

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΦΥΣΙΚΗΣ ΑΓΩΓΗΣ ΚΑΙ ΑΘΛΗΤΙΣΜΟΥ

**ΕΠΙΠΟΛΑΣΜΟΣ ΤΟΥ ΣΥΝΔΡΟΜΟΥ ΑΝΗΣΥΧΩΝ ΠΟΛΙΩΝ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ
ΜΕ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ: ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ
ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ**

Της

Ευθυμίας Α Δημητριάδου MD

Μεταπτυχιακή διατριβή που υποβάλλεται στο καθηγητικό σώμα για τη μερική εκπλήρωση των υποχρεώσεων απόκτησης του μεταπτυχιακού τίτλου του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Άσκηση και Υγεία» του Τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας.

Εγκεκριμένο από το καθηγητικό σώμα:

Καρατζαφέρη Χριστίνα

Σακκάς Γεώργιος

Χατζηγεωργίου Γεώργιος

Επιστημονικός Υπεύθυνος: Σακκάς Γεώργιος

2013

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ	5
ABSTRACT	7
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	8
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ	9
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ	10
ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ.....	11
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	12
Σκοπός της μελέτης.....	15
Σημαντικότητα της μελέτης	15
Περιορισμοί της έρευνας.....	15
ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ	16
ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ.....	16
ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ	19
ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	22
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ.....	24
Ιστορική αναδρομή	24
Κληρονομικότητα.....	24
Α και Β μεσογειακή αναιμία-Δρεπανοκυτταρική αναιμία-Συχνότητα.....	25
Συνοδές ασθένειες	26
Πρόληψη και θεραπεία	28
Ποιότητα ζωής των πασχόντων	31

Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών	33
ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ	33
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ	34
ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΣΑΠ.....	34
ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ- ΚΡΙΤΗΡΙΑ	35
Υποστηρικτικά της διάγνωσης κλινικά χαρακτηριστικά	37
ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΝΟΣΟ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ	37
ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ	38
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ.....	39
ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ	39
ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ	40
ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΑΠ.....	40
ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΠ	41
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ	41
ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΑΠ	41
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	42
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ	43
ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΓΕΙΑΣ.....	44
ΣΑΠ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ	44
ΣΑΠ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ.....	44
ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	46
Εγκρίσεις.....	46
Δείγμα της μελέτης	46
Ιατρικό ιστορικό- Εργαστηριακός έλεγχος	46
Ερωτηματολόγια.....	46
Κριτήρια συμμετοχής στην μελέτη	47
Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη	48
Εγκαταστάσεις	48

Στατιστική Ανάλυση	48
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	49
ΣΥΖΗΤΗΣΗ	61
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	65
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	66
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ	73

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η θαλασσαιμία είναι μια συχνή αιματολογική διαταραχή παγκοσμίως με υψηλή συχνότητα στις χώρες γύρω από την Μεσόγειο, την Βόρειο Αφρική, την Μέση Ανατολή, την Ινδία, την Κεντρική Ασία, και την Νοτιοανατολική. Με την πάροδο των χρόνων έχει αποδειχτεί από πολλές μελέτες η συμμετοχή του νευρικού συστήματος στους θαλασσαιμικούς ασθενείς. Οι νευρολογικές επιπλοκές οφείλονται σε ποικίλους παράγοντες όπως η χρόνια υποξία, η επέκταση του μυελού των οστών και η νευροτοξικότητα από την υπερφόρτωση με σίδηρο. Στις πιο πολλές περιπτώσεις οι νευρολογικές επιπλοκές δεν εμφανίζονται με σχετικά συμπτώματα και σημεία και μπορούν να φανούν μόνο με εξειδικευμένες νευροφυσιολογικές εξετάσεις που συχνά δεν γίνονται λόγω της έλλειψης αναγκαιότητας και του υψηλού κόστους. Το Σύνδρομο Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) αποτελεί μια συχνή νευρολογική διαταραχή στον γενικό πληθυσμό (4%) και συσχετίζεται θετικά με τις διαταραχές του μεταβολισμού του σιδήρου στον οργανισμό των πασχόντων. Στην παρούσα μελέτη σκοπός ήταν να εξετάσουμε τον επιπολασμό του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών στους θαλασσαιμικούς ασθενείς με στόχο να μπορέσουμε να διαγνώσουμε ευκολότερα και με χαμηλό κόστος τους ασθενείς με κάποια πιθανή νευρολογική διαταραχή μιας και μια θετική διάγνωση στο ΣΑΠ θα μπορούσε να υποκρύπτει κάποια σοβαρότερη κλινική κατάσταση. Δευτερεύοντες σκοποί ήταν να μελετήσουμε περαιτέρω εάν τα επίπεδα ποιότητας ζωής των ασθενών που υποφέρουν από το σύνδρομο αυτό διαφέρουν συγκριτικά με αυτούς που δεν το έχουν το σύνδρομο, σύμφωνα με την ηλικία, το φύλο, την σοβαρότητα του συνδρόμου και τις επιπλοκές της νόσου.

Μέθοδοι: Η μελέτη περιελάμβανε 114 ασθενείς, 59 άνδρες και 55 γυναίκες ηλικίας 40 ± 11 χρονών. Οι ασθενείς εξετάστηκαν κλινικά για το ΣΑΠ με την βοήθεια των τεσσάρων διαγνωστικών κριτηρίων της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ και για την σοβαρότητα των συμπτωμάτων θα χρησιμοποιούνταν η κλίμακα σοβαρότητας IRSLS. Η ποιότητα ζωής εκτιμήθηκε με την βοήθεια του ερωτηματολογίου SF36 ενώ άλλες όψεις της σωματικής και ψυχικής υγείας εκτιμήθηκαν με αξιόπιστα ερωτηματολόγια.

Αποτελέσματα: Η συχνότητα του ΣΑΠ στους θαλασσαιμικούς ασθενείς ήταν μηδέν. Κανένας από τους ασθενείς βασιζόμενοι στα τέσσερα διαγνωστικά κριτήρια δεν διαγνώστηκε με ΣΑΠ. Τα αποτελέσματα των ερωτηματολογίων έδειξαν ότι οι ασθενείς με θαλασσαιμία έχουν σχετικά χαμηλά επίπεδα ποιότητα ζωής (78 ± 18), ενώ αυτά σχετιζόνταν με τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης, την γενική αίσθηση κόπωσης, την κατάθλιψη και την ποιότητα του ύπνου. Τα επίπεδα σιδήρου ήταν σε φυσιολογικά όρια ($191 \pm 66 \text{mg/dL}$) ενώ τα επίπεδα φερριτίνης ήταν υψηλά όπως και αναμενόταν ($1836 \pm 225 \text{mg/dL}$).

Συζήτηση: Το δείγμα των ασθενών προέρχεται από την Κεντρική Ελλάδα όπου η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών είναι 4% στον γενικό πληθυσμό. Ο επιπολασμός του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών βρέθηκε να είναι μηδέν στους θαλασσαιμικούς ασθενείς της παρούσας μελέτης. Η υπερεπάρκεια

σιδήρου και φερριτίνης σε αυτούς τους ασθενείς ίσως είναι ο λόγος για την χαμηλή συχνότητα του ΣΑΠ.

