 Προσδιοριζόμενοι δείκτες.....	18
2.7ΑΡΧΕΣ ΜΕΘΟΔΟΥ ΑΝΑΛΥΣΕΩΝ	20
2.7.1Φερριτίνη ορού	20
2.7.2 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ	21
3 ΣΚΟΠΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ	21
ΠΡΩΤΑΡΧΙΚΟΙ ΣΤΟΧΟΙ:	19
4 Μέθοδος.....	22
4.1 Πληθυσμός μελέτης	22
4.2 Κριτήρια εισαγωγής / αποκλεισμού	22
4.3 Συλλογή δειγμάτων αίματος	23
4.4 Μεθοδολογία αναλύσεων.....	23
4.5 Περιορισμοί σφαλμάτων.....	24
4.6 Μειονεκτήματα- Πλεονεκτήματα.....	24
5 Στατιστική ανάλυση.....	24
Αποτελέσματα	25
6 Συζήτηση.....	30
7 Συμπεράσματα	31
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	32

Συντομογραφίες

	Αγγλική ορολογία	Ελληνική ορολογία
MCV	Mean corpuscular volume	Μέσος όγκος ερυθροκυττάρων
MCH	Mean corpuscular heamoglobin	Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο
MCHC	Mean corpuscular heamoglobin	Μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά
Maf	Microcytic anemia factor	Δείκτης μικροκυτταρικής αναιμίας
RBC	Red blood count	Ερυθρά αιμοσφαίρια
Hb	Heamoglobin	Αιμοσφαιρίνη
Hct	Hematocrit	Αιματοκρίτης
RDW	Red cells distribution width	Εύρος κατανομής μεγέθους ερυθροκυττάρων
RDW-CV	Red cells distribution –standard deviation	Εύρος κατανομής μεγέθους ερυθροκυττάρων –συντελεστής διακύμανσης
RDW-SD	Red cells distribution width –standard deviation	Εύρος κατανομής ερυθροκυττάρων - τυπική απόκλιση
IDA	Iron deficiency anemia	Σιδηροπενική αναιμία
WHO	World Health Organization	Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας

Πρόλογος

Η παρούσα Διπλωματική Εργασία εκπονήθηκε κατά την εαρινή περίοδο του Ακαδημαϊκού Έτους 2021 – 2022, στα πλαίσια του προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Βιοϊατρικές μέθοδοι και τεχνολογία στην διάγνωση».

Η έρευνα πραγματοποιήθηκε υπό την επίβλεψη του κυρίου Αναστάσιου Κριεμπάρδη καθηγητή του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής. Η έρευνα έλαβε χώρα στο αιματολογικό τμήμα Γ.Ν. Νέας Ιωνίας Κωσταντοπούλειο- Πατησίων υπό την καθοδήγηση του κ. Θεοδωρίδη Δημητρίου ιατρού βιοπαθολόγου του Αιματολογικού τμήματος.

Σκοπός της διπλωματικής εργασίας είναι η αξιολόγηση του παράγοντα μικροκυτταρικής αναιμίας (Maf) ως προγνωστικό δείκτη της έλλειψης σιδήρου και της ερυθροποίησης.

Σύμφωνα με τον ΠΟΥ « η αναιμία είναι ένα σοβαρό παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας που επηρεάζει ιδιαίτερα τα μικρά παιδιά και τις εγκύους γυναίκες. Το 42% των παιδιών κάτω των 5 ετών και το 40% των εγκύων γυναικών παγκοσμίως είναι αναιμικά». Η διάγνωση της τεκμηριώνεται όταν οι τιμές της φερριτίνης ορού, του αιματοκρίτη και των ερυθροκυτταρικών δεικτών (MCV, MCH, MCHC) είναι χαμηλότερες των τιμών αναφοράς. Δεν είναι σπάνιο το φαινόμενο οι διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου ειδικά στα αρχικά στάδια να μην εμφανίζουν την κλινικό-εργαστηριακή εικόνα της σιδηροπενικής αναιμίας όπως ορίζεται από τα κλασικά κριτήρια αξιολόγησης. Ορισμένες ομάδες όπως τα παιδιά οι έφηβοι και οι γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας εμφανίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο του μεταβολισμού του σιδήρου. Η προσεκτική ερμηνεία των αποτελεσμάτων και η χρήση πρόσθετων παραμέτρων, όπως ο δείκτης μικροκυτταρικής αναιμίας (Maf), μπορεί να οδηγήσει στον εντοπισμό των ασθενών νωρίτερα αλλά και στην αντιμετώπιση τους. Σκοπός της έρευνας είναι ο εντοπισμός των ασθενών με σιδηροπενική αναιμία πριν αυτή εγκατασταθεί.

Ο παράγοντας μικροκυτταρικής αναιμίας (Maf) είναι μία νέα εργαστηριακή παράμετρος η οποία αποδεικνύει την τάση για σιδηροπενία και έμμεσα την χαμηλή φερριτίνη. Υπολογίζεται από την παρακάτω σχέση:
$$Maf = \frac{MCV * Hb}{100}$$

Στην παρούσα κλινική έρευνα έγινε προσπάθεια εντοπισμού των ασθενών με τάση για σιδηροπενική αναιμία πριν αυτή εγκατασταθεί. Στην κλινική έρευνα συμμετείχαν

συνολικά 88 άτομα εκ των οποίων οι 58 γυναίκες. Για την εκτίμηση της διαγνωστικής αξίας του Maf για την ύπαρξη παθολογικής φερριτίνης χρησιμοποιήθηκε ROC καμπύλη από την οποία υπολογίστηκε η επιφάνεια (AUC) με διάστημα εμπιστοσύνης 95% . Πραγματοποιήθηκε σύγκριση των δεδομένων με την χρήση του SPSS 22.0. Οι παράμετροι που ελέγχθηκαν είναι οι ακόλουθες: η γενική αίματος και πιο ειδικά ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), αιμοσφαιρίνη (Hb), αιματοκρίτης (Hct), μέσος όγκος ερυθρών (MCV), μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC) , εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW), φερριτίνη όρου και οι βιοδείκτες Maf. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της στατιστικής ανάλυσης διαπιστώθηκε ότι υπάρχει στατιστική σχέση μεταξύ της φερριτίνης και του δείκτη Maf και επομένως ο δείκτης Maf μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως ένας νέος βιοδείκτης για την πρόγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας.

Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1 Αναιμία

1.1 Ορισμός

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας ως αναιμία ορίζεται η παθολογική κατάσταση κατά την οποία παρατηρείται ελάττωση της αιμοσφαιρίνης ανά μονάδα όγκου αίματος ή μείωση του αιματοκρίτη ή και των δύο, σε επίπεδα χαμηλότερα των τιμών αναφοράς, ανάλογα την ηλικία και το φύλο (Organization, Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity, 2016) και (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Στην αναιμία η ελάττωση του ποσού της αιμοσφαιρίνης συνοδεύετε συνήθως και από ελάττωση του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων ανά μονάδα όγκου αίματος. Η μείωση των τιμών αυτών των παραμέτρων είναι δηλωτική μειωμένης μεταφοράς οξυγόνου στους ιστούς μέσω του αίματος (Organization, Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity, 2016).

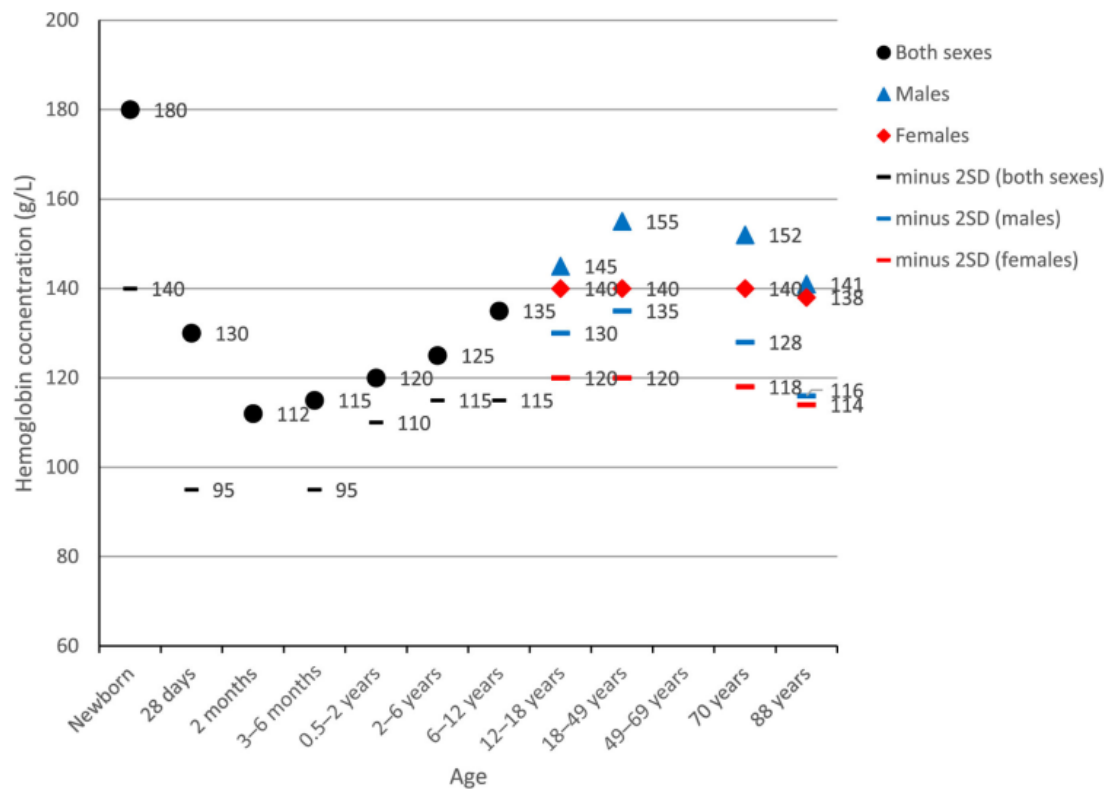
Κάποιο άτομο πάσχει από αναιμία όταν στα αποτελέσματα της γενικής εξέτασης αίματος τα επίπεδα της αιμοσφαιρίνης είναι κάτω των τιμών αναφοράς. Αρχικά η αναιμία διαγιγνώσκεται από την χαμηλή συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (Hb) ή τον χαμηλό αιματοκρίτη και στην συνέχεια μπορεί να ταξινομηθεί ανάλογα με διάφορα κριτήρια που έχουν τεθεί (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Τα αίτια των αναιμιών είναι ποικίλα και η αρχική διάγνωση της αναιμίας ακολουθείται από περαιτέρω διερεύνηση των αιτιών που την προκαλούν. Η μη επαρκής οξυγόνωση των ιστών στην αναιμία αποτυπώνεται στην εμφάνιση των παρατηρούμενων γενικών συμπτωμάτων της αναιμίας όπως κόπωση δύσπνοια ελαφρά ζάλη κεφαλαλγία αίσθημα παλμών και ωχρότητα του δέρματος. Συνολικά για την εκτίμηση και διερεύνηση της αναιμίας λαμβάνονται υπόψη τα αποτελέσματα της γενικής εξέτασης αίματος, τα κλινικά σημεία και τα συμπτώματα του ασθενούς, τα αποτελέσματα της μέτρησης ενδεδειγμένων βιοχημικών παραμέτρων και τα πορίσματα άλλων εργαστηριακών εξετάσεων (ChararroandSuchdev 2019).

Η σοβαρή αναιμία, ορίζεται από τον ΠΟΥ ως αιμοσφαιρίνη Hb<70 g/L σε παιδιά κάτω των 5 ετών και αιμοσφαιρίνη Hb<80 g/L σε όλες τις άλλες ηλικιακές ομάδες. Η

αιμοσφαιρίνη Hb<50 g/L έχει ιδιαίτερη κλινική σημασία, καθώς μπορεί να οδηγήσει σε καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο (Chararro & Suchdev, 2019).

Η αιμοσφαιρίνη φυσικά ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την ύπαρξη εγκυμοσύνης, τους γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες και ενδεχομένως τη φυλή. Η αιμοσφαιρίνη μεταβάλλεται με την ηλικία και ειδικά κατά τους πρώτους μήνες της ζωής (Εικόνα 1). Στο νεογέννητο, οι φυσιολογικές συγκεντρώσεις της αιμοσφαιρίνης κυμαίνονται μεταξύ 14 και 22 g/L (Γεωργούλης, 2001), το υψηλότερο σημείο τους κατά τη διάρκεια της ζωής. Στη συνέχεια, η συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης μειώνεται κατά τους πρώτους 2-3 μήνες της ζωής πριν αυξηθεί ξανά στην παιδική ηλικία, και στη συνέχεια εξισώνεται σε όλη την ενήλικη ζωή πριν μειωθεί ξανά στην τρίτη ηλικία.



Εικόνα 1. Μέσες συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης (και τιμές -2 SD) ανά ηλικία και φύλο(Chararro&Suchdev, 2019).

Οι τιμές αναφοράς του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ) για την αναιμία (εικόνα 2) έχουν αναφορά σε παγκόσμιο επίπεδο και είναι συγκεκριμένα για το φύλο, την ηλικία και την εγκυμοσύνη. Τα όρια αυτά καθορίστηκαν για πρώτη φορά το 1968 από μια ομάδα μελέτης αναιμιών διατροφικής αιτιολογίας στον Π.Ο.Υ., χρησιμοποιώντας στατιστικά όρια τα όρια της αιμοσφαιρίνης τροποποιήθηκαν και επέτρεψαν κατηγοριοποιήσεις ανά ηλικιακή ομάδα και βαρύτητα της αναιμίας (ήπια, μέτρια και

σοβαρή αναιμία). Τα όρια υποστηρίχθηκαν επίσης από τα ευρήματα μεταξύ των συμμετεχόντων στη Δεύτερη Εθνική Έρευνα για την Υγεία και τη Διατροφή (NHANES II), στην οποία όσοι έλαβαν μέρος δεν είχαν έλλειψη σιδήρου (Chararro & Suchdev, 2019).

Population	Nonanemic	Anemia		
		Mild	Moderate	Severe
Children 6–59 months of age	≥110	100–109	70–99	<70
Children 5–11 years of age	≥115	110–114	80–109	<80
Children 12–14 years of age	≥120	110–119	80–109	<80
Nonpregnant women (15 years of age and above)	≥120	110–119	80–109	<80
Pregnant women	≥110	100–109	70–99	<70
Men (15 years of age and above)	≥130	110–129	80–109	<80

^a Adjustments recommended for altitude and smoking behaviors prior to applying cutoffs.¹

Εικόνα2. Συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης (g/L) για τη διάγνωση της αναιμίας στο επίπεδο της θάλασσας.

Έχει αναγνωριστεί η ανάγκη για διάκριση ορίων αναφοράς αιμοσφαιρίνης με βάση την εθνικότητα/φυλή (π.χ. τα άτομα αφρικανικής καταγωγής έχουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις αιμοσφαιρίνης από ότι οι καυκάσιοι πληθυσμοί, τουλάχιστον εν μέρει λόγω της μεγαλύτερης επικράτησης γενετικών διαταραχών της αιμοσφαιρίνης σε άτομα αφρικανικής καταγωγής), καθώς και για αναθεώρηση των ορίων σε συγκεκριμένες ηλικιακές ομάδες π.χ. πολύ μικρά βρέφη (Chararro & Suchdev, 2019).

1.3 Ταξινόμηση Αναμιών

Οι αναιμίες μπορούν να ταξινομηθούν με βάση κάποια κριτήρια. Με βάση την αιτιοπαθογένεια τους οι αναιμίες ταξινομούνται σε μη αναγεννητικές (κεντρικού τύπου) και στις αναγεννητικές (περιφερικού τύπου). Στις κεντρικού τύπου αναιμίες παρατηρείται μειωμένη παραγωγή και απόδοση στην κυκλοφορία του αίματος επαρκούς αριθμού ερυθρών αιμοσφαιρίων. Σε αυτή την κατηγορία ανήκουν οι απλαστικού τύπου αναιμίες και οι αναιμίες που προκύπτουν από μη αποδοτική ερυθροποίηση. Στις μη αποδοτικής ερυθροποίησης αναιμίες εντάσσεται, μεταξύ άλλων, η σιδηροπενική αναιμία η οποία προκύπτει λόγω έλλειψης σιδήρου. Οι περιφερικού τύπου αναιμίες περιλαμβάνουν τις αιμολυτικές αναιμίες και την αναιμία συνέπεια οξείας αιμορραγίας. Ο αριθμός των

δικτυοερυθροκυττάρων είναι μια αξιοσημείωτη παράμετρος η οποία μετέχει στην ένταξη μίας αναιμίας σε αυτό το σύστημα ταξινόμησης διότι δηλώνει την ερυθροποιητική ικανότητα του μυελού των οστών (Narla, 2016) και (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003). Ένα άλλο σύστημα ταξινόμησης των αναιμιών στηρίζεται στην μορφολογία των ερυθροκυττάρων όπως αυτή αξιολογείται από τη μικροσκοπική παρατήρηση επιχρίσματος αίματος και με την χρήση δεικτών που καλούνται ερυθροκυτταρικοί και δίδονται από τους αιματολογικούς αναλυτές. Οι ερυθροκυτταρικοί αυτοί οι δείκτες είναι ο MCV (Mean Corpuscular Volume), ο MCH (Mean Corpuscular Hemoglobin) και ο MCHC (Mean Corpuscular Concentration).

Ο MCV είναι ο μέσος όγκος των ερυθροκυττάρων και οι αναιμίες με βάση αυτή την περίμετρο μπορούν να διακριθούν σε ορθοκυτταρικές, μακροκυτταρικές, και μικροκυτταρικές. Στην ορθοκυτταρική αναιμία ο MCV κυμαίνεται σε φυσιολογικά όρια. Στις μακροκυτταρικές αναιμίες τα παραγόμενα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι μεγαλύτερα σε όγκο από τα φυσιολογικά και ο MCV θα έχει τιμή πάνω από τα φυσιολογικά πλαίσια τιμή, ενώ στις μικροκυτταρικές αναιμίες η τιμή του MCV είναι κάτω από το φυσιολογικό (Erhabor, etal. 2021).

Ο δεύτερος ερυθροκυτταρικός δείκτης ο οποίος μετέχει στην μορφολογική ταξινόμηση των αναιμιών είναι ο MCH δηλαδή η μέση περιεκτικότητα της αιμοσφαιρίνης (Erhabor, etal. 2021). Με βάση τον δείκτη αυτόν επιτυγχάνεται η διάκριση των αναιμιών σε ορθόχρωμες, υπέρχρωμες και υπόχρωμες, ανάλογα με το αν η μέση τιμή της αιμοσφαιρίνης είναι φυσιολογική αυξημένη ή μειωμένη αντίστοιχα (Narla, 2016). Επίσης υπόχρωμη ή ορθόχρωμη μπορεί να χαρακτηριστεί μια αναιμία και με βάση την μέση πυκνότητα της αιμοσφαιρίνης (MCHC).

Τέλος, με κλινική θεώρηση οι αναιμίες μπορούν να διακριθούν σε οξείες ή χρόνιες και σε συγγενείς ή επίκτητες (Γεωργούλης, 2001). Στις οξείες η έλευση της αναιμίας συμβαίνει οξέως ή σε σύντομο χρονικό διάστημα ενώ στις χρόνιες η αναιμία εγκαθίσταται προοδευτικά. Όταν η αναιμία προκαλείται λόγω κληρονομικότητας και μεταβιβάζεται στις επόμενες γενιές καλείται συγγενής ενώ όταν επέρχεται σε πρότερα υγιείς ανθρώπους ως αποτέλεσμα παραγόντων που δρουν σε κάποια περίοδο της ζωής του ατόμου ονομάζεται επίκτητη (Narla, 2016).

1.4 Ερυθροκυτταρικοί δείκτες

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας η αιμοσφαιρίνη είναι βασικό συστατικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων και αποτελεί την πρωτεΐνη εκείνη που έχει την ιδιότητα να δεσμεύει και να αποδεσμεύει το οξυγόνο μεταφέροντας το στους ιστούς για την επιτέλεση των μεταβολικών και φυσιολογικών τους διεργασιών. Η μέτρηση της χρησιμοποιείται και βοήθα στον καθορισμό στην διάγνωση την αναιμίας και στην αξιολόγηση της βαρύτητας της.

Ο αιματοκρίτης ορίζεται ως η εκατοστιαία αναλογία του όγκου που καταλαμβάνουν τα ερυθρά αιμοσφαίρια του αίματος ως προς τον συνολικό όγκο αίματος. Αποτελεί σημαντική παράμετρο για την διάγνωση της αναιμίας και αξιολογείται μαζί με την περιεκτικότητα της αιμοσφαιρίνης του αίματος (Erhabor, etal. 2021).

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια των οποίων η βασική λειτουργία είναι η μεταφορά, μέσω της αιμοσφαιρίνης που περιέχουν, οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς(αρτηριακό σύστημα) και του διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς στους πνεύμονες(φλεβικό σύστημα) μετρώνται στους αιματολογικούς αναλυτές ως ο αριθμός τους ανά μονάδα όγκου αίματος (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Ο μέσος όγκος ερυθροκυττάρων (MCV), η μέση περιεκτικότητα της αιμοσφαιρίνης (MCH) και η μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC) εισήχθησαν ως όροι για πρώτη φορά από τον Wintrobe το 1929 και καλούνται ερυθροκυτταρικοί δείκτες .Ο MCV εκφράζει την μέση τιμή του όγκου των ερυθροκυττάρων ο MCH εκφράζει το μέσο ποσό αιμοσφαιρίνης που περιέχεται ανά ερυθροκύτταρο ενώ ο MCHC δηλώνει την σχέση του βάρους της αιμοσφαιρίνης ανά ερυθροκύτταρο προς τον συνολικό όγκο που διαθέτει το ερυθροκύτταρο. Οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες συμβάλουν κατά την αρχική διάγνωση της αναιμίας στην ταξινόμηση της με βάση μορφολογικά κριτήρια των ερυθρών αιμοσφαιρίων (μορφολογικό σύστημα ταξινόμησης) (Γεωργούλης, 2001).

Με βάση την ταξινόμηση αυτή η διαγνωστική προσέγγιση γίνεται πιο ειδική και οδηγεί με την επικουρία κλινικών ευρημάτων και άλλων αποτελεσμάτων εργαστηριακών εξετάσεων στην εύρεση του ειδικού τύπου αναιμίας του ασθενή. Οι δείκτες των ερυθρών αιμοσφαιρίων μπορούν να υπολογιστούν εάν οι τιμές της αιμοσφαιρίνης του αιματοκρίτη και του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι γνωστές οι οποίες πλέον μετρώνται αυτόματα σε όλους τους αιματολογικούς αναλυτές (Sarma 1990) και (Erhabor, etal. 2021).

Ειδικότερα ο MCV ο οποίος δίδει πληροφορία για το μέγεθος των ερυθρών αιμοσφαιρίων ορίζεται ως το πηλίκο της Ht προς τα RBCs πολλαπλασιασμένο επί 10:

$$MCV = \frac{Ht}{RBCs} \times 10$$

όπου Ht η τιμή του αιματοκρίτη (%), και όπου RBCs ο αριθμός των ερυθροκυττάρων (εκατομύρια/μl): Ht(%) x 10/RBCs (εκατομύρια/μl) ο MCV εκφράζεται σε femtoliters (10 - 15 fl) ή σε κυβικά μικρόμετρα (μm³). Οι φυσιολογικές τιμές του MCV είναι 87 ± 7 fl (Sarma 1990).

Ο MCH προκύπτει από το κλάσμα Hb προς τα RBCs πολλαπλασιασμένο επί 10 δηλαδή: Hb*10/RBCs όπου Hb η τιμή της αιμοσφαιρίνης σε gr/dl και όπου RBCs ο αριθμός των ερυθροκυττάρων (εκατομύρια/μl) Οι φυσιολογικές τιμές για τον MCH βρίσκονται εντός των ορίων 29 ± 2 πικογραμμάρια (pg) ανά κύτταρο (Sarma 1990).

Ο MCHC υπολογίζεται διαιρώντας την Hb προς τον Ht και πολλαπλασιάζοντας το αποτέλεσμα επί 100: Hb *100/Ht όπου Hb η τιμή της αιμοσφαιρίνης σε gr/dl και όπου Ht η τιμή του αιματοκρίτη (%). Σε αντίθεση με τον MCH, η MCHC συσχετίζει την περιεκτικότητα σε αιμοσφαιρίνη ανά ερυθροκύτταρο με τον όγκο του ερυθροκυττάρου. Εκφράζεται ως g/dl ως ποσοστιαία αναλογία. Οι φυσιολογικές τιμές για την MCHC είναι 34 ± 2 g/dl (Sarma 1990).

Οι αιματολογικοί αναλυτές προσφέρουν και τον δείκτη RDW (Red cell Distribution Width) που ονομάζεται Εύρος Κατανομής του Όγκου των Ερυθροκυττάρων. Ο δείκτης λαμβάνει τις εκφράσεις RDW-CV (Red cell Distribution Width-Coefficient Variation) ή RDW-SD (Red cell Distribution Width-Standard Deviation) και δίδει ένα μέτρο του βαθμού της ανισοκυττάρωσης που μπορεί να χαρακτηρίζει μία αναιμία (Γεωργούλης, 2001).

Ο RDW αντιπροσωπεύει το συντελεστή μεταβολής των ερυθρών αιμοσφαιρίων, κατανομής του όγκου των αιμοσφαιρίων (μέγεθος) και εκφράζεται ως ποσοστό. Η φυσιολογική τιμή για το RDW είναι 13 ± 1,5% (Sarma 1990).

2 Σιδηροπενική Αναιμία (Iron Deficiency Anemia, IDA)

2.1 Ορισμός

Η Σιδηροπενική Αναιμία (IDA) είναι η μορφή αναιμίας η οποία απαντάται συχνότερα στον παγκόσμιο πληθυσμό σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας. Η σιδηροπενική αναιμία εμφανίζεται όταν εξαντληθούν τα αποθέματα σιδήρου στις αποθήκες του

οργανισμού (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013). Ο σίδηρος έχει ζωτικό ρόλο για πολλές βιολογικές λειτουργίες συμπεριλαμβανομένης της παραγωγής ενέργειας, της αναπνοής και του κυτταρικού πολλαπλασιασμού. Η σιδηροπενική αναιμία είναι το τελικό αποτέλεσμα της έλλειψης σιδήρου στον οργανισμό που προκύπτει από ανεπαρκή πρόσληψη σιδήρου, αυξημένη απώλεια σιδήρου ή υπερβολικές απαιτήσεις σε σίδηρο. Κατά συνέπεια, η ερυθροποίηση είναι ανεπαρκής για να καλύψει τις φυσιολογικές ανάγκες του οργανισμού. Η σιδηροπενική αναιμία συνήθως εγκαθίσταται σε τρία στάδια, το πρώτο στάδιο είναι η εξάντληση των αποθηκών σιδήρου το δεύτερο είναι η έλλειψη σιδήρου ερυθροποίησης και ακολουθεί η εγκατάσταση της σιδηροπενικής αναιμίας (Burz, etal. 2018).