ABSTRACT

Introduction: Beta Thalassemia is a common blood disorder worldwide with high incidence in countries around the Mediterranean, in North Africa, the Middle East, India, Central Asia, and Southeast. Over the years, several reports have demonstrated involvement of the nervous system in beta-thalassemia patients. Neurological complications have been attributed to various factors such as chronic hypoxia, bone marrow expansion and iron overload neurotoxicity. In most cases, neurological abnormalities do not initially present with relevant signs or symptoms and can only be seen during neurophysiological examination. In the present study, the aim was to explore the prevalence of a neurological disorder called Restless Legs Syndrome (RLS) and the levels of quality of life of beta thalassaemia patients suffering from RLS compared to those without the syndrome according to age, sex, and severity and complications of the disease.

Methods: A cross-sectional descriptive study was conducted. One hundred fourteen (age 40 ± 11 yr, 59M/55F) beta thalassemia patients participated in the study. Patients were screened for RLS based to the 4 international RLS study group diagnostic criteria while the severity of RLS symptoms was evaluated using the IRLSSG severity scale. Quality of life was evaluated using the SF36 questionnaire while other aspects of physical and mental health were assessed by a battery of validated questionnaires.

Results: The prevalence of RLS in beta thalassemia patients was zero. None of the patients was diagnosed with RLS based on the four diagnostic criteria. The quality of life score was low (78 ± 18) and it was associated with the level of hemoglobin, fatigue, depression and sleep quality. Iron levels were within normal range (191 ± 66 mcg/dL) while ferritin levels were high as expected (1836 ± 225 ng/dL).

Discussion: Our sample of patients comes from central Greece where the prevalence of RLS in the general population has been found to be 4%. To our surprise there was no presence of Restless Legs Syndrome in our patients with Beta Thalassemia. The adequate levels of Iron and Ferritin often seen in these patients could be the reason of the low prevalence of RLS.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου σε όλους όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της διατριβής.

Αρχικά θα ήθελα να εκφράσω την ευγνωμοσύνη μου και τις πιο θερμές ευχαριστίες μου στον κ Γιώργο Σακκά ο οποίος ήταν ο εμπνευστής και ο επιστημονικός υπεύθυνος αυτής της διατριβής. Χάρη στις πολύτιμες συμβουλές του και την υπομονή του έφθασα στο τέλος αυτής της διαδρομής που οφείλω να ομολογήσω ήταν μια πολύ σπουδαία εμπειρία για μένα.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την κ Χριστίνα Καρατζαφέρη και τον κ Γεώργιο Χατζηγεωργίου, τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής για την βοήθεια και τις συμβουλές τους.

Θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω τους υπεύθυνους των μονάδων μεσογειακής αναιμίας Λάρισας και Καρδίτσας κ Καλλιόπη Κοντογιάννη και τον κ Ευτύχιο Ευτυχιάδη που μου επέτρεψαν με μεγάλη προθυμία να εξετάσω τους ασθενείς τους και να χρησιμοποιήσω τα αρχεία τους.

Θα ήταν παράλειψη να μην ευχαριστήσω και το νοσηλευτικό προσωπικό και των τριών μονάδων για το ενδιαφέρον που έδειξαν για να με βοηθήσουν και κυρίως την κ Χρύσα Αλεξίου προϊσταμένη της μονάδας των Τρικάλων.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω και όλους τους πάσχοντες που συμμετείχαν στην μελέτη για τον χρόνο που μου αφιέρωσαν, την εμπιστοσύνη που μου έδειξαν και την πολύ αποδοτική συνεργασία που είχα μαζί τους.

Σας ευχαριστώ πολύ όλους

Έφη Δημητριάδου

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

1. Εικόνα 1 :Η γονιδιακή δομή των α και β γονιδίων της σφαιρίνης στα χρωμοσώματα 16 και 11.
2. Εικόνα 2 : Το χρονοδιάγραμμα της έκφρασης των γονιδίων της ανθρώπινης σφαιρίνης από την εμβρυική ζωή την γέννηση και έως τον πρώτο χρόνο της ζωής
3. Εικόνα 3:Η παγκόσμια κατανομή των αιμοσφαιρινοπαθειών επικαλύπτει την γεωγραφική κατανομή της ελονοσίας
4. Εικόνα 4 : Παθοφυσιολογία β θαλασσαιμίας
5. Εικόνα 5: Παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας
6. Εικόνα 6: Το αντίκτυπο της ενδοφλέβιας αποσιδήρωσης στους ασθενείς με υπερφόρτωση με σίδηρο: Τα αποτελέσματα από συνεντεύξεις ασθενών και γιατρών

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

1. Πίνακας 1: Βασικά διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΠ
2. Πίνακας 2: Σωματομετρικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία.
3. Πίνακας 3: Σύγκριση αιματολογικών δεικτών μεταξύ β-μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.
4. Πίνακας 4: Σύγκριση βιοχημικών δεικτών μεταξύ β-μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.
5. Πίνακας 5: Σύγκριση ορμονολογικών δεικτών μεταξύ β-μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.
6. Πίνακας 6: Σύγκριση B12, φυλλικού, φερριτίνης και HBA1c μεταξύ β-μεσογειακής αναιμίας και δρεπανοκυτταρικής.
7. Πίνακας 7: Σύγκριση ερωτηματολογίων και ποιότητας ζωής μεταξύ β-μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.
8. Πίνακας 8: Σύγκριση αιματολογικών δεικτών μεταξύ ανδρών και γυναικών
9. Πίνακας 9: Σύγκριση βιοχημικών δεικτών μεταξύ ανδρών και γυναικών.
10. Πίνακας 10: Σύγκριση ορμονολογικών δεικτών μεταξύ ανδρών και γυναικών.
11. Πίνακας 11: Σύγκριση B12, φυλλικού, φερριτίνης και HBA1c μεταξύ ανδρών και γυναικών
12. Πίνακας 12: Σύγκριση ερωτηματολογίων και ποιότητας ζωής μεταξύ ανδρών και γυναικών.
13. Πίνακας 13: Συσχετίσεις

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

Γράφημα 1: Συσχέτιση ηλικίας και ποιότητας ζωής.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι οι πιο συχνές κληρονομικές αιματολογικές διαταραχές στην Ελλάδα. Από την πρώτη εθνική καταγραφή του 2012 βρέθηκαν 4506 πάσχοντες (Voskaridou, Ladis et al. 2012). Κύριοι εκπρόσωποι τους είναι η β μεσογειακή αναιμία και η δρεπανοκυτταρική αναιμία .

Η β θαλασσαιμία είναι μια συχνή κληρονομική αιματολογική διαταραχή παγκοσμίως και με αυξημένη συχνότητα στις χώρες της Μεσογείου και στην Ελλάδα. Η β-μεσογειακή αναιμία είναι μια ομάδα ετερογενών κληρονομικών αναιμιών που χαρακτηρίζονται από ελαττωμένη ή και καθόλου παραγωγή των β αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μη αποδοτική ερυθροποίηση (Danjou, Anni et al. 2011). Οι τρεις κύριοι φαινότυποι είναι: α) μείζων, β) ενδιάμεση και γ) ετερόζυγος β μεσογειακή αναιμία. Η β μεσογειακή αναιμία κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα (Galanello and Origa 2010).

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία κληρονομείται και αυτή με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα, δηλαδή παίρνει το παθολογικό γονίδιο και από τους δυο γονείς και γίνεται η αιμοσφαιρίνη HbS. Εάν πάρει από τον ένα γονιό ένα β θαλασσαιμικό γονίδιο και από τον άλλο το δρεπανοκυτταρικό γονίδιο τότε έχουμε την μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία που έχει διαφορετικής βαρύτητας εκδηλώσεις από την δρεπανοκυτταρική αναιμία και εξαρτάται από τον τύπο του γονιδίου της β θαλασσαιμίας που έχει ο εκάστοτε ασθενής (Saleh-Gohari and Mohammadi-Anaie 2012)

Η μείζονα μεσογειακή αναιμία εμφανίζεται στα δυο πρώτα χρόνια της ζωής με βαριά αναιμία και χρειάζεται συστηματικές μεταγγίσεις για να αντιμετωπισθεί. Αν δεν γίνουν συστηματικές μεταγγίσεις τότε θα έχουμε ηπατοσπληνομεγαλία, εξωμυελικές εστίες αιμοποίησης, σκελετικές ανωμαλίες. Εάν γίνουν συστηματικές μεταγγίσεις θα πρέπει να γίνεται και συστηματική αποσιδήρωση γιατί διαφορετικά θα έχουμε υπερφόρτωση της καρδιάς, του ήπατος και των ενδοκρινών αδένων με σίδηρο με αποτέλεσμα δυσλειτουργία αυτών των οργάνων και εμφάνιση πολλών σοβαρών προβλημάτων(Galanello and Origa 2010). Η ενδιάμεση μεσογειακή αναιμία εμφανίζεται αργότερα και συνήθως δεν χρειάζεται συστηματικές μεταγγίσεις. Η ετερόζυγος είναι ασυμπτωματική αλλά κάποιοι φορείς ίσως εμφανίσουν ήπιας μορφής αναιμία(Galanello and Origa 2010).

Η επιβίωση των ασθενών έχει αυξηθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια λόγω των συστηματικών μεταγγίσεων και της έγκαιρης αντιμετώπισης των επιπλοκών της νόσου. Η κύρια αιτία θανάτου των ασθενών αυτών είναι τα καρδιολογικά προβλήματα. αλλά λόγω της βελτίωσης της ποιότητας ζωής και των παροχών υγείας σε αυτούς τους ασθενείς προβλέπεται να προστεθούν και άλλες αιτίες στην λίστα με τις αιτίες θανάτου (Cohen, Galanello et al. 2004). Μια πολύ σημαντική σήμερα αιτία θανάτου είναι το ηπατοκυτταρικό καρκίνωμα λόγω της υπερφόρτωσης με σίδηρο και

της λοίμωξης από την ηπατίτιδα Β και C αλλά και λόγω της αυξανόμενης επιβίωσης των θαλασσαιμικών(Borgna-Pignatti, Vergine et al. 2004).

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζεται από χρόνια αναιμία, αιμόλυση, αγγειοαποφρακτικές κρίσεις που οδηγούν στην βλάβη των περισσότερων οργάνων του σώματος όπως ο εγκέφαλος, τα νεφρά οι πνεύμονες, τα οστά και το καρδιαγγειακό(Rees, Williams et al. 2010). Η θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας περιλαμβάνει: Ενημέρωση και εκπαίδευση των ασθενών και των οικείων τους για την νόσο και τα προβλήματα που μπορεί να εμφανίσουν, καθώς και τι προφυλάξεις θα πρέπει να παίρνουν για να μην εκδηλώσουν κρίση. Η χρήση της υδροξυουρίας και η έγκαιρη αντιμετώπιση των επώδυνων κρίσεων και των σοβαρών επιπλοκών της νόσου μπορεί να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών(Benter & Hobbs 2012).

Ο σίδηρος χρειάζεται στον μεταβολισμό των φυσιολογικών νευρώνων. Η εναπόθεση αυξημένου σιδήρου στον εγκέφαλο οδηγεί στον σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου, υπεροξειδωση λιπιδίων και νευροτοξικότητα(Brass, Chen et al. 2006). Αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στο ΚΝΣ συμβαίνει στην θαλασσαιμία, στην νόσο Parkinson, στην αιμοχρωμάτωση και σε πολλές άλλες καταστάσεις(Haacke, Cheng et al. 2005). Οι εκδηλώσεις από το ΚΝΣ στους θαλασσαιμικούς οφείλονται κατά κύριο λόγο στη χρόνια υποξία, στην επέκταση του μυελού των οστών και στην νευροτοξικότητα από την υπερφόρτωση με σίδηρο. Στην δρεπανοκυτταρική αναιμία μπορεί να οφείλονται και στις συχνές αγγειοαποφρακτικές κρίσεις που κάνουν αυτοί οι ασθενείς και στην βλάβη που κάνουν τα έμφρακτα στον εγκέφαλο(Rees, Williams et al. 2010). Πολλές φορές όμως δεν έχουμε εμφανή συμπτώματα των εκδηλώσεων αυτών και χρειάζονται νευροφυσιολογικές μελέτες για να αποδειχτεί η ύπαρξή τους.

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι μια αισθητικοκινητική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από μια ακατανίκητη επιθυμία των ασθενών να κουνούν τα άκρα τους ιδιαίτερα τα κάτω άκρα λόγω μιας ενοχλητικής η δυσάρεστης αίσθησης. Τα συμπτώματα αυτά χειροτερεύουν στην ανάπαυση και ιδίως στις νυχτερινές ώρες προκαλώντας διαταραχή του ύπνου και περιστασιακά ημερήσια υπνηλία (Kavanagh, Siddiqui et al. 2004). Το σύνδρομο πιθανόν να οφείλεται σε δυσλειτουργία των ντοπαμινεργικών οδών στο Κεντρικό νευρικό σύστημα(Montplaisir, Godbout et al. 1986). Η διάγνωση μπαίνει με τα κριτήρια που θεσπίστηκαν το 1995 από την διεθνή ομάδα μελέτης του ΣΑΠ(Walters 1995) και αναθεωρήθηκαν το 2003(Allen, Picchiatti et al. 2003). Στις Ευρωπαϊκές μελέτες η εμφάνιση του συνδρόμου στον γενικό πληθυσμό είναι 3-10% (Garcia-Borreguero, Stillman et al. 2011). Ο επιπολασμός στην Ελλάδα έχει υπολογισθεί στο 3,9%(Hadjigeorgiou, Stefanidis et al. 2007).

Το ΣΑΠ διακρίνεται σε πρωτοπαθές όταν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό και δευτεροπαθές όταν συμβαίνει στην σιδηροπενική αναιμία, στην τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια, στην εγκυμοσύνη καθώς και άλλες χρόνιες καταστάσεις (Inoue 2009). Πολλές φορές το ΣΑΠ μπορεί να συνυπάρχει με άλλες σοβαρές νόσους όπως η νόσος Parkinson(Marin, Felicio et al. 2012), η πολλαπλή σκλήρυνση(Moreira,

Damasceno et al. 2008), η νόσος Crohn(Weinstock, Bosworth et al. 2010), η ηπατική δυσλειτουργία(Franco, Ashwathnarayan et al. 2008).