2.2 Επιδημιολογία

Η αναιμία πλήττει το ένα τρίτο του παγκόσμιου πληθυσμού, με την σιδηροπενική αναιμία να αφορά το 50% των περιπτώσεων. Η σιδηροπενική αναιμία είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στα παιδιά προσχολικής ηλικίας (<5 ετών), στις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία και στις έγκυες γυναίκες με ποσοστά επιπολασμού, που φθάνουν το 76,1%, το 73,5% και το 69%, αντίστοιχα (B. d. Benoist, etal. 2008).

Στις αναπτυσσόμενες χώρες η συνήθεια της χορτοφαγικής διατροφής και η βαριά εμμηνορρυσιακή αιμορραγία αποτελούν επίσης κατηγορίες υψηλού κινδύνου, με περίπου το ένα τρίτο των γυναικών με βαριά εμμηνορρυσιακή αιμορραγία να έχουν σιδηροπενική αναιμία (Fraser, etal. 2015) και (Benoist B. , McLean, Egli, & Cogswell, 2008).

Η σιδηροπενική αναιμία αντιμετωπίζεται δυσκολότερα στους ηλικιωμένους και αντιπροσωπεύει μόνο το 30% των περιπτώσεων αναιμίας, καθώς μπορεί συνυπάρχουν και άλλοι τύποι (Stauder, ValentandTheurl 2017).

Επίσης η συχνή αιμοδοσία είναι μια αναγνωρισμένη αιτία της σιδηροπενικής αναιμίας. Σε μια μελέτη 2.425 ατόμων, το 16,4 % των ανδρών αιμοδοτών παρουσίασαν μηδενικά ποσοστά αποθεμάτων σιδήρου και το 48,7 % ερυθροποίηση με περιορισμένο σίδηρο, τα αντίστοιχα ποσοστά των γυναικών αιμοδοτών είναι 27,1 και 66,1 % (Cable, Clynn, Kiss, Mast, & Steele, 2011).

Όσο αναφορά τον επιπολασμό της σιδηροπενικής αναιμίας σε χρόνιες φλεγμονώδεις καταστάσεις ποικίλλει σημαντικά μεταξύ των διαφόρων μελετών ανάλογα με τα όρια των παραμέτρων σιδήρου που χρησιμοποιούνται για τον ορισμό της. Στους

ασθενείς με χρόνια καρδιακή ανεπάρκεια η σιδηροπενική αναιμία (ID) επηρεάζει σε ποσοστό 37% έως 61% και στους ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο τα ποσοστά κυμαίνονται από 24% έως και 85% υψηλότερα ποσοστά συνδέονται με προχωρημένη νόσο. Επίσης έχει καταγραφεί σιδηροπενική αναιμία σε ποσοστό 13-90% των ασθενών με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου, το ποσοστό ποικίλει ανάλογα με τη δραστηριότητα και τη σοβαρότητα της νόσου (Carpelini, Musallam, & Taher, 2020).

Στο σύνολό τους, τα δεδομένα αυτά προειδοποιούν για ανησυχητικά στοιχεία σχετικά με τον επιπολασμό της σιδηροπενικής αναιμίας σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου, υπογραμμίζοντας περαιτέρω τη σημασία της έγκαιρης ανίχνευσης και διαχείρισης ενόψει των αρνητικών επιπτώσεων της.

Η σιδηροπενική αναιμία αντιπροσωπεύει περίπου το ήμισυ όλων των τύπων αναιμίας, αλλά οι περιπτώσεις μπορεί να ποικίλλουν μεταξύ των ομάδων πληθυσμού και των περιοχών (WHO, Irondeficiencyanaemia: assessment, preventionandcontrol 2001).

Σύμφωνα με τον παγκόσμιο οργανισμό υγείας οι περιοχές οι οποίες έχουν τον υψηλότερο κίνδυνο είναι εκείνες της Αφρικής και της Νοτιοανατολικής Ασίας, όπου προσβάλλονται περίπου τα δύο τρίτα των παιδιών προσχολικής ηλικίας και οι μισές γυναίκες. Ο επιπολασμός σε έγκυες και μη έγκυες γυναίκες είναι παρόμοιος στην Ευρώπη και την Αμερική, ενώ ο επιπολασμός της αναιμίας στα παιδιά προσχολικής ηλικίας είναι διαφορετικός σε αυτές τις δύο περιοχές με την Ευρώπη να έχει χαμηλότερο ποσοστό (Chararro & Suchdev, 2019).

WHO region	Pregnant women	Nonpregnant women	Preschool-aged children
Africa	57.1	47.5	67.6
The Americas	24.1	17.8	29.3
Southeast Asia	48.2	45.7	65.5
Europe	25.1	19.0	21.7
Eastern Mediterranean	44.2	32.4	46.7
Western Pacific	30.7	21.5	23.1
Global	41.8	30.2	47.4

Εικόνα 3. Επιπολασμός της σιδηροπενικής αναιμίας σε γυναίκες (έγκυες και μη έγκυες) και σε παιδιά προσχολικής ηλικίας παγκοσμίως πηγή:(Burz, etal. 2018).

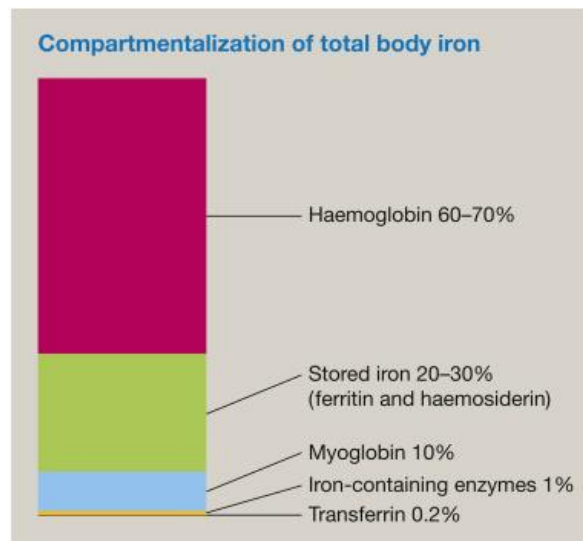
2.3 Μεταβολισμός σιδήρου

2.3.1 Απορρόφηση και μεταφορά σιδήρου

Ο σίδηρος αποτελεί ένα απαραίτητο μικροθρεπτικό συστατικό με πολλούς ζωτικούς ρόλους στη μεταφορά οξυγόνου, την αποθήκευση οξυγόνου, την ενζυμική λειτουργία και την παραγωγή ενέργειας. Η συνολική ποσότητα του σιδήρου σε έναν φυσιολογικό άνθρωπο 70 κιλών ανέρχεται περίπου στα 4000 mg (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

Ο σίδηρος είναι ενσωματωμένος σε πρωτεΐνες οι οποίες διακρίνονται σε τρεις ομάδες. Στα σύμπλοκα των πρωτεϊνών όπως είναι η αιμοσφαιρίνη και η μυοσφαιρίνη, στις πρωτεΐνες με σύμπλεγμα σιδήρου θείου όπως είναι τα μιτοχονδριακά σύμπλοκα 1-3 και στην τρίτη ομάδα είναι οι υπόλοιπες πρωτεΐνες που συμμετέχουν στον κυτταρικό μεταβολισμό όπως η φερριτίνη και η τρανσφερίνη (Tandara & Salamunic, 2012).

Το μεγαλύτερο ποσοστό του συνολικού σιδήρου του ανθρώπινου σώματος ανευρίσκεται στην αιμοσφαιρίνη (60-70 %), το 10% περίπου στη μυοσφαιρίνη (εντός των μυϊκών ινών) και σε άλλους ιστούς, ενώ το υπόλοιπο αποθηκεύεται στο ήπαρ, στο μυελό των οστών και στον σπλήνα (SACN 2010).



Εικόνα 4. Κατανομή της ολικής ποσότητας του σιδήρου στο ανθρώπινο σώμα (Congdon, etal. 2012).

Ο σίδηρος δεν συντίθεται από το ανθρώπινο σώμα και επομένως προσλαμβάνεται από διατροφικές πηγές. Η τυπική διατροφή που αφορά τους ενήλικες περιέχει 10-15 mg σιδήρου, με το 10-20% αυτού είναι απορροφήσιμο από τον ανθρώπινο οργανισμό (Winter, Bazydlo and Harris 2014). Δεν υπάρχει φυσιολογικός μηχανισμός με τον οποίο να μπορεί να αποβληθεί η περίσσεια του ολικού σιδήρου από το ανθρώπινο σώμα.

Καθημερινά παρατηρείται απώλεια περίπου 1-2 mg σιδήρου που οφείλετε στην απόπτωση των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου στην απόπτωση των κυττάρων του δέρματος και λόγω της απώλειας του ιδρώτα και των ούρων (SACN 2010). Η απώλεια αυτή αντικαθίσταται από την ημερήσια απορρόφηση 1-2 mg. Ωστόσο, αυτό αντιπροσωπεύει μόνο ένα μικρό ποσοστό (7-20%) της συνολικής ημερήσιας διαιτητικής πρόσληψης. Η αυξημένη απώλεια σιδήρου σε φυσιολογικές καταστάσεις όπως έμμηνος ρύση ή η γαλουχία μπορούν να εξισορροπηθούν με απορρόφηση έως και 3 mg ημερησίως (Winter, Bazydlo and Harris 2014).

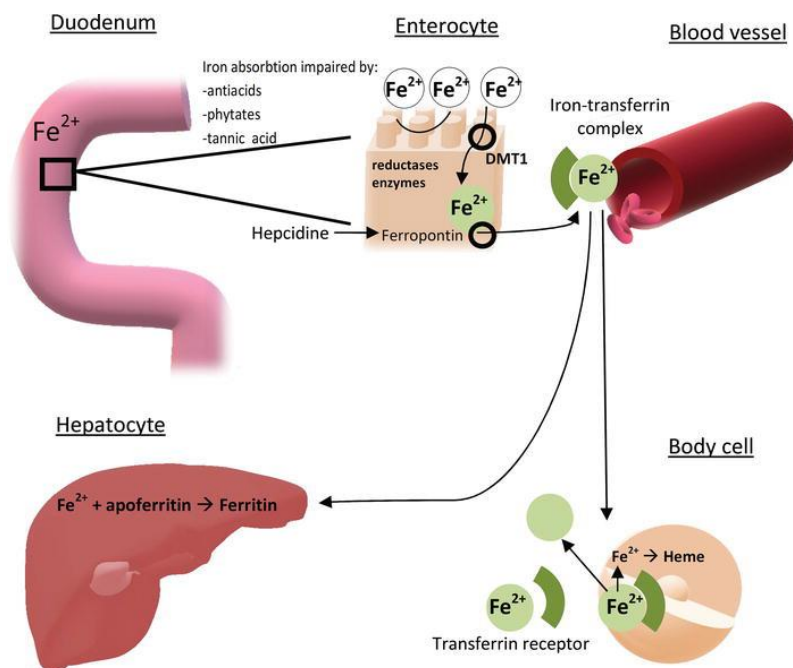
Στον δωδεκαδάκτυλο μέσω του κυτοχρώματος b ο τρισθενής σίδηρος ανάγεται σε δισθενή και από εκεί μεταφέρεται στα κύτταρα του εντερικού επιθηλίου με τον μεταφορέα δισθενών μετάλλων DMT1 κατόπιν ο δισθενής σίδηρος είτε εξέρχεται στο πλάσμα είτε αποθηκεύεται στα κύτταρα μέσω της φερριτίνης η οποία αποτελεί την κύρια ενδοκυτταρική πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου (Winter, Bazydlo, & Harris, 2014). Ο σίδηρος πριν πραγματοποιήσει την έξοδο του στο πλάσμα, οξειδώνεται μέσω μιας ενδοοξειδάσης η οποία για τα μακροφάγα είναι η σερούλοπλασμίνη ενώ για τα επιθηλιακά κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου είναι η ηφεςτίνη και ακολούθως εξέρχεται από την φερροπορτίνη η οποία είναι διαμεμβρανική πρωτεΐνη και επιτελεί καθοριστικό ρόλο στην εξαγωγή του σιδήρου από το εσωτερικό του κυττάρου προς το εξωτερικό περιβάλλον (Fleming, 2012).

Στο πλάσμα ο τρισθενής σίδηρος εφόσον συνδεθεί με την τρανσφερίνη μεταφέρεται σε όποια κύτταρα θεωρηθεί αναγκαίο. Η απορρόφηση του σιδήρου από τα κύτταρα του εντερικού βλεννογόνου καθώς και η απελευθέρωση του στο πλάσμα ρυθμίζονται από τους εξής παράγοντες: από την εψιδίνη και από την πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το γονίδιο HFE (Κόλλια, 2007).