Μέχρι σήμερα υπάρχουν μόνο δύο μελέτες ΣΑΠ με δρεπανοκυτταρικούς ασθενείς. Στην μία αναφέρεται ότι υπάρχουν συχνά στα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία αυξημένες περιοδικές κινήσεις των άκρων στον ύπνο οι οποίες σχετίζονται με διάσπαση του ύπνου και συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών (Rogers, Marcus et al. 2011). Στην άλλη παρατηρούνται αυξημένες περιοδικές κινήσεις των άκρων σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία χωρίς όμως να εμφανίζουν συμπτώματα του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών(Rogers, Gallagher et al. 2012).

Στην παρούσα μελέτη λαμβάνοντας υπόψη ότι σε θετική διάγνωση για ΣΑΠ μπορεί να υποκρύπτεται σοβαρότερη κλινική κατάσταση ερευνήσαμε την ύπαρξη του συνδρόμου αυτού στην θαλασσαιμία με το σκεπτικό να αναγνωρίσουμε την ύπαρξη μιας νευρολογικής διαταραχής όπως είναι το ΣΑΠ εύκολα και με χαμηλό κόστος και να συμβάλλουμε στη βελτίωση της ποιότητας ζωής αυτών των ασθενών είτε με φαρμακευτική αγωγή είτε με τροποποίηση κάποιων αιτίων του.

Σκοπός της μελέτης

Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι:

1. Να εξετασθεί η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ασθενείς με β μεσογειακή αναιμία
2. Να εξετασθεί η επίπτωση του συνδρόμου στους δείκτες γενικής υγείας και ποιότητας ζωής των ασθενών που πάσχουν από το ΣΑΠ σε σχέση με τους ασθενείς που δεν πάσχουν από το ΣΑΠ.
3. Να εξετασθεί η πρωτογενής η δευτερογενής αιτία του συνδρόμου μέσα από την εξέταση του οικογενειακού ιστορικού των ασθενών που πάσχουν από ΣΑΠ

Σημαντικότητα της μελέτης

Δεν υπάρχουν μέχρι σήμερα ξεκάθαρα ευρήματα για την αιτιολογία του ΣΑΠ είτε αυτό είναι πρωτοπαθές είτε είναι δευτεροπαθές. Είναι ένα σύνδρομο που δεν αναγνωρίζεται έγκαιρα τις περισσότερες φορές από τους επαγγελματίες υγείας. Στην μεσογειακή αναιμία δεν υπάρχουν δεδομένα ότι έχει μελετηθεί η ύπαρξη του συνδρόμου αυτού σε αυτούς τους ασθενείς.

Με την παρούσα μελέτη επειδή το ΣΑΠ σχετίζεται με υψηλούς δείκτες θνησιμότητας γίνεται προσπάθεια να βρεθεί η ακριβής συχνότητα σε αυτούς τους ασθενείς καθώς και τα πιθανά αίτια ούτως ώστε από τα συμπεράσματα που θα προκύψουν να μπορέσουμε να βελτιώσουμε την ποιότητα ζωής τους είτε με την τροποποίηση κάποιων από τα αίτια που το προκαλούν είτε με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή.

Περιορισμοί της έρευνας

Το δείγμα της μελέτης αποτελείται από 114 ασθενείς αριθμός σχετικά μικρός για να μπορέσουμε να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα για όλο τον πληθυσμό των θαλασσαιμικών.

Τα ερωτηματολόγια έγιναν υπό την επίβλεψη όχι ειδικού νευρολόγου αλλά παθολόγου/αιματολόγου. Τα δεδομένα της μελέτης προέρχονται από διεθνώς αναγνωρισμένα ερωτηματολόγια τα οποία όμως βασίζονται στην αυτοαξιολόγηση των ίδιων των ασθενών και όχι σε εργαστηριακές μετρήσεις.

ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

ΑΙΜΑ

Το αίμα από αρχαιοτάτων χρόνων είχε μια εξαιρετική γοητεία και μυστήριο. Η σημασία του για την διατήρηση της ζωής ήταν γνωστή από την παλαιολιθική εποχή. Ο Ιπποκράτης (460-375π.Χ) είπε ότι το σώμα ήταν ένα μείγμα από μαύρη και κίτρινη χολή, φλέγμα και αίμα. Με την πάροδο των χρόνων πάρα πολλοί συγγραφείς, επιστήμονες και καλλιτέχνες ασχολήθηκαν με το αίμα και όχι άδικα. Το αίμα είναι ένα από τα μεγαλύτερα όργανα του σώματος. Κυκλοφορεί σε όλο το σώμα και στηρίζει την λειτουργία των οργάνων. Το ίδιο με την σειρά του χρειάζεται για να δράσει την λειτουργία άλλων οργάνων όπως είναι η καρδιά, οι πνεύμονες και τα νεφρά. Επειδή η εξέταση του αίματος και του μυελού των οστών γίνεται εύκολα το αιμοποιητικό σύστημα είναι το πιο εκτεταμένα μελετημένο όργανο του σώματος. Έχει σημειωθεί πολύ μεγάλη πρόοδος στην έρευνα και στην γνώση που αφορά τόσο την φυσιολογική λειτουργία του αιμοποιητικού όσο και τις διάφορες αιματολογικές νόσους και αυτό συνέβαλε και στη πρόοδο και άλλων τομέων της επιστήμης όπως την μοριακή γενετική(Pallister 1994,pp:1-2).

ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΕΣ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Λειτουργίες

Το αίμα επιτελεί πολλές ζωτικές λειτουργίες που είναι οι ακόλουθες (Pallister 1994, pp: 9-10):

1.Μεταφορά αναπνευστικών αερίων. Το αίμα μεταφέρει το οξυγόνο που εισπνέεται από τον ατμοσφαιρικό αέρα συνδεδεμένο με την αιμοσφαιρίνη που υπάρχει στα ερυθρά αιμοσφαίρια από τα πνευμόνια σε όλους τους ιστούς του σώματος και από τους ιστούς παίρνει το άχρηστο διοξείδιο του άνθρακα και το πηγαίνει στα πνευμόνια από όπου και απομακρύνεται με την εκπνοή. Αυτό αποτελεί ίσως και την πιο σημαντική λειτουργία του αίματος.

2.Μεταφορά των χρήσιμων και άχρηστων προϊόντων. Το αίμα με την κυκλοφορία που κάνει σε όλο το σώμα παίρνει τις χρήσιμες ουσίες που απορροφώνται από το γαστρεντερικό σύστημα και τις πηγαίνει στα μέρη όπου χρησιμοποιούνται η εκεί όπου θα αποθηκευθούν. Αντίθετα παίρνει τα προϊόντα του μεταβολισμού που είναι άχρηστα και τα πηγαίνει εκεί που θα αποβληθούν από τον οργανισμό η εκεί όπου θα ξαναχρησιμοποιηθούν. Η ρυθμιστική δράση των ενδοκρινών ορμονών δεν θα μπορούσε να γίνει αν δεν υπήρχε η κυκλοφορία του αίματος.

3.Θερμορύθμιση.Οι μεταβολικές αντιδράσεις προκαλούν παραγωγή θερμικής ενέργειας. Το αίμα αποτελείται σε μεγάλο βαθμό από νερό για αυτό μπορεί να απορροφά σχετικά μεγάλη ποσότητα θερμικής ενέργειας σε μικρή σχετικά αύξηση της θερμοκρασίας. Η αποθηκευμένη αυτή θερμότητα με τη βοήθεια της κυκλοφορίας

του αίματος κατανέμεται στους ιστούς. Από την άλλη μεριά το σώμα με την βοήθεια της αγγειοσύσπασης και της αγγειοδιαστολής προσπαθεί να διατηρήσει μια ισορροπία στην θερμοκρασία του και στην απώλεια θερμότητας.

4.Αιμόσταση. Για να διατηρηθεί η κυκλοφορία του αίματος θα πρέπει το αίμα να είναι σε υγρή μορφή .Σε περίπτωση τραυματισμού όμως και για να αποφευχθεί η απώλεια αίματος από το τραύμα το αίμα πρέπει να κάνει γρήγορα στερεό θρόμβο. Για να γίνει αυτό γίνονται πολύπλοκες διεργασίες στις οποίες συμμετέχουν τα τοιχώματα των αγγείων μαζί με τα αιμοπετάλια και τους διάφορους παράγοντες της πήξης.

5.Ανοσία.Είναι η πηγή και το μεταφορικό σύστημα των ανοσοικανών κυττάρων και των δραστικών ουσιών του ανοσοποιητικού συστήματος.

6.Συμβάλει στην διατήρηση σταθερού pH με αποτέλεσμα την διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας.

Συμπερασματικά το αίμα που κυκλοφορεί σε όλο τον οργανισμό μας επιτελεί μια σειρά από πολύτιμες και αναντικατάστατες λειτουργίες για την ζωή και στηρίζει την λειτουργία όλων των άλλων ιστών του σώματος. Χρειάζεται όμως και αυτό για να επιτελέσει τις λειτουργίες του και την δράση κάποιων άλλων οργάνων όπως η καρδιά, τα πνευμόνια και οι νεφροί (Pallister 1994, p:1).

Η απώλεια του σε σημαντικό βαθμό μπορεί να οδηγήσει ακόμη και στον θάνατο.

Συστατικά

Το αίμα αποτελείται από ένα υγρό το οποίο λέγεται πλάσμα και κύτταρα τα οποία κινούνται μέσα σε αυτό και είναι τα ερυθρά, τα λευκά και τα αιμοπετάλια. Το 7% με 8% του σωματικού βάρους ενός ενήλικα είναι το αίμα δηλαδή είναι περίπου έξι λίτρα. Το 55% περίπου του όγκου του αίματος είναι το πλάσμα , το 45% τα ερυθρά και το 1% είναι τα λευκά και τα αιμοπετάλια. Οποιαδήποτε μεταβολή στην σύσταση του αίματος μπορεί να σημαίνει αρχή κάποιας νόσου πράγμα που μπορεί να ανιχνευθεί με τις κατάλληλες εργαστηριακές εξετάσεις (McKenzie 1996, p: 2).

Το πλάσμα αποτελείται από νερό μέσα στο οποίο είναι διαλυμένα ιόντα, πρωτεΐνες, υδατάνθρακες, λίπη, ορμόνες, βιταμίνες και ένζυμα.

Τα πιο σημαντικά ιόντα είναι το κάλιο, το νάτριο, το ασβέστιο, το μαγνήσιο, το χλώριο, ο σίδηρος και το υδρογόνο (McKenzie 1996, p:2). Οι συγκεντρώσεις των ανιόντων και των κατιόντων του πλάσματος είναι πάντα τέτοιες ούτως ώστε το πλάσμα να είναι ηλεκτρικά ουδέτερο (Pallister 1994, p:6). Οι πρωτεΐνες του πλάσματος χωρίζονται σε:

1. Αιμοστατικές Αυτές διακρίνονται σε πρωτεΐνες που συμμετέχουν στην πήξη ούτως ώστε να αποφευχθεί η απώλεια αίματος με την δημιουργία θρόμβου, πρωτεΐνες που

προστατεύουν από τον ακατάλληλο σχηματισμό θρόμβου(ινωδολυτικό σύστημα),πρωτεΐνες ανασταλτές για τα συστήματα πήξης και ινωδόλυσης.

2. Οι ανοσοσφαιρίνες είναι αντισώματα τα οποία παράγονται από τα πλασματοκύτταρα. Κάθε αντίσωμα που παράγεται για ένα αντιγόνο είναι υπεύθυνο για αυτό το αντιγόνο. Οι ανοσοσφαιρίνες είναι οι IgA, IgD, IgE, IgG και IgM.

3. Το σύστημα του συμπληρώματος είναι μια ομάδα πρωτεϊνών που είναι σημαντική για την εισαγωγή της φλεγμονής και την ανοσοποίηση έναντι των μικροβιακών λοιμώξεων. Οι πρωτεΐνες του συμπληρώματος κυκλοφορούν σε ανενεργή μορφή και ενεργοποιούνται ως επακόλουθο μιας σειράς διαδοχικών αντιδράσεων.

4. Οι πρωτεΐνες μεταφοράς μεταφέρουν θρεπτικά και άχρηστα προϊόντα. Ο σίδηρος μεταφέρεται στον μυελό των οστών με την τρανσφερίνη. Οι τρανσκοβαλαμίνες μεταφέρουν την βιταμίνη B12. Η ενδοαγγειακή αιμόλυση απελευθερώνει αιμοσφαιρίνη στο πλάσμα. Η αιμοσφαιρίνη αυτή ενώνεται με την απτογλοβουλίνη. Πηγαίνει στο ήπαρ όπου μεταβολίζεται και ο σίδηρος και η πρωτεΐνη που απελευθερώνονται ξαναχρησιμοποιούνται. Παρόμοια δράση έχει με την αιμοσφαιρίνη και η αιμοπηξίνη. Η αλβουμίνη, μεταφέρει χολερυθρίνη, φυλλικό και αίμη όταν η αιμοπηξίνη εξαντληθεί (Pallister 1994, p: 7-8). Η αλβουμίνη είναι πολύ σημαντική για την διατήρηση της ωσμωτικής πίεσης. Η χολερυθρίνη που είναι το κύριο προϊόν καταβολισμού της αιμοσφαιρίνης μεταφέρεται με την αλβουμίνη από τον σπλήνα στο ήπαρ για αποβολή. Όταν η χολερυθρίνη αυξηθεί μπορεί να σημαίνει είτε βλάβη του οργάνου μέσω του οποίου αποβάλλεται όπως σε ηπατική νόσο είτε αυξημένο μεταβολισμό της αιμοσφαιρίνης όπως στην αιμόλυση. Άλλες πρωτεΐνες μεταφέρουν βιταμίνες, ιχνοστοιχεία και λιπίδια. Το πλάσμα μεταφέρει τις διάφορες ορμόνες από τον τόπο παραγωγής τους στα διάφορα όργανα στόχους (McKenzie 1996, p: 2).

Τα κυτταρικά συστατικά του αίματος όπως αναφέρθηκε είναι τα ερυθρά, τα λευκά και τα αιμοπετάλια.