Η εψιδίνη είναι πεπτίδιο και αποτελείται από 25 αμινοξέα με κύριο τόπο παραγωγής της τα κύτταρα του ήπατος. Η συμμετοχή της στον μεταβολισμό του σιδήρου προέκυψε όταν παρατηρήθηκε αύξηση της σύνθεσης της μετά από εφαρμογή δίαιτας πλούσιας σε σίδηρο. Μελέτες έχουν δείξει ότι η ομοιόσταση του σιδήρου ρυθμίζεται από την εψιδίνη μέσω της σύνδεσής της με την φεροπορτίνη (Mitchell 2017). Όταν τα επίπεδα του σιδήρου είναι υψηλά παρατηρείται και αυξημένη παραγωγή εψιδίνης, ενώ αντιθέτως σε χαμηλά επίπεδα σιδήρου καταστέλλεται η παραγωγή εψιδίνης (Fleming 2012). Η πρωτεΐνη που κωδικοποιεί το γονίδιο HFE είναι μία διαμεμβρανική πρωτεΐνη και λειτουργεί

για την ρύθμιση του σιδήρου στην κυκλοφορία αλληλεπιδρώντας μεταξύ της τρασφερίνης και του υποδοχέα της (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013) και (Mitchell 2017). Όπως προαναφέρθηκε η σημαντικότερη πρωτεΐνη για την μεταφορά του σιδήρου στην κυκλοφορία είναι η τρασφερίνη η σύνθεση της οποίας επιτελείται στο ήπαρ και έχει χρόνο ημίσειας ζωής 8-12 ημέρες στην κυκλοφορία του αίματος. Ο σίδηρος υπό την τρισθενή του μορφή και συνδεδεμένος με την τρασφερίνη μεταφέρεται στο πλάσμα όπου και γίνεται η σύνδεση του με τους υποδοχείς της τρασφερίνης στην επιφάνεια των κυττάρων. Ακολούθως το σύμπλεγμα σιδήρου τρασφερίνης και του υποδοχέα της θα εισέρθει στο εσωτερικό του κυττάρου όπου και ο σίδηρος θα απελευθερωθεί θα αναχθεί σε δισθενή και θα χρησιμοποιηθεί ή θα αποθηκευτεί με την μορφή της φερριτίνης. Ο υποδοχέας όπως και η τρασφερίνη θα επαναχρησιμοποιηθούν εφόσον επανέλθουν στην επιφάνεια του κυττάρου (Mitchell 2017) και (Anne-Cathrine, TasneemandMona 2021).

Υπό συνθήκες ταχείας εντερικής διέλευσης, ο χρόνος επαφής του εντερικού περιεχομένου με το σίδηρο μειώνεται οπότε και η απορρόφηση μειώνεται (Burz, Cismaru, Pop, & Bojan, 2018).



Εικόνα 5. Σχηματική αναπαράσταση της κυκλοφορίας του σιδήρου στο ανθρώπινο σώμα (Burz, Cismaru, Pop, & Bojan, 2018)

2.3.2 Αποθήκευση σιδήρου

Ο ρυθμός απορρόφησης του σιδήρου στο δωδεκαδάκτυλο και η απελευθέρωση αυτού στην κυκλοφορία ρυθμίζονται έτσι ώστε να καλύπτονται επιτυχώς οι συστηματικές ανάγκες του ανθρώπινου οργανισμού σε σίδηρο (Camaschella, Iron deficiency, 2019).

Ο σίδηρος αποθηκεύεται με την τρισθενή του μορφή (Fe^{3+}), δεσμευμένος είτε από την φερριτίνη είτε από την αιμοσιδηρίνη στο ήπαρ, στον σπλήνας και στον μυελό των οστών (Anne-Cathrine, TasneemandMona 2021). Η φερριτίνη είναι μια πανταχού παρούσα πρωτεΐνη, κοινή σε όλα τα κύτταρα του σώματος. Για το λόγο αυτό, κάθε κύτταρο του ανθρώπινου σώματος μπορεί να αποθηκεύσει στο ενδοκυττάριο περιβάλλον του σίδηρο. Η φερριτίνη είναι ένα μεγάλο πρωτεϊνικό μόριο 480 kDa με μέγιστη ικανότητα δέσμευσης 4.500 ατόμων σιδήρου ανά μόριο φερριτίνης. Ωστόσο, κάθε μόριο φερριτίνης δεσμεύει συνήθως λιγότερο από τη μέγιστη ικανότητά του (περίπου 2000 ιόντα) (Arosio, Elia, & Poli, 2017). Η φερριτίνη είναι ένα διαλυτό σύμπλοκο που κινητοποιείται εύκολα και αποτελεί τα δύο τρίτα του αποθηκευμένου σιδήρου εντός του ήπατος. Το ένα τρίτο των αποθεμάτων σιδήρου εντός των κυττάρων του ήπατος είναι συνδεδεμένο με την αιμοσιδηρίνη, η οποία είναι μια συμπυκνωμένη μορφή της φερριτίνης και είναι σχετικά αδιάλυτη και με λιγότερη κινητικότητα (SACN, 2010).

2.4Κλινική εικόνα

Οι ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία μπορεί να είτε να είναι ασυμπτωματικοί ή να παρουσιάσουν ποικίλα συμπτώματα όπως μειωμένη σωματική και πνευματική αντοχή, κεφαλαλγία, ευερεθιστότητα και αδυναμία (Carpellini, MusallamandTaher 2019).

Η βαρύτητα της αναιμίας σχετίζεται σε πολύ μεγάλο βαθμό με την βαρύτητα των συμπτωμάτων (Carpellini, Musallam, & Taher, Iron deficiency anaemia revisited, 2019). Η εμφάνιση ωχρότητας στα νύχια, στις παλάμες, και στους επιπεφυκότες μετά από κλινική εξέταση είναι ένδειξη σιδηροπενίας. Όταν παρατηρηθεί μείωση αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα κάτω των 7gr/dl, παρατηρείται αύξηση της καρδιακής παροχής η οποία κλινικώς εκφράζεται με ταχυκαρδία και φύσημα κατά την ακρόαση της καρδιάς (Lopez, Casoub, Macdougall, & Peyrin-Biroulet, 2015) και (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013). Σε σοβαρές περιπτώσεις πολλοί ασθενείς παρουσιάζουν δύσπνοια σε ηρεμία, και στηθάγχη λόγω αιμοδυναμικής αστάθειας (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

Τα κλινικά χαρακτηριστικά της σιδηροπενικής αναιμίας εξαρτώνται από τη σοβαρότητα της αναιμίας, την ηλικία, τις συννοσηρότητες, την διάρκεια από την έναρξη της και την ταχύτητα της εγκατάστασης αυτής στον ανθρώπινο οργανισμό. Σε ορισμένες περιπτώσεις, η αναιμία είναι ασυμπτωματική και διαγιγνώσκεται με τυχαίο εργαστηριακό έλεγχο όπου παρατηρείται χαμηλή συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης και των άλλων ερυθροκυτταρικών δεικτών κάτω των τιμών αναφοράς (Lee, etal. 1998).

Η έλλειψη σιδήρου επηρεάζει τα επιθηλιακά κύτταρα της στοιβάδας του δέρματος δημιουργώντας σε αυτά μεταβολές, προκαλώντας ξηρότητα και τραχύτητα του δέρματος, ξηρά και κατεστραμμένα μαλλιά, διάχυτη ή εντοπισμένη αλωπεκία, και κοιλονυχία (Lee, etal. 1998). Η απώλεια των θηλών της γλώσσας εμφανίζεται σε ασθενείς με έλλειψη σιδήρου η οποία υποστρέφεται με την επαρκή λήψη σιδήρου (Lopez, Cacoub, Macdougall, & Peyrin-Biroulet, 2015).

Σε σοβαρές περιπτώσεις παρατηρείται ατροφική γλωσσίτιδα, ενώ έχει αναφερθεί συσχέτιση της ανεπάρκειας σιδήρου με το σύνδρομο των ανήσυχων ποδιών (AllenandEarley 2008).

Το σύνδρομο Plummer-Vinson, που ονομάζεται επίσης σύνδρομο Kelly-Paterson, είναι σπάνιο και χαρακτηρίζεται από δυσφαγία στερεών τροφών λόγω ανατομικής βλάβης στον οισοφάγο με άγνωστο μηχανισμό ανάπτυξης (Lee, etal. 1998).

Λόγω του ότι δεν υπάρχουν ακριβή επιδημιολογικά δεδομένα η ανάλυση διαφόρων περιστατικών που παρουσίασαν το εν λόγω σύνδρομο φαίνεται να ανήκουν στην καυκάσια φυλή και να είναι περισσότερο επιρρεπείς κατά την 4^η με 6^η δεκαετία της ζωής τους. Το σύνδρομο σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πλακώδους καρκινώματος του φάρυγγα και του οισοφάγου, το οποίο εμφανίζεται στο 3-15% των ασθενών. Η έλλειψη σιδήρου φαίνεται να είναι κυρίαρχη στην παθογένεια του συνδρόμου Plummer-Vinson και η συμπληρωματική χορήγηση σιδήρου αποτελεί την κύρια θεραπεία (Lee, etal. 1998). Εάν η δυσφαγία επιμένει παρά τη χορήγηση συμπληρώματος σιδήρου η θεραπεία δίνετε να γίνει ενδοσκοπικά. Συνιστώνται ετήσιες ενδοσκοπήσεις του ανώτερου γαστρεντερικού συστήματος για την ανίχνευση πρόωρων νεοπλασματικών αλλοιώσεων (Novacek, 2006).

Σύμπτωμα των ασθενών με σιδηροπενική αναιμία είναι και η χρόνια γαστρίτιδα. Πολλές φορές έχει παρατηρηθεί ότι ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία μπορεί

παρουσιάζουν ταυτόχρονη λοίμωξη από ελικοβακτηριδίο (*H. Pylori*) (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013) .

Τέλος άλλο ένα σύμπτωμα που εμφανίζουν οι ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία είναι η αλλοτριοφαγία και χαρακτηρίζεται από έντονη επιθυμία βρώσης υλικών όπως πάγος, χώμα, ασβέστου, σκόνης και άλλων (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

Σχετικά με τις διαταραχές της σιδηροπενικής αναιμίας και τις εκδηλώσεις από το αιμοποιητικό σύστημα παρατηρείται ανισοκυττάρωση η οποία διαταραχή ανευρίσκεται σε πρώτο χρόνο. Ακολουθώς τα ερυθροκύτταρα αλλάζουν μορφολογία και είναι υπόχρωμα μικροκυτταρικά. Καθώς η αναιμία επιμένει μπορεί να παρατηρηθεί στα ερυθρά, αλλαγή στο σχήμα τους όπως ελλειπτοκυττάρωση στοχοκυττάρωση και ποικιλοκυττάρωση (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

Ανεξαρτήτου του αίτιου που έχει προκαλέσει την σιδηροπενική αναιμία σε κάποιο άτομο, η ίδια η αναιμία μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τη σωματική και την πνευματική του απόδοση, ιδίως την παραγωγικότητα της εργασίας, στους ενήλικες, ως αποτέλεσμα τόσο της μειωμένης μεταφοράς οξυγόνου που σχετίζεται με την αναιμία όσο και της μειωμένης κυτταρικής οξειδωτικής ικανότητας που σχετίζεται με την έλλειψη σιδήρου (Haas & Brownlie, 2001). Άλλες επιστημονικές μελέτες που αφορούσαν ηλικιωμένους (ηλικίας ≥ 65 ετών) με σιδηροπενική αναιμία έχουν δείξει ότι υπάρχει μεγάλη συσχέτιση αυτής με την ύπαρξη γνωστικής έκπτωσης όπως και της επίπτωσης της άνοιας (Andro, Le Squere, Estivin, & Gentric, 2013).

Σε ότι αναφορά τα παιδιά επιστημονικές μελέτες έδειξαν ότι ακόμα και μετά την αποκατάσταση και αναπλήρωση του σιδήρου στη βρεφική ηλικία, οι γνωστικές διαταραχές μπορεί να επιμένουν έως και την ηλικία των 10 ετών (Congdon, και συν., 2012). Επίσης άλλη έρευνα έδειξε ότι τα χαμηλά αποθέματα σιδήρου στο ανθρώπινο οργανισμό είχαν σημαντική συσχέτιση με την αποτελεσματικότητα της γνωστικής λειτουργίας. Συγκεκριμένα η έρευνα αφορούσε 42 γυναίκες οι οποίες κατά την διάρκεια των προπτυχιακών εξετάσεων παρουσίαζαν χαμηλές επιδόσεις λόγω της γνωστικής δυσλειτουργίας η οποία σχετίστηκε με σιδηροπενική αναιμία (Blanton, Green, & Kretsch, 2012).

2.5 Διάγνωση –Θεραπεία

Η διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας βασίζεται αρχικά στην λήψη του ιστορικού, στην κλινική εξέταση και στην εργαστηριακή διερεύνηση. Στην λήψη ιστορικού πρέπει να συλλεχθούν πληροφορίες που έχουν να κάνουν με συμπτώματα από το πεπτικό σύστημα όπως απώλεια αίματος απώλεια βάρους αλλαγή στις κενώσεις ή δυσφαγία όπως και οικογενειακό ιστορικό κακοήθειας πεπτικού ή κάποιας αιμορραγικής διαταραχής (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013). Σημαντική πληροφορία η οποία θα πρέπει να καταγράφει στο ιστορικό του ασθενούς αν είναι αιμοδότες και κάθε πόσο συχνά επισκέπτονται την αιμοδοσία στα πλαίσια της εθελοντικής αιμοδοσίας. Στην εργαστηριακή διάγνωση όταν πλέον έχει εγκατασταθεί η σιδηροπενική αναιμία υπάρχουν ευρήματα όπως: αυξημένος εύρος κατανομής ερυθρών, ελαττωμένο μέσος όγκος ερυθρών, ελαττωμένη μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης κατά ερυθρό. Σε πρωιμότερο στάδιο οι ερυθροκυτταρικοί δείκτες παραμένουν φυσιολογικοί αλλά οι τιμές της φερριτίνης είναι χαμηλότερες των τιμών αναφοράς ενώ ο ελαττωμένος κορεσμός τρανσφερρίνης όπως και τα χαμηλά επίπεδα εψιδίνης αποτελούν σημαντικούς δείκτες την διάγνωση (Carpelini, MusallamandTaher 2020).