Τα ερυθρά με την βοήθεια της αιμοσφαιρίνης που περιέχουν μεταφέρουν το οξυγόνο από τους πνεύμονες στους διάφορους ιστούς του σώματος και από εκεί παίρνουν το διοξείδιο του άνθρακα και το πηγαίνουν στους πνεύμονες για να αποβληθεί. Συμβάλουν επομένως και στην διατήρηση της οξεοβασικής ισορροπίας (McKenzie 1996, p:2). Τα ερυθρά παράγονται στον μυελό των οστών με την βοήθεια της ρυθμιστικής ορμόνης της ερυθροποιητίνης που παράγεται στους νεφρούς κατά κύριο λόγο και σε μικρότερη ποσότητα στο ήπαρ και στα μακροφάγα. Η ιστική υποξία διεγείρει την σύνθεση και απελευθέρωση της ερυθροποιητίνης. Τα ερυθρά έχουν αμφίκυκλο σχήμα που τους προσδίδει ευκαμψία και αυξάνει την επιφάνεια ανταλλαγής των αερίων. Ζούν 120 ημέρες. (Pallister 1994, page: 2-3).

Τα λευκά αποτελούνται από τα πολυμορφοπύρηνα, τα λεμφοκύτταρα, τα μονοπύρηνα, τα εωσινόφιλα και τα βασεόφιλα. Είναι υπεύθυνα για την άμυνα του οργανισμού απέναντι στις λοιμώξεις από μικρόβια και ιούς. (McKenzie 1996, p: 3).

Τα πολυμορφοπύρηνα είναι είτε προσκολλημένα στα τοιχώματα των αγγείων είτε κυκλοφορούν στο αίμα για 8-10 ώρες. Τα εωσινόφιλα κυκλοφορούν για 4-5 ώρες στο αίμα. Είναι υπεύθυνα για την άμυνα απέναντι στις παρασιτικές λοιμώξεις και για την απάντηση σε αλλεργικό ερέθισμα. Τα βασεόφιλα συμμετέχουν σε αναφυλακτικές και φλεγμονώδεις καταστάσεις. Τα μονοπύρηνα κυκλοφορούν για 10 ώρες περίπου στο αίμα. Μετά πηγαίνουν στους ιστούς όπου γίνονται ώριμα μακροφάγα ικανά να απομακρύνουν τα γερασμένα ερυθρά και άλλα θραύσματα κυττάρων. Τα λεμφοκύτταρα ζουν από λίγες μέρες ως μερικά χρόνια. Διακρίνονται σε τ λεμφοκύτταρα τα οποία είναι υπεύθυνα για την κυτταρική ανοσία και τα β λεμφοκύτταρα που είναι υπεύθυνα για την χυμική ανοσία (Pallister 1994, p: 4-6).

Τα αιμοπετάλια συμμετέχουν στην διαδικασία της αιμόστασης.(McKenzie 1996, p: 3). Τα αιμοπετάλια παράγονται και αυτά στον μυελό των οστών. Ανάλογη δράση της ερυθροποιητίνης για τα αιμοπετάλια έχει η θρομβοποιητίνη. Ζουν 10-12 ημέρες. Εκτός από την συμμετοχή τους στην πήξη του αίματος συμμετέχουν και στην ανάπτυξη της αθηροσκλήρωσης που μπορεί να οδηγήσει σε θρόμβωση. (Pallister 1994, p: 3).

Η δράση των ερυθρών και των αιμοπεταλίων γίνεται μέσα στα αγγεία ενώ τα λευκά πρέπει να βγουν έξω από τα αγγεία για να δράσουν. Υπάρχουν φυσιολογικές διαφορές στην συγκέντρωση των ανωτέρω κυτταρικών στοιχείων ανάλογα με την ηλικία, το φύλο, την φυλή και την γεωγραφική εντόπιση (McKenzie 1996, p:3).

ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

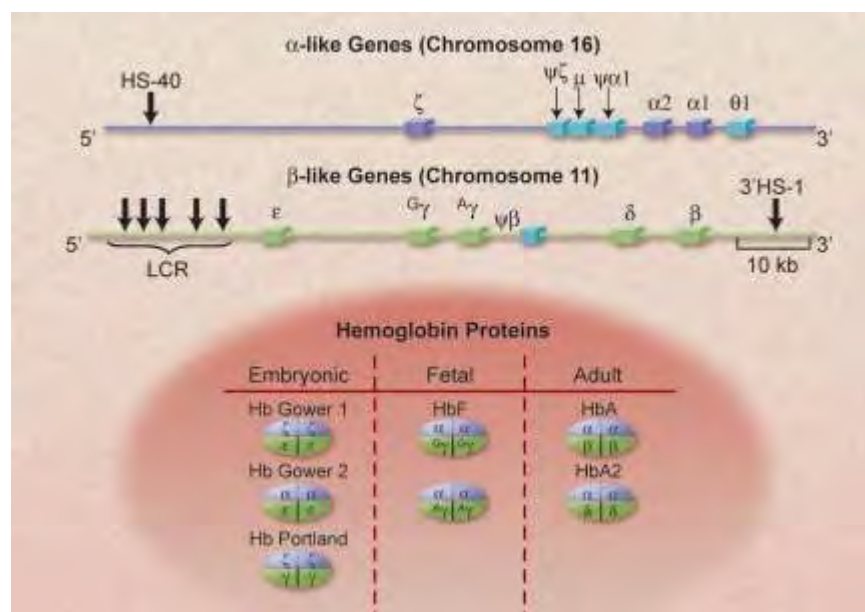
ΣΥΝΘΕΣΗ ΚΑΙ ΔΟΜΗ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Οι αιμοσφαιρίνες είναι κόκκινες σφαιροειδείς πρωτεΐνες με μοριακό βάρος 64500 και αποτελούν σχεδόν το ένα τρίτο του βάρους του ερυθρού αιμοσφαιρίου. Η βασική τους λειτουργία είναι η μεταφορά οξυγόνου από τους πνεύμονες στους ιστούς. Έχουν περιγραφεί πάνω από 400 ποικιλίες αιμοσφαιρίνης αλλά όλες έχουν την ίδια βασική δομή αποτελούμενες από 4 πολυπεπτιδικές αλυσίδες σφαιρίνης που η κάθε μια έχει μια προσθετική ομάδα αίμης. Οι λειτουργικές αιμοσφαιρίνες συντίθενται από 2 ζεύγη ανόμοιων σφαιρινών. Παρόλο που η σύνθεση της αίμης και της σφαιρίνης γίνεται χωριστά στα αναπτυσσόμενα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς οι ρυθμοί σύνθεσης τους είναι τέτοιοι ώστε να επιτυγχάνεται η μέγιστη απόδοση για την σύνθεση της αιμοσφαιρίνης (Pallister 1994, p: 81). Σημαντική επίσης αξία έχει και η σχέση της αιμοσφαιρίνης με το μονοξειδίο του άνθρακα, το διοξειδίο του άνθρακα και το NO(Schechter 2008).