Η θεραπευτική αντιμετώπιση της σιδηροπενικής αναιμίας αρχικά περιλαμβάνει τον προσδιορισμό της αιτίας της και ακολούθως την χορήγηση σιδήρου σύμφωνα με τις ανάγκες του εκάστοτε περιστατικού. Η διερεύνηση πραγματοποιείται με βάση το ιστορικό την ηλικία και το φύλλο του ασθενούς. Σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας η σιδηροπενική αναιμία συνήθως αποδίδεται σε απώλεια αίματος κατά την έμμηνο ρύση ή τον τοκετό και σε αυξημένες ανάγκες σιδήρου κατά την κύηση (Carpelini, MusallamandTaher 2020) και (Organization 2016). Σε ενήλικες άνδρες και γυναίκες σε εμμηνόπαυση με σιδηροπενική αναιμία αρχικά υποβάλλονται σε ενδοσκοπικό έλεγχο ανώτερου και κατώτερου πεπτικού. Σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. συνίσταται η λήψη συμπληρωμάτων σιδήρου σε γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας έφηβα κορίτσια με εμμηνόρροια, και σε παιδιά από 6 μηνών έως 12 ετών (WHO, Irondeficiencyanaemia: assessment, preventionandcontrol 2001). Υπάρχουν δύο τρόποι χορήγησης θεραπείας η μια είναι η χορήγηση σιδήρου από το στόμα και η άλλη η παρεντερική χορήγηση σιδήρου. Η οδός χορήγησης εξαρτάται από την ηλικία το φύλο την αιτία της σιδηροπενικής αναιμίας τα συμπτώματα, την βαρύτητα της αναιμίας όπως και τον χρόνο που υπάρχει για να ανταποκριθεί ο ασθενής στην θεραπεία (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013). Η χρήση σιδήρου

από το στόμα είναι η θεραπεία εκλογής γιατί είναι εύκολη ασφαλής με χαμηλό κόστος και με σχετικά άμεσα αποτελέσματα. Οι παρενέργειες οι οποίες μπορούν να προκύψουν σε αυτή την θεραπεία σχετίζονται με το γαστρεντερικό σύστημα και μπορούν να περιοριστούν με ελάττωση της δόσης. Η παρεντερική χορήγηση σιδήρου επιλέγεται σε βαριές περιπτώσεις σιδηροπενικής αναιμίας που χρήζει ταχείας θεραπείας. Η σοβαρότερη παρενέργεια της χορήγησης του σιδήρου παρεντερικώς είναι η αναφυλακτική αντίδραση. Αντιδράσεις οι οποίες είναι ήπιες και δεν χρήζουν διακοπή της θεραπείας είναι μυαλγίες, πυρετός, κεφαλαλγία ερυθρότητα προσώπου και κνίδωση (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013).

2.6 Προσδιοριζόμενοι δείκτες

2.6.1 Αιματολογικοί δείκτες

Αιμοσφαιρίνη (Hb)

Το βασικό συστατικό των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η αιμοσφαιρίνη, η κύρια λειτουργία αυτής της πρωτεΐνης είναι η μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς του σώματος από τους πνεύμονες. Η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης βοηθά στον καθορισμό της παρουσίας της αναιμίας η όχι όπως και στην βαρύτητα της (Ambayya, Osman, & Khalid, 2013) και (Erhabor, Muhammad, Muhammad, Onwuchekwa, & Egenti, 2021).

Αιματοκρίτης(HCT)

Ο αιματοκρίτης καθορίζει την μάζα των ερυθρών και ορίζεται ως η ποσοστιαία αναλογία των ερυθρών αιμοσφαιρίων στον όγκο του αίματος. Αύξηση του αιματοκρίτη παρατηρείται με την αύξηση των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή με την μείωση του όγκου του πλάσματος. Υψηλές τιμές αιματοκρίτη συναντάμε σε περιπτώσεις όπως η αφυδάτωση, η συγγενής καρδιακή νόσος η ερυθροκυττάρωση και η υποξία. Μείωση του αιματοκρίτη έχουμε όταν μειώνεται ο όγκος του πλάσματος η όταν μειώνεται ο αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων από μειωμένη ερυθροποίηση ή αυξημένη καταστροφή ή απώλεια των ερυθρών αιμοσφαιρίων. Τα αίτια της χαμηλής τιμής του αιματοκρίτη είναι: η αναιμία η αιμορραγία η αυξημένη καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων ή η απώλεια τους (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

Ερυθρά αιμοσφαίρια

Τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι ώριμα κύτταρα χωρίς πυρήνα σε σχήμα μικρού αμφίκουλου δίσκου τα οποία μεταφέρουν οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς και από αυτούς προσλαμβάνουν και μεταφέρουν το διοξείδιο του άνθρακα. Ο χρόνος ζωής τους είναι 120 ημέρες και ο αριθμός τους είναι εξαρτώμενος από την ηλικία και το φύλο. Η τιμή μέτρησης των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι αντίστοιχη του αριθμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων ανά μονάδα όγκου αίματος (Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, 2003).

MCV

Ο MCV είναι ο μέσος όγκος ερυθροκυττάρων ο οποίος σε περίπτωση σιδηροπενικής αναιμίας είναι ελαττωμένος. Αποτελεί δείκτη σιδηροπενικής αναιμίας (Γεωργούλης, 2001).

MCH

Ο MCH μας πληροφορεί για την ποσότητα της αιμοσφαιρίνης σε κάθε ερυθροκύτταρο. Στις υπόχρωμες μικροκυτταρικές αναιμίες ο MCH είναι χαμηλός (Γεωργούλης, 2001).

Ο MCHC μας πληροφορεί για την μέση πυκνότητα της αιμοσφαιρίνης στα ερυθρά αιμοσφαίρια του δείγματος (Γεωργούλης, 2001).

RDW

Ο RDW αποτελεί δείκτη κατανομής του όγκου των ερυθροκυττάρων (Γεωργούλης, 2001).

Maf

Ο παράγοντας μικροκυτταρικής αναιμίας (Maf) είναι μια νέα παράμετρος ερυθροκυττάρων για την οποία πληροφορούμαστε από τον αναλυτή UNICEL DXH 800, ο υπολογισμός της παραμέτρου γίνεται από τον τύπο: $Maf = (mcv * Hb) / 100$ (Tartaglione, και συν., 2022).

2.6.2 Φερριτίνη

Η φερριτίνη είναι μια μεγάλη σφαιρική πρωτεΐνη και είναι η βασική πρωτεΐνη αποθήκευσης σιδήρου καθώς ένα μόριο της μπορεί να συνδεθεί με έως και 5.000 άτομα σιδήρου (Arosio, EliaandPoli 2017). Η φερριτίνη συναντάται στο κυτταρόπλασμα των κυττάρων του δικτυοενδοθηλιακού συστήματος. Τα επίπεδα φερριτίνης ορού στους

ενήλικες φυσιολογικά κυμαίνονται από 10-300 ng/L. Δεν υπάρχει διαφορά μεταξύ των φύλων ως την έναρξη της εφηβείας οπότε τα επίπεδα αυξάνονται και ιδιαίτερα στους άρρενες μελέτες έχουν αποδείξει ότι τα επίπεδα φερριτίνης ορού σε ασθενείς με σιδηροπενική αναιμία είναι περίπου στο ένα δέκατο σε σχέση με τις τιμές αναφοράς. Τα επίπεδα φερριτίνης ορού μπορούν να χρησιμεύσουν για την παρακολούθηση της θεραπείας σιδήρου αλλά τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται προσεκτικά καθώς αποτελεί πρωτεΐνη οξείας φάσης. Αυξημένα επίπεδα φερριτίνης παρατηρούνται σε οξεία και χρόνια ηπατική νόσο, σε ορισμένους τύπους νεοπλασματικών νόσων όπως και σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Σε αυτές τις περιπτώσεις παρατηρείται αύξηση των επιπέδων φερριτίνης τα οποία δεν ανταποκρίνονται στην κατάσταση των αποθεμάτων σιδήρου (Beckman, 2010).

2.7 Αρχές μεθόδου αναλύσεων

2.7.1 Φερριτίνη ορού

Η φερριτίνη προσδιορίζεται στον ορό του δείγματος στον αναλυτή της εταιρίας Beckman Coulter στον Access 2 με ανοσοενζυμικό προσδιορισμό δυο θέσεων και η απαιτούμενη ποσότητα δείγματος για την ανάλυση είναι 500μL. Το προς εξέταση δείγμα τοποθετείται σε ένα δοχείο αντίδρασης με αντισώματα αντί-φερριτίνης αίγας συζευγμένα με αλκαλική φωσφατάση και με παραμαγνητικά σωματίδια επιστρωμένα με συμπλέγματα αντισωμάτων αντί-ποντικού αίγας –αντί-φερριτίνης ποντικού. Η φερριτίνη ορού θα συνδεθεί με το μονοκλωνικό ακινητοποιημένο αντίσωμα αντι-φερριτίνης στην στερεή φάση, ενώ το συζευγμένο ένζυμο αντι-φερριτίνης αίγας αντιδρά με διαφορετικές αντιγονικές περιοχές στα μόρια φερριτίνης. Μετά την επώαση σε δοχείο αντίδρασης, τα υλικά που είναι δεσμευμένα στην στερεή φάση θα κρατηθούν σε ένα μαγνητικό πεδίο και τα μη δεσμευμένα υλικά θα απομακρυνθούν με πλύση. Κατόπιν το υπόστρωμα χημειοφωτάουγειας Lumi-Phos 530 θα προστεθεί στο δοχείο αντίδρασης και το φως που θα παραχθεί από την αντίδραση θα μετρηθεί με ένα φωτόμετρο. Η παραγωγή φωτός είναι ευθέως ανάλογη της συγκέντρωσης της φερριτίνης στο δείγμα. Η ποσότητα της αναλυόμενης ουσίας στο δείγμα προσδιορίζεται από μια αποθηκευμένη καμπύλη βαθμονόμησης πολλαπλών σημείων (Beckman 2010).

2.7.2 ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΚΟΙ ΔΕΙΚΤΕΣ

Ο αναλυτής Unicel dxh 600 εκτελεί την εξέταση γενικής αίματος σε δείγμα ολικού αίματος, σε διάλυμα EDTA, και η απαιτούμενη ποσότητα για έναν πλήρη έλεγχο είναι 165 μ L. Με την τοποθέτηση του φιαλιδίου της γενικής αίματος στον αναλυτή γίνεται ανάγνωση του γραμμωτού κώδικα και απευθείας ανιχνεύονται όλες οι προς εξέταση παράμετροι. Οι παράμετροι που χρησιμοποιήθηκαν στην παρούσα μελέτη είναι οι εξής: ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), αιματοκρίτης (HCT), αιμοσφαιρίνη (Hb), μέσο όγκο ερυθρών (MCV), μέση ποσότητα αιμοσφαιρίνης ανά ερυθρό (MCH), μέση πυκνότητα της αιμοσφαιρίνης (MCHC) και εύρος κατανομής μεγέθους ερυθροκυττάρων (RDW). (Beckman coulter, 2011)

Η αρχή λειτουργίας του αναλυτή βασίζεται σε διεθνώς αναγνωρισμένες μεθόδους και ο αιματολογικός αναλυτής μας δίνει πληροφορίες για τον αριθμό τον όγκο και την πυκνότητα των κυττάρων. Με την μεταβολή αντίστασης όπου και επιτυγχάνουμε σταθερή ροή μέσω κυλινδρικής οπής σε κάθε πλευρά της οποίας υπάρχει από ένα ηλεκτρόδιο εφαρμόζοντας ένα συνεχές ρεύμα στα άκρα της. Όταν δεν περνά κάποιο σωματίδιο η οπή παρουσιάζει σταθερή αντίσταση καθώς όμως κάποιο κύτταρο περάσει αυξάνει στιγμιαία την αντίσταση της ηλεκτρικής διαδρομής σε κάθε πλευρά της. Η μεταβολή δυναμικού αντιστοιχεί σε ένα παλμό ο οποίος εξαρτάται από την τροχιά που διανύει το κύτταρο μέσα στο πεδίο της οπής και ο όγκος του κυττάρου υπολογίζεται με βάση το ύψος του παλμού που θα παραχθεί με την χρήση υδροδυναμικής εστίασης. Η ανάλυση της αγωγιμότητας μας επιτρέπει την κατάταξη των κυττάρων σύμφωνα με τα συστατικά της πυρηνικής της κοκκιώδους περιοχής όπως και την χημική σύσταση του εσωτερικού των κυττάρων και αυτό επιτυγχάνεται με ρεύμα υψηλής συχνότητας το οποίο καθώς διέρχεται από τα τοιχώματα και το εσωτερικό των κυττάρων εντοπίζει τις διαφορές μεταξύ των κυττάρων.

Με την ανάλυση σκέδασης φωτός υπολογίζεται ο όγκος και η πυκνότητα του κυττάρου με την χρήση μίας δέσμης λέιζερ η οποία προσπίπτει πάνω στο κύτταρο και ένα μέρος απορροφάται ενώ το υπόλοιπο διασκορπίζεται. (Beckman coulter, 2011)

3 Σκοπός μελέτης

1) Να εκτιμηθεί το ποσοστό των ενηλίκων ανδρών και γυναικών που εμφανίζουν σιδηροπενική αναιμία.

2)Να γίνει πιθανή συσχέτιση της έλλειψης φερριτίνης και χαμηλού δείκτη Maf(< 10,5).

3)Να γίνει πιθανή συσχέτιση του χαμηλού δείκτη Maf και της ηλικίας.

4)Να γίνει πιθανή συσχέτιση χαμηλού δείκτη Maf και του φύλου.

Η έγκαιρη αναγνώριση της σιδηροπενικής αναιμίας πριν εκείνη εγκατασταθεί στο οργανισμό μπορεί να οδηγήσει στον σχεδιασμό κατάλληλων προγραμμάτων πρόληψης για την αποτελεσματική αντιμετώπιση και συρρίκνωση του φαινομένου. Η παρούσα μελέτη εξετάζει έναν παράγοντα κινδύνου οποίος έχει αρχίσει να απασχολεί την παγκόσμια βιβλιογραφία και είναι ο δείκτης Maf.

4 Μέθοδος

4.1 Πληθυσμός μελέτης

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Γ.Ν. Νέας Ιωνίας Κωνσταντοπούλειο από τον Μάρτιο του 2022 έως τον Ιούλιο του ιδίου έτους. Συγκεντρώθηκαν φυσιολογικά δείγματα από 88 υγιή άτομα τα οποία επισκέφτηκαν το νοσοκομείο για τον ετήσιο έλεγχο τους. Συγκεντρώθηκαν δείγματα και έγινε γενική εξέταση αίματος (EDTA) όπως και δείγματα βιοχημικού προφίλ για τον υπολογισμό της φερριτίνης. Για αυτήν την μελέτη επιλέχτηκαν ενήλικες χωρίς ιστορικό χρόνιας διαταραχής ή πρόσφατης μετάγγισης αίματος.

4.2 Κριτήρια εισαγωγής / αποκλεισμού:

- Κριτήρια εισαγωγής:
 - Γυναίκες και άνδρες ηλικίας 18-90 ετών
 - Γυναίκες και άνδρες που δεν πάσχουν από χρόνιες φλεγμονώδεις ασθένειες
 - Γυναίκες και άνδρες που τις τελευταίες 30 μέρες δεν είχαν κάποιο εμπύρετο νόσημα
- Κριτήρια αποκλεισμού:
 - Γυναίκες και άνδρες οι οποίοι νοσηλεύονται στο νοσοκομείο
 - Γυναίκες και άνδρες με ιστορικό χρόνιας διαταραχής
 - Γυναίκες και άνδρες οι οποίοι μεταγγίστηκαν πρόσφατα

4.3 Συλλογή δειγμάτων αίματος

Οι εξετάσεις που πραγματοποιήθηκαν στα πλαίσια της παρούσας μελέτης έλαβαν χώρα στο Γ.Ν. Νέας ΙΩΝΙΑΣ Κωσταντοπούλειο– Πατησίων. Η συλλογή των δειγμάτων πραγματοποιήθηκε το διάστημα από τον Μάρτιο του 2022 έως τον Ιούλιο του ίδιου έτους 7:00-13:00 Δευτέρα με Παρασκευή. Μετά την αιμοληψία ακολούθησε η επεξεργασία και η αποθήκευση των δειγμάτων αίματος. Στα πλαίσια της έρευνας πραγματοποιήθηκε γενική εξέταση αίματος και ανοσολογική ανάλυση στον ορό για τον υπολογισμό της φερριτίνης. Για την διεξαγωγή της γενικής εξέτασης αίματος χρησιμοποιήθηκε σωληνάριο με αντιπηκτικό των 2ml. Μετά την λήψη του αίματος το σωληνάριο πρέπει να αναστραφεί 10 φορές και να παραμείνει σε κατάσταση αναμονής για 20 λεπτά κατόπιν πραγματοποιήθηκε η ανάλυση στον αιματολογικό αναλυτή. Ο ορός για την μέτρηση της φερριτίνης συλλέχτηκε σε ειδικά σωληνάκια των 9 ml όπου μετά από 40 λεπτά από την λήψη ακλούθησε φυγοκέντριση των δειγμάτων. Τα δείγματα του πλάσματος αποθηκεύονταν στους -20 μέχρι να αναλυθούν.

4.4 Μεθοδολογία αναλύσεων

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια της διπλωματικής εργασίας «Ο παράγοντας μικροκυτταρικής αναιμίας (Maf) ως προγνωστικός δείκτης της έλλειψης σιδήρου». Οι αναλύσεις των δειγμάτων αίματος πραγματοποιήθηκαν στο Αιματολογικό Εργαστήριο του Γ.Ν.Νέας Ιωνίας. Τα δείγματα συλλέχθηκαν από εξειδικευμένο προσωπικό και είτε αναλύθηκαν αυθημερόν είτε φυλάχθηκαν στους -20 βαθμούς έως ότου γίνει η ανάλυση τους. Στα πλαίσια της παρούσας διπλωματικής εργασίας ορίστηκε ως αναιμία: $Hb < 14g/dl$, ως έλλειψη σιδήρου φερριτίνη $< 25ng/ml$. Από το αρχικό δείγμα αποκλείστηκαν αυτοί που είχαν ενεργώ λοίμωξη στην προσπάθεια να αποφθεχθεί ψευδής αύξηση των τιμών της φερριτίνης ως πρωτεΐνη οξείας φάσης. Προσδιοριστήκαν για την μελέτη οι εξής δείκτες η γενική αίματος και πιο ειδικά ερυθρά αιμοσφαίρια (RBC), αιμοσφαιρίνη (Hb), αιματοκρίτης (Hct), μέσος όγκος ερυθρών (MCV), μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC), εύρος κατανομής ερυθρών αιμοσφαιρίων (RDW), φερριτίνη όρου και ο βιοδείκτης Maf.

4.5 Περιορισμοί σφαλμάτων

Προκειμένου να περιορισθεί το ποσοστό των σφαλμάτων έπρεπε να ληφθούν συγκεκριμένα μέτρα κατά την διάρκεια της αιμοληψίας και κατόπιν στην επεξεργασία τους. Κατά την επεξεργασία των δειγμάτων τα αμολημένα ικτερικά λιπαιμικά ή πηγμένα δείγματα απορρίπτονταν. Για την σωστή λειτουργία των αναλυτών ακολουθήθηκαν απαιτούμενες συντηρήσεις εξωτερικοί και εσωτερικοί έλεγχοι ποιότητας και οι απαιτούμενες βαθμονομήσεις.

4.6 Μειονεκτήματα - πλεονεκτήματα

Για την διεξαγωγή της συγκεκριμένης έρευνας χρησιμοποιήθηκαν τυποποιημένες διαδικασίες όσο αφορά τις μετρήσεις καθώς και τις βαθμονομήσεις του εξοπλισμού. Με τον τρόπο αυτό κατοχυρώσαμε την αξιοπιστία και την εγκυρότητα των δεδομένων που συλλέξαμε. Το βασικό μειονέκτημα της έρευνας είναι ότι δεν πραγματοποιήθηκε μέτρηση άλλων παραμέτρων όπως της τρανσφερίνης και της ολικής δεσμευτικής ικανότητας σιδήρου, έτσι ώστε η εικόνα για τα επίπεδα σιδήρου στον οργανισμό να ήταν πληρέστερη.

5 Στατιστική ανάλυση

Με τη χρήση του κριτηρίου Kolmogorov-Smirnov ελέχθησαν οι κατανομές των ποσοτικών μεταβλητών ως προς την κανονικότητα της κατανομής τους. Για εκείνες που κατανέμονταν κανονικά χρησιμοποιήθηκαν οι μέσες τιμές (mean) και οι τυπικές αποκλίσεις (StandardDeviation=SD) για την περιγραφή τους, ενώ για εκείνες που δεν κατανέμονταν κανονικά χρησιμοποιήθηκαν επιπλέον και οι διάμεσοι (median) και τα ενδοτετραμοριακά εύρη (interquartilerange). Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές (%) συχνότητες χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών. Για τη σύγκριση αναλογιών χρησιμοποιήθηκε το Pearson's χ^2 test ή το Fisher's exact test όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε το Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney. Για την εκτίμηση της διαγνωστικής αξίας του Maf για την ύπαρξη παθολογικής φερριτίνης χρησιμοποιήθηκε ROC καμπύλη από την οποία υπολογίστηκε η επιφάνεια (AUC) με το 95% διαστήματα εμπιστοσύνης της (95%CI). Επίσης, μέσω της ROC ανάλυσης βρέθηκε για το Maf το βέλτιστο σημείο (optimal cut-off). Για αυτό το σημείο υπολογίστηκε η

ευαισθησία (Se), η ειδικότητα (Sp), η αρνητική (NPV) και θετική προγνωστική αξία (PPV). Τα επίπεδα σημαντικότητας είναι αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05. Για την ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα SPSS 22.0.

Αποτελέσματα

Το δείγμα αποτελείται από 88 άτομα, με μέση ηλικία τα 55,7 έτη (SD=20,4 έτη). Το 58% των συμμετεχόντων (N=51) ήταν γυναίκες. Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται τα αποτελέσματα της γενικής αίματος των συμμετεχόντων.

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Παθολογικές τιμές, N (%)
RBC	4,58 (0,65)	4,65 (4,16 – 5)	36 (40,9)
HGB	12,43 (2,22)	12,55 (11,35 – 14,1)	31 (35,2)
HCT	37,75 (6,22)	38,85 (34,7 – 42,4)	28 (31,8)
MCV	82,78 (8,72)	83,6 (79,45 – 88,7)	19 (21,6)
MCH	27,25 (3,42)	27,85 (26 – 29,45)	26 (29,6)
MCHC	32,78 (0,99)	32,8 (32,1 – 33,5)	9 (10,2)
RDW	15,53 (3,26)	14,4 (13,45 – 16,55)	37 (42,1)
FER	40,75 (45,71)	23,45 (13,1 – 50,7)	53 (60,2)

Το 60,2% είχε παθολογικές τιμές φερριτίνης και το 42,1% είχε παθολογικές RDW τιμές. Επίσης, το 40,9% των συμμετεχόντων είχε παθολογικές RBC τιμές και το 35,2% παθολογικές HGB τιμές. Οι τιμές Maf των συμμετεχόντων δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

	Μέση τιμή (SD)	Διάμεσος (ενδ. εύρος)	Τιμές <10,5 N (%)
Maf	10,4 (2,62)	10,33 (9,15 – 12,65)	51(58,0)

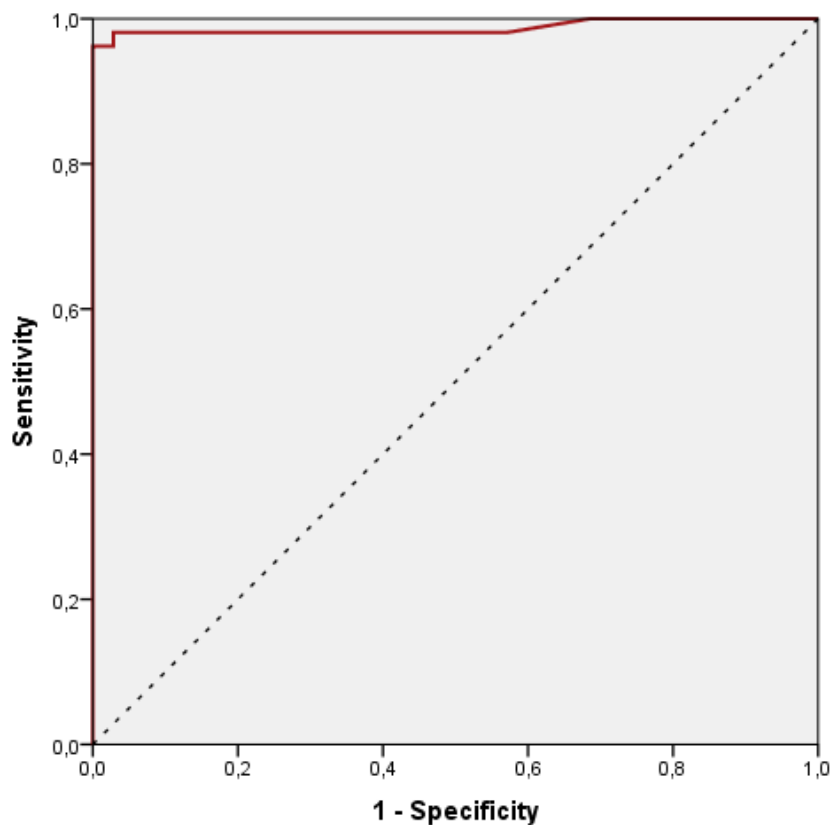
Η μέση τιμή Maf των συμμετεχόντων ήταν 10,4 (SD=2,62). Το 58% των συμμετεχόντων είχε τιμή κάτω του 10,5.