. Η αίμη ανήκει στην κατηγορία των ουσιών που λέγονται πορφυρίνες. Συντίθεται σε όλους τους ιστούς αλλά κυρίως στο ήπαρ και στα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς. Αποτελείται από 4 πυρόλες και έχει ένα ιόν σιδήρου στο κέντρο. Η σύνθεση των σφαιρινών που είναι μονές πολυπεπτιδικές αλυσίδες είναι κάτω από γενετικό έλεγχο. Οι άνθρωποι έχουν 8 λειτουργικά γονίδια σφαιρίνης που είναι ταχτοποιημένα

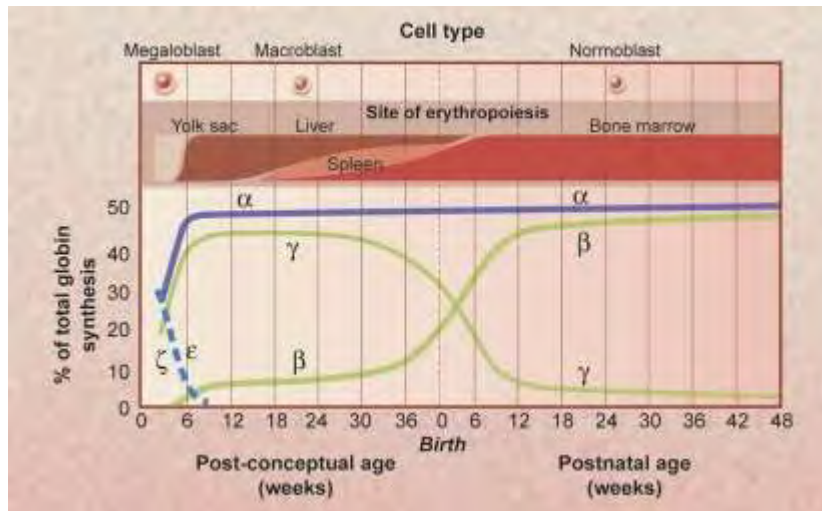
σε 2 ομάδες : η β ομάδα στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 11 και η α στο βραχύ σκέλος του χρωμοσώματος 16. Αυτά τα γονίδια κωδικοποιούν 6 διαφορετικούς τύπους αλυσίδας σφαιρίνης δηλαδή την α, β, γ, δ, ε και ζ. Μετά τον 6^ο μήνα ζωής έχουμε την αιμοσφαιρίνη A(αβ)₂ να αποτελεί το 97%, την αιμοσφαιρίνη F(αγ)₂ λιγότερο από το 1% και την αιμοσφαιρίνη A₂(αδ)₂ το 2% με 3%.

Εικόνα 1 : Η γονιδιακή δομή των α και β γονιδίων της σφαιρίνης στα χρωμοσώματα 16 και 11 (Schechter 2008)



Ο μηχανισμός με τον οποίο γίνεται η μετατροπή από την εμβρυονική (Gower1, Portland, Gower2) στην εμβρυική (HbF) και μετέπειτα στην ενήλικη σφαιρίνη (HbA) δεν έχει εξακριβωθεί πλήρως (Pallister 1994, pp:83-84). 98% της πρωτεΐνης στο κυτταρόπλασμα των κυκλοφορούντων ερυθρών είναι αιμοσφαιρίνη. Τους τελευταίους 3 μήνες της κύησης γίνεται στροφή από την σύνθεση της γ αλυσίδας στην σύνθεση της β αλυσίδας.

Εικόνα 2 : Το χρονοδιάγραμμα της έκφρασης των γονιδίων της ανθρώπινης σφαιρίνης από την εμβρυική ζωή την γέννηση και έως τον πρώτο χρόνο της ζωής (Schechter 2008).



Στην β θαλασσαιμία και στην δρεπανοκυτταρική αναιμία παραμένει η παραγωγή της γ αλυσίδας και επομένως παραμένει και η αιμοσφαιρίνη F.Κανονικά η σύνθεση των α και β αλυσίδων βρίσκεται σε μια ισορροπία η οποία σε αντίθεση διαταράσσεται στην θαλασσαιμία. Η σύνθεση της αίμης είναι στενά συνδεδεμένη με την παραγωγή των αλυσίδων σφαιρίνης (Bunn 1991, p:1516).

ΔΟΜΗ ΚΑΙ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑ ΤΗΣ ΑΙΜΟΣΦΑΙΡΙΝΗΣ

Η κύρια λειτουργία των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι να μεταφέρουν με την βοήθεια της αιμοσφαιρίνης οξυγόνο από τους πνεύμονες στους ιστούς και διοξείδιο του άνθρακα από τους ιστούς στους πνεύμονες. Σημαντικές λειτουργικές ιδιότητες της αιμοσφαιρίνης όπως η αλληλεπίδραση αίμης-αίμης, η εξάρτηση του pH από την συγγένεια του οξυγόνου και η αλληλεπίδραση με το 2,3 διφωσφογλυκερικό μπορούν τώρα να βοηθήσουν για την εξήγηση των ανώμαλων λειτουργικών ιδιοτήτων ενός αριθμού ποικιλιών της ανθρώπινης αιμοσφαιρίνης που σχετίζεται με κλινικές και αιματολογικές εκδηλώσεις. Όταν η αιμοσφαιρίνη περνά από τους πνεύμονες σχεδόν όλη έχει κορεσθεί με οξυγόνο. Περνώντας στα τριχοειδή το οξυγόνο αποδεσμεύεται. Το να αποδεσμεύεται οξυγόνο σε σχετικά υψηλές τάσεις οξυγόνου είναι δυνατόν να γίνει λόγω του σιγμοειδούς σχήματος της καμπύλης αποχωρισμού του οξυγόνου. Η συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο τροποποιείται από 3 ενδοκυτταρικά συνένζυμα: τα ιόντα υδρογόνου, το διοξείδιο του άνθρακα και το 2,3 διφωσφογλυκερικό. Αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις ενός από αυτούς τους παράγοντες έχουμε στροφή προς τα δεξιά της καμπύλης αποδέσμευσης του οξυγόνου. Στα ανθρώπινα ερυθρά το 2,3-διφωσφογλυκερικό φαίνεται να είναι ένας σημαντικός ρυθμιστής της λειτουργίας της αιμοσφαιρίνης. Ένα μόριο της 2,3-DPG δένεται στις β αλυσίδες της δεοξυαιμοσφαιρίνης με αποτέλεσμα να ελαττώνεται η συγγένεια με το οξυγόνο. Αυξημένα επίπεδα του έχουν παρατηρηθεί σε ποικίλες καταστάσεις υποξίας. Η επερχόμενη ελάττωση στην συγγένεια του οξυγόνου οδηγεί σε αύξηση της απελευθέρωσης του οξυγόνου. Η οξυγόνωση ενός συγκεκριμένου οργάνου η ιστού εξαρτάται από 3 παράγοντες οι οποίοι είναι η ροή του αίματος, η ικανότητα του αίματος να μεταφέρει οξυγόνο(εξαρτάται από την συγκέντρωση της αιμοσφαιρίνης) και η συγγένεια της αιμοσφαιρίνης με το οξυγόνο. Οι ασθενείς με πρωταρχική

ανωμαλία σε κάποιον από τους 3 αυτούς παράγοντες εξαρτώνται από την ρύθμιση σε έναν από τους άλλους 2 η και στους 2 για να διατηρήσουν την ικανότητα ιδανικής οξυγόνωσης των ιστών. Οι ασθενείς με αναιμία αυξάνουν την ροή του αίματος, ελαττώνουν την συγγένεια με το οξυγόνο και αυξάνουν τα επίπεδα του 2,3-DPG. Αντίθετα ασθενείς που έχουν μια αιμοσφαιρίνη με αυξημένη συγγένεια στο οξυγόνο αναπτύσσουν αντιρροπιστικά δευτερογενή ερυθροκυττάρωση γιατί υπάρχει σοβαρό κώλυμα στην αποδέσμευση του οξυγόνου. (Bunn 1991, p: 1517)

ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Οι ασθένειες του αιμοποιητικού συστήματος είναι πάρα πολλές και κατατάσσονται σε κληρονομικές και εκ γενετής και σε επίκτητες. Οι κληρονομικές είναι σύνδρομα ανεπάρκειας μυελού των οστών και σύνδρομα βασικών ελλείψεων. Οι επίκτητες μπορεί να οφείλονται σε διατροφικές ελλείψεις όπως έλλειψη σιδήρου, φυλλικού, B12 η φλεγμονώδεις καταστάσεις η νεοπλασίες όπως οι νεοπλασίες μυελικής σειράς, λεμφικής και οι νεοπλασίες ιστιοκυτταρικών και δενδριτικών κυττάρων. (Wikipedia).