	AUC ⁺	95% ΔΕ	P	Βέλτιστο σημείο	Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV ‡(%)	NPV ‡ ‡ (%)
Maf	0,99	0,96 – 1.00	<0.001	<10.9	98,1	97,1	98,1	97,1

+Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ‡Θετική προγνωστική αξία ††Αρνητική προγνωστική αξία

Ο Maf είχε σημαντική διαγνωστική αξία ως προς την ανίχνευση παθολογικής φερριτίνης. Σαν βέλτιστο σημείο βρέθηκε το 10,9, με ευαισθησία 98,1% και ειδικότητα 97,1%.

Η ROC καμπύλη της Maf για την ανίχνευση παθολογικής φερριτίνης δίνεται στο ακόλουθο γράφημα.



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές ευαισθησίας, ειδικότητας, PPV, NPV αν σαν βέλτιστο όριο ήταν το 10,5.

		FER				Ευαισθησία (%)	Ειδικότητα (%)	PPV ‡(%)	NPV †† (%)
		Φυσιολογικές τιμές		Παθολογικές τιμές					
		N	%	N	%				
Maf	<10,5	0	0,0	51	100,0	96,2	100,0	100,0	94,6
	≥10,5	35	94,6	2	5,4				

+Επιφάνεια κάτω από την καμπύλη ‡Θετική προγνωστική αξία ††Αρνητική προγνωστική αξία

Έχοντας σαν βέλτιστο όριο το 10,5, η ευαισθησία ήταν 96,2% και η ειδικότητα 100%. Δεν διέφεραν σημαντικά ούτε η ευαισθησία ούτε η ειδικότητα μεταξύ των ορίων 10,5 και 10,9 ($p > 0,999$ και $p = 0,250$ αντίστοιχα).

Συσχέτιση των δημογραφικών και λοιπών εργαστηριακών εξετάσεων με τις τιμές φερριτίνης.

Οι τιμές φερριτίνης των συμμετεχόντων ανάλογα με το φύλο και η ηλικία τους δίνονται στον πίνακα που ακολουθεί.

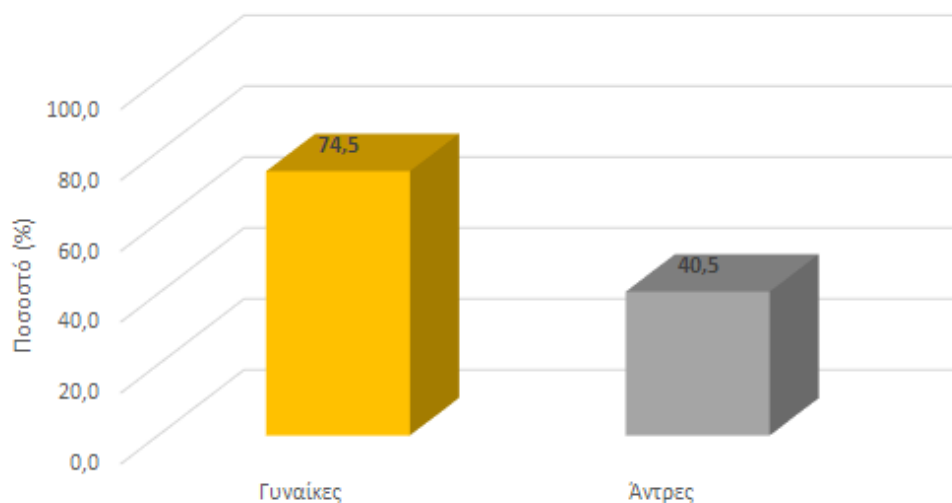
		FER				P
		Φυσιολογικές τιμές		Παθολογικές τιμές		
		N	%	N	%	
Φύλο	Γυναίκες	13	25,5	38	74,5	0,001+
	Άντρες	22	59,5	15	40,5	
Ηλικία, μέση τιμή (SD)		50,9 (17,8)		58,6 (21,4)		0,100++

+Pearson's χ^2 test++Student's t-test

Οι γυναίκες είχαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό παθολογικές τιμές φερριτίνης, σε σύγκριση με τους άντρες. Η ηλικία ήταν παρόμοια στα άτομα με φυσιολογική και με παθολογική φερριτίνη.

Τα ποσοστά παθολογικών τιμών FER ανάλογα με το φύλο των συμμετεχόντων δίνονται στο γράφημα που ακολουθεί.

Παθολογικές τιμές FER



Στον πίνακα που ακολουθεί δίνονται οι τιμές φερριτίνης των συμμετεχόντων ανάλογα με τις τιμές τους στα RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC και RDW.

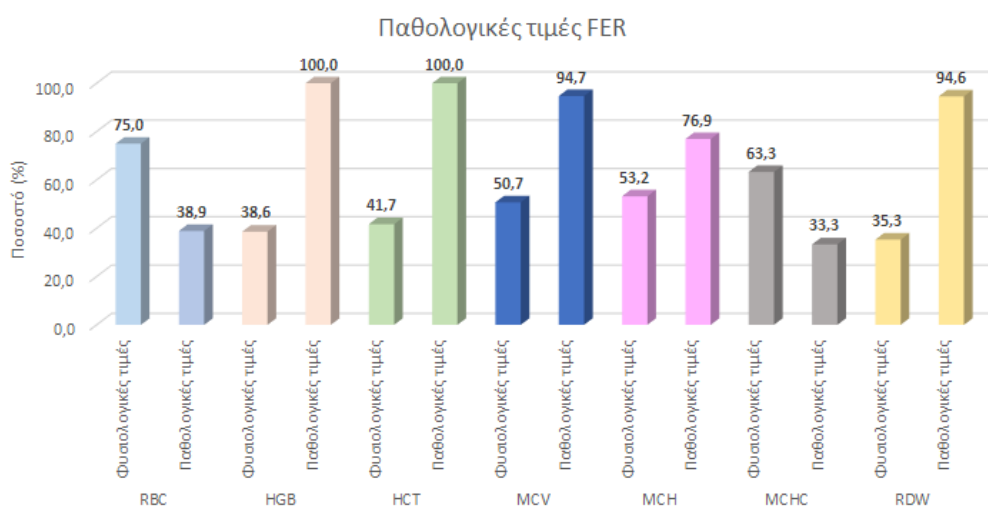
		FER				P
		Φυσιολογικές τιμές		Παθολογικές τιμές		
		N	%	N	%	
RBC, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		4,88 (0,33)	4,87 (4,62 – 5,13)	4,37 (0,73)	4,38 (3,94 – 4,85)	<0,001‡
RBC	Φυσιολογικές τιμές	13	25,0	39	75,0	0,001+
	Παθολογικές τιμές	22	61,1	14	38,9	
HGB, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		14,47 (0,84)	14,4 (13,8 – 14,8)	11,07 (1,76)	11,9 (9,9 – 12,3)	<0,001‡
HGB	Φυσιολογικές τιμές	35	61,4	22	38,6	<0,001+
	Παθολογικές τιμές	0	0,0	31	100,0	
HCT, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		43,31 (2,34)	43 (41,5 – 44,6)	34,08 (5,17)	36 (30,5 – 38)	<0,001‡
HCT	Φυσιολογικές τιμές	35	58,3	25	41,7	<0,001+
	Παθολογικές τιμές	0	0,0	28	100,0	
MCV, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		88,93 (4,31)	88,7 (86,7 – 91,9)	78,72 (8,53)	80,9 (74,4 – 83,6)	<0,001‡
MCV	Φυσιολογικές τιμές	34	49,3	35	50,7	0,001+
	Παθολογικές τιμές	1	5,3	18	94,7	
MCH, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		29,67 (1,65)	29,4 (29 – 30,3)	25,66 (3,36)	26,2 (23,7 – 27,9)	<0,001‡
MCH	Φυσιολογικές τιμές	29	46,8	33	53,2	0,038+

	Παθολογικές τιμές	6	23,1	20	76,9	
MCHC, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		33,35 (0,65)	33,5 (32,8 – 33,7)	32,4 (1)	32,3 (31,9 – 33,1)	<0,001‡
MCHC	Φυσιολογικές τιμές	29	36,7	50	63,3	0,147++
	Παθολογικές τιμές	6	66,7	3	33,3	
RDW, μέση τιμή (SD) διάμεσος (ενδ. εύρος)		13,56 (0,85)	13,4 (13,1 – 14,1)	16,83 (3,6)	16,3 (14,5 – 17,9)	<0,001‡
RDW	Φυσιολογικές τιμές	33	64,7	18	35,3	0,001+
	Παθολογικές τιμές	2	5,4	35	94,6	

+Pearson's χ^2 test ++Fisher's exact test ‡Mann-Whitney test

Οι τιμές RBC, HGB, HCT, MCV, MCH, MCHC ήταν σημαντικά χαμηλότερες στους συμμετέχοντες με παθολογικές τιμές φερριτίνης. Αντιθέτως, οι τιμές RDW ήταν σημαντικά υψηλότερες στους συμμετέχοντες με παθολογικές τιμές φερριτίνης. Επίσης, το ποσοστό παθολογικών τιμών φερριτίνης ήταν σημαντικά υψηλότερο στα άτομα με παθολογικές τιμές στα HGB, HCT, MCV, MCH και RDW. Ακόμα, το ποσοστό παθολογικών τιμών φερριτίνης ήταν σημαντικά υψηλότερο στα άτομα με φυσιολογικές τιμές RBC.

Τα ποσοστά παθολογικών τιμών φερριτίνης ανάλογα με τις φυσιολογικές/παθολογικές τιμές των υπόλοιπων αιματολογικών δεικτών δίνονται στο γράφημα που ακολουθεί.



6 Συζήτηση

Στο κεφάλαιο αυτό θα συζητηθούν τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας και θα πραγματοποιηθεί σύγκριση τους με άλλες μελέτες της διεθνούς βιβλιογραφίας. Τα παρακάτω αποτελέσματα προέκυψαν από την ανάλυση δειγμάτων. Όπως φαίνεται και σύμφωνα με τον Π.Ο.Υ. αλλά και από την πληθώρα επιστημονικών μελετών η σιδηροπενική αναιμία αποτελεί ένα σημαντικό παγκόσμιο πρόβλημα δημόσιας υγείας εφόσον αφορά το 50% των περιπτώσεων αναιμίας (Παπαϊωάννου & Γατσά, 2013). Πολλές φορές η μέτρηση της φερριτίνης η οποία βοηθάει αποτελεσματικά στην επιβεβαίωση της έλλειψης σιδήρου ή της μη σωστής απορρόφησης αυτού δεν μπορεί να βοηθήσει απόλυτα διότι η τιμή της μπορεί να μεταβληθεί και από άλλους παράγοντες όπως η οξεία φλεγμονή και η λοίμωξη. Δεδομένου του ότι η φερριτίνη πολλές φορές υποδύεται ή και είναι μία πρωτεΐνη οξείας φάσης η οποία δείχνει να παρουσιάζει αυξητική τάση σε τέτοια περιστατικά. Η αναγκαιότητα για μια πιο γρήγορη και έγκυρη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας η οποία θα επιφέρει κέρδος τόσο κοινωνικά όσο οικονομικά και στα συστήματα υγείας αλλά και στους πολίτες, επιβάλλει την χρήση του βιοδείκτη Maf. Ο βιοδείκτης Maf είναι μια νέα παράμετρος ερυθροκυττάρων για τον ποίον πληροφορούμαστε από τον αναλυτή Unicel dxh 600 ο υπολογισμός της παραμέτρου γίνεται από τον τύπο: $Maf = \frac{MCV * Hb}{100}$. Στην παρούσα έρευνα ο Maf είχε σημαντική διαγνωστική αξία ως προς την ανίχνευση παθολογικής φερριτίνης. Σαν βέλτιστο σημείο βρέθηκε το 10,9, με ευαισθησία 98,1% και ειδικότητα 97,1%. Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε το 2013 σε 142 αθλητές η ευαισθησία ανέρχεται στο 72,6 και η ειδικότητα στο 57,3 αντίστοιχα (Dopsaj, Martinovic, & Dopsaj, 2013). Στην παρούσα έρευνα το AUC υπολογίστηκε στο 0,99 με διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,96-1, P<0,001. Η ROC καμπύλη της Maf για την ανίχνευση παθολογικής φερριτίνης εντόπισε σαν βέλτιστο όριο το 10,5, η ευαισθησία ήταν 96,2% και η ειδικότητα 100%. Στην έρευνα του 2013 το AUC ήταν 0,69 με διάστημα εμπιστοσύνης 95% 0,607- 0,765, P<0,001. (Dopsaj, Martinovic, & Dopsaj, 2013). Στην παρούσα έρευνα η ROC καμπύλη της Maf για την ανίχνευση παθολογικής φερριτίνης εντόπισε σαν βέλτιστο όριο το 10,5, η ευαισθησία ήταν 96,2% και η ειδικότητα 100%. Στην έρευνα των αθλητών του 2013 η ROC καμπύλη της Maf για την ανίχνευση παθολογικής φερριτίνης δείχνει ευαισθησία 61,5 και ειδικότητα 93% (Dopsaj, Martinovic, & Dopsaj, 2013).

Σύμφωνα με μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην νότια Ινδία σε 323 δότες αίματος μας πληροφορεί ότι ο βιοδείκτης Maf είναι ένας χρήσιμος δείκτης για την διάκριση των δοτών με σιδηροπενική αναιμία από εκείνων με κανονικά αποθέματα σιδήρου (Singh, Chaudhary, Pandey, & Sonker, 2010) . Σε αυτή την έρευνα η ευαισθησία και η ειδικότητα του δείκτη Maf είναι >90% (Singh, Chaudhary, Pandey, & Sonker, 2010) .

7 Συμπεράσματα

Όπως φαίνεται από τα αποτελέσματα της παρούσας επιστημονικής μελέτης ο βιοδείκτης Maf ο οποίος υπολογίζεται από τον τύπο: $Maf = \frac{MCV * Hb}{100}$ βοηθάει αποτελεσματικά στην κλινική πράξη τόσο στην πρόωρη διάγνωση της σιδηροπενικής αναιμίας αλλά και στην πρόληψη αυτής δεδομένου ότι πολλοί ασθενείς εμφανίζουν μεταβολές στις τιμές του δείκτη Maf και χαμηλές τιμές φερριτίνης χωρίς οι ίδιοι οι ασθενείς να έχουν ακόμη εμφανίσει μεταβολές στις τιμές των παραμέτρων που αντικατοπτρίζουν την σιδηροπενία στην γενική εξέταση αίματος.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Allen, R. P., & Earley, C. J. (2008, Jun 23). restless legs syndrome. *Mov Disord* , σσ. 440-448.
- Ambayya, A., Osman, N., & Khalid, K. (2013, May). Clinical utility of extended red cell parameters in DXH 800 in the study of erythropoiesis among premenopausal women in Maaysia clinical and laboratory hematology. *Clinical and laboratory hematology* , σ. 40.
- Andro, M., Le Squere, P., Estivin, S., & Gentric, A. (2013, MAY 6). Anaemia and cognitive performances in the elderly: a systematic review. *Eur J Neurol* , σσ. 1234-40.
- Anne-Cathrine, S., Tasneem, A., & Mona, M. (2021, April 27). On iron metabolism and its regulation. *Int J Mol Sci* , σσ. 1-10.
- Arosio, P., Elia, L., & Poli, M. (2017, March 27). Ferritin, cellular iron storage and regulation. *IUBMB* , σσ. 1-9.
- Auerbach, M., & Ballard, H. (2010, DECEMBER 4). Clinical Use of Intravenous Iron: administration, efficacy, and safety. *Hematology, ASH Education Program* , σσ. 47-338.
- authors, N. (1998, April). Recommendations to prevent and control iron deficiency in the United States. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR* , σσ. 1-29.
- Beckman, C. (2010). Access immunossay systems ferritin. Στο B. C. Inc, *Access immunossay systems* (σσ. 1-8). Ireland: Beckman Couiter Inc.
- Benoist, B. d., McLean, E., Egli, I., & Cogswell, M. (2008). Worldwide prevalence of anaemia 1993–2005. *World Health Organization*; , σσ. 1-40.
- Benoist, B., McLean, E., Egli, I., & Cogswell, M. (2008). Worldwide prevalence of anaemia 1993-2005. *World Health Organization* , σσ. 1-40.
- Blanton, C., Green, M., & Kretsch, M. (2012, June 7). Body iron is associated with cognitive executive planning function in college women. *British journal of nutrition* , σσ. 906-913.
- Borow, W., & Boulpaep, E. (2020).
Ιατρική φυσιολογία κυτταρική μοριακή προσέγγιση. Αθήνα: Πασχαλίδης.
- Burz, C., Cismaru, A., Pop, V., & Bojan, A. (2018, November 5). Iron-deficiency anemia. *Semantin scholar* , σσ. 1-15.
- Cable, R., Clynn, S., Kiss, J., Mast, A., & Steele, W. (2011, March 9). Iron deficiency in blood donors: analysis of enrollment data from the reds-II donor iron status evaluation study. *Transfusion* , σσ. 22-511.
- Camaschella, C. (2019, January 30). Iron deficiency. *Blood* , σσ. 1-10.
- Camaschella, C. (2015, May 7). Iron-deficiency anemia. *The new England journal of medicine* , σσ. 1832-1845.

- Cappellini, M., Musallam, K., & Taher, A. (2020, November 12). Iron deficiency anaemia revisited. *J intern med* , σσ. 153-170.
- Cappellini, M. D., Musallam, K. M., & Taher, A. T. (2019, November 12). Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of internal medicine* , σσ. 153-170.
- Cappellini, M., Comin-Colet, J., Dignass, A., Doehner, W., Lam, C., Macdougall, I., και ουυ. (2017, Jul 7). Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol* , σσ. 1068-1078.
- Cappellini, M., Comin-Colet, J., Dignass, A., Doehner, W., Lam, C., Macdougall, I., και ουυ. (2017, July 7). Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: International expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am j hematol* , σσ. 1068-1078.
- Cappellini, M., Musallam, K., & Taher, A. (2019, November 12). Iron deficiency anaemia revisited. *Journal of internal medicine* , σσ. 153-170.
- Cathy, O. N. (2017). *Weapons of math destruction: how big data increases inequality and threatens democracy*. Chicago: Crown Random House.
- Chaparro, C., & Suchdev, P. (2019, April 22). Anemia epidemiologi pathophysiologi and atiology in low-and middle incom countries. *Ann N Y acad sci* , σσ. 15-31.
- Congdon, E., Westerlund, A., Algarin, C., Peirano, P., Gregas, M., Lozoff, B., και ουυ. (2012, January 11). Iron deficiency in infancy is associated with altered neural correlates of recognition memory at 10 years. *J Pediatr* , σσ. 33-1027.
- Dopsaj, V., Martinovic, J., & Dopsaj, M. (2013, june 3). Early detection of iron deficiency in elite athletes: could microcytic anemia factor (Maf) be useful? *International jurnal of laboratory hematology* , σσ. 37-44.
- Elstrott, B., Khan, L., Olson, S., Raghunathan, V., Deloughery, T., & Shatzel, T. J. (2019, December 26). The role of iron repletion in adult iron deficiency anemia and other diseases. *HHS Public Access* , σσ. 1-18.
- Erhabor, O., Muhammad, H., Muhammad, K., Onwuchekwa, C., & Egenti, N. (2021, April 28). Interpretation of full blood count parameters in health and disease. *Haematology international journal* , σσ. 1-21.
- Evaluation of the new red cell parameters on Beckman CoulterDxH800 in distinguishing iron deficiency anaemia fromthalassaemia trait. (2014, APRIL 23). *International Jurnal of laboratory hematology* , σσ. 199-207.
- Fleming, R. (2012, January 26). Iron overload in human disease. *The new England journal of medicine* , σσ. 348-359.
- Fraser, I., Mansour, D., Breymann, C., Hoffman, C., Mezzacasa, A., & Petraglia, F. (2015, March 1). Prevalence of heavy menstrual bleeding and experiences of affected women in a European patient survey. *Int J gynaecol obstet* , σσ. 196-200.

Guanglun, M. M., Hu, Y., & Wang, Y. (2019, December 26). Building resilience of students with disabilities in China: The role of inclusive education teachers. *Teacher and Teaching Education* , σσ. 125-134.

Haas, J., & Brownlie, T. (2001, February 1). Iron deficiency and reduced work capacity: a critical review of the research to determine a causal relationship. *J Nutr* , σσ. 676-688.

Identification of iron status of blood. (2018, JUNE). *Asian Journal of Transfusion Science* , σσ. 46-50.

Infusino, I., Braga, F., Dolci, A., & Panteghini, M. (2012, November 1). Soluble transferrin receptor (sTfR) and sTfR/log ferritin index for the diagnosis of iron-deficiency anemia. A meta-analysis. *Am J Clin Pathol* , σσ. 9-642.

K, J. (2018). *Current topics in Anemia*. England: intecopen.

Kumar, A., Sharma, E., Marley, A., & Brookes, M. J. (2022, January 7). Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management. *BMJ open gastroenterology* , σσ. 1-9.

Lee, R., Foerster, J., Lukens, J., Paraskevas, F., Greer, J. P., & Rodgers, G. M. (1998). *Iron deficiency and iron deficiency anemia*. Baltimore: Wintrobe's clinical hematology.

Lee, T., Kolber, M., Fedorak, R., & van Zanten, S. (2011, October 26). Iron replacement therapy in inflammatory bowel disease patients with iron deficiency anemia: a systematic review and meta-analysis. *J Crohns Colitis* , σσ. 75-267.

Lopez, A., Cacoub, P., Macdougall, I., & Peyrin-Biroulet, L. (2015, August 24). Iron deficiency anaemia. *Lancet* , σσ. 16-907.

Ludwig, H., Müldür, E., Endler, G., & Hübl, W. (2013, July 24). Prevalence of iron deficiency across different tumors and its association with poor performance status, disease status and anemia. *Ann Oncol* , σσ. 1886-1892.

Means, R. (2020, February 11). Iron deficiency and iron deficiency anemia: implications and impact in pregnancy, fetal development, and early childhood parameters. *Nutrients* , σσ. 1-15.

Mitchell, D. (2017, August 4). Iron transport proteins: gateways of cellular and systemic iron homeostasis. *J Biol Chem.* , σσ. 1-23.

Morrissey, J. (2018, August 2). *The New York Times*. Avάκτηση January 10, 2023, από How to Write a Good College Application Essay:

<https://www.nytimes.com/2018/08/02/education/learning/writing-college-application-essay.html?rref=collection%2Fsectioncollection%2Feducation&action=click&contentCollection=education®ion=rank&module=package&version=highlights&contentPlacement=2&pgtype=s>

Muñoz, M., Laso-Morales, M., Gómez-Ramírez, S., Cadella, M., Núñez-Matas, M., & García-Erce, J. (2017, July 30). Pre-operative haemoglobin levels and iron status in a large

multicentre cohort of patients undergoing major elective surgery. *Anaesthesia* , σσ. 826-834.

Narla, M. (2016). *Williams Hematology* . USA: Mc Graw-Hill Education.

Novacek, G. (2006, August 31). Plummer-Vinson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* , σσ. 1172-1750.

Organization, W. H. (2016). Guideline daily iron supplementation in infants and children. *World Health Organization* , σσ. 1-20.

Organization, W. H. (2016, December 20). Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. *Open Journal of Blood Diseases* , σσ. 1-6.

SACN. (2010). *Scientific advisory committee on nutrition iron and health*. London: The Stationery Office.

Safiri, S., Koliahi, A., & Noori, M. (2021, November 4). Burden of anemia and its underlying causes in 204 countries and territories 1990-2019. *Journal of hematology and oncology* , σσ. 2-16.

Sarma, P. (1990). *Clinical Methods: the history physical and laboratory examination*. Boston: Butterworths.

Shuoyan, N., & Michelle, Z. P. (2019, Decdember 6). Management of iron deficiency. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* , σσ. 1-20.

Singh, A., Chaudhary, R., Pandey, H., & Sonker, A. (2010, January-June). Identification of iron status of blood donors by using low hemoglobin density and microcytic anemia factor. *Black Well Pupliching* , σσ. 94-95.

Stauder, R., Valent, P., & Theurl, I. (2017, November 15). Anemia at older age: etiologies, clinical implications, and management. *Blood* , σσ. 505-514.

Szebeni, J., Fishbane, S., Hedenus, M., Howald, S., Locatelli, F., Patni, S., και ουν. (2015, November 25). Hypersensitivity to intravenous iron: classification, terminology, mechanisms and management. *Br J Pharmacol* , σσ. 1-10.

Tandara, L., & Salamunic, I. (2012, October 15). Iron metabolism: current facts and future directions. *Biochemia Medica* , σσ. 28-311.

Tartaglione, L., Mazzarella, A., Roto, s., Muci, M. L., Pasquali, M., Mele, M., και ουν. (2019, June 13). New red cell parameters to evalvate iron deficiency in hemodialysis (hd) patients. *Nephrology Dialysis Transplantation* , σ. 1.

Tartaglione, L., Mazzarella, A., Rotond, s., Muci, M. L., Maria Luisa, M., Mele, M., και ουν. (2022, April 29). New red cell parameters to evalvate iron deficiency in hemodialysis (hd) patients . *Academic* , σ. 1.

Weiss, G., & Goodnough, L. (2005, March 10). Anemia of chronic disease. *N Engl J Med* , σσ. 23-1011.

- WHO. (2001, 1 1). Iron deficiency anaemia: assessment, prevention and control. *WHO* .
- Winter, W., Bazydlo, L., & Harris, N. (2014, Spring). The molecular biology of human iron metabolism. *Lab Med* , σσ. 92-102.
- Γεωργούλης, Ι. Ε. (2001). *Αιματολογία διαγνωστικές προσεγγίσεις*. Θεσσαλονίκη: IG.
- Ιωαννίδου-Παπακωνσταντίνου, Α. (2003). *Αιματολογία 1*. Αθήνα: ΒΗΤΑ Ιατρικές Εκδόσεις ΜΕΠΕ.
- Κόλλια, Π. (2007). Εψιδίνη : ο κύριος ρυθμιστής του μεταβολισμού του σιδήρου. Στο Ε. α. εταιρεία, *Ο μεταβολισμός του σιδήρου και οι διαταραχές του* (σσ. 7-13). Αθήνα: Ν.Βοργιάς.
- Παπαϊωάννου, Μ., & Γατσά, Ε. (2013). Σιδηροπενική αναιμία. Στο Ε. Παπαδάκη, & Χ. Ποντίκογλου, *Αίμα* (σσ. 1-10). Αθήνα: Vita congress.

Πηγές Εικόνων

Εικόνα 1: <https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Alpha-amino-acid-condensed-2D-flat.png>

Εικόνα 2-3: Προσωπικό αρχείο.

Εικόνα 4: Cox, Michael M. *Lehninger Principles of Biochemistry*. 6th. 2012. pp. 75-85.