Οι ασθένειες του αιμοποιητικού συστήματος διακρίνονται:

A. Ασθένειες του αρχέγονου αιμοποιητικού κυττάρου:

A1 Απλασία η καταστολή των αρχέγονων κυττάρων

A2 Κλωνικές αιμοπάθειες όπως προλευχαιμικά σύνδρομα και μυελουπερπλαστικά (Lichtman 1991, p:229).

B. Ασθένειες του ερυθροκυττάρου:

B1 Αναιμία: σχετική και απόλυτη.

Η σχετική περιλαμβάνει την μακροσφαιριναιμία, την εγκυμοσύνη, την σπληνομεγαλία. Η απόλυτη περιλαμβάνει ασθένειες που προκαλούνται από ελαττωμένη παραγωγή ερυθρών και από αυξημένη καταστροφή η απώλεια των ερυθρών.

B2 Πολυκυτταραιμία

(Ersley 1991, p: 444).

Γ. Ασθένειες των λευκών αιμοσφαιρίων:

G1 Ποσοτικές διαταραχές των λευκών: λευκοπενία από ελαττωμένη παραγωγή, αυξημένη καταστροφή η κακή κατανομή των λευκών και λευκοκυττάρωση από αυξημένη παραγωγή, ελαττωμένη έξοδο των λευκών από την κυκλοφορία και κακή κατανομή των λευκών.

G2 Ποιοτικές διαταραχές των λευκών: ελαττωμένη προσκόλληση των λευκών, ελαττωμένη μετακίνηση και χημειοταξία, ελαττωμένη φαγοκυττάρωση, ελαττωμένη

καταστροφή των μικροβίων, πολλαπλές η μεικτές διαταραχές, ανώμαλη λειτουργία του πυρήνα η κάποιου οργανυλίου.

Γ3 Βλάβη αγγειακή η ιστική προκαλούμενη από τα λευκά.

(Lichtman 1991,p: 810)

Δ. Μονοκύτταρα και μακροφάγα:

Δ1 Μονοκυτταροπενία.

Δ2 Μονοκυττάρωση.

Δ3 Έλλειψη μακροφάγων.

Δ4 Φλεγμονώδης ιστιοκυττάρωση.

Δ5 Αποθηκευτική ιστιοκυττάρωση.

Δ6 Κακοήθης ιστιοκυττάρωση.

Δ7 Δυσλειτουργία μονοκυττάρων και μακροφάγων.

Δ8 Θρομβογένεση. (Lichtman 1991,p: 879).

Ε. Λεμφοκύτταρα και πλασματοκύτταρα.

Ε1 Εσωτερικές διαταραχές.

Β-λεμφοκυτταρική έλλειψη η δυσλειτουργία.

Τ-λεμφοκυτταρική έλλειψη η δυσλειτουργία.

Συνδυασμός Β και Τ λεμφοκυτταρικής έλλειψης η δυσλειτουργίας.

Ε2 Εξωτερικές διαταραχές.

Αντιδραστική λέμφο και πλασματοκυττάρωση.

Επίκτητη ανοσοανεπάρκεια.

Δυσλειτουργία Τ-λεμφοκυττάρων σχετιζόμενη με συστηματική νόσο.

Ε3 Νεοπλασματικές νόσοι. (Kipps 1991,p: 960).

Ζ. Αιμόσταση και θρόμβωση.

Ζ1 Διαταραχές αιμοπεταλίων. Ποσοτικές: θρομβοπενία και θρομβοκυττάρωση.

Ποιοτικές: κληρονομικές και επίκτητες.

Z2 Αγγειακές διαταραχές.

Z3 Διαταραχές πήξης: συγγενείς και επίκτητες

Z4 Θρόμβωση (Williams 1991, p: 1279).

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΚΑΙ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

Ιστορική αναδρομή

Το 1910 ο Herrick περιέγραψε για πρώτη φορά ασθενή από τη Τζαμάικα με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Το 1949 οι Itano και Pauling συσχέτισαν την δρεπανοκυτταρική αναιμία με την ύπαρξη μιας ανώμαλης ηλεκτροφορητικά αιμοσφαιρίνης. 8 χρόνια αργότερα βρέθηκε η διαφορά που υπήρχε στην HbS από την HbA (Bunn 1991, p: 1543).

Το 1925 έγινε η πρώτη κλινική περιγραφή της νόσου από τον Cooley και Lee. Το 1932 ο Whipple επινόησε τον όρο θαλασσαιμία ως εναλλακτική ονομασία για την επωνυμία Cooley's αναιμία. Το 1946 και το 1955 αποδείχθηκε η αύξηση της HbF και της HbA₂ στην β θαλασσαιμία αντίστοιχα. Το 1978 έγινε η κλωνοποίηση του γονιδίου της β σφαιρίνης. (Pallister 1994, p: 110).

Στην Ελλάδα από το 1925 έως και το 1950 δεν γινόταν καμιά ουσιαστική θεραπεία. Από το 1950 έως το 1965 άρχισε να γίνεται η σπληνεκτομή καθώς και περιστασιακά μεταγγίσεις των ασθενών όπου ήταν απόλυτος ανάγκη λόγω του πολύ χαμηλού αιματοκρίτη τους και όπου υπήρχε η δυνατότητα να γίνει μετάγγιση. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα περιστασιακή βελτίωση της κατάστασης τους όχι όμως και ριζική αντιμετώπιση της νόσου. Το 1964 ο Wolman πρότεινε την εφαρμογή των συχνών μεταγγίσεων ούτως ώστε να διατηρείται η αιμοσφαιρίνη των ασθενών σε ανεκτά επίπεδα. Από το 1972 εξαιτίας της υπερφόρτωσης των ασθενών με σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων άρχισε να γίνεται αποσιδήρωση με δεσφεριοξαμίνη στην αρχή ενδομυϊκά και μετά υποδόρια και από το 1999 άρχισε η αποσιδήρωση από το στόμα στην αρχή με δεφεριπρόνη και στην συνέχεια και με δεφερασιρόξ. Η αποσιδήρωση από του στόματος βελτίωσε την συμμόρφωση των ασθενών στην θεραπεία και συνέβαλε στην βελτίωση της ποιότητας ζωής τους. Το 1982 όμως ήταν ο κυριότερος σταθμός στην θεραπεία της θαλασσαιμίας γιατί έγινε η πρώτη επιτυχής μεταμόσχευση που έδωσε στους πάσχοντες ελπίδες για οριστική λύση στην νόσο με την αποκατάσταση της φυσιολογικής ερυθροποίησης (Kattamis 2011).

Κληρονομικότητα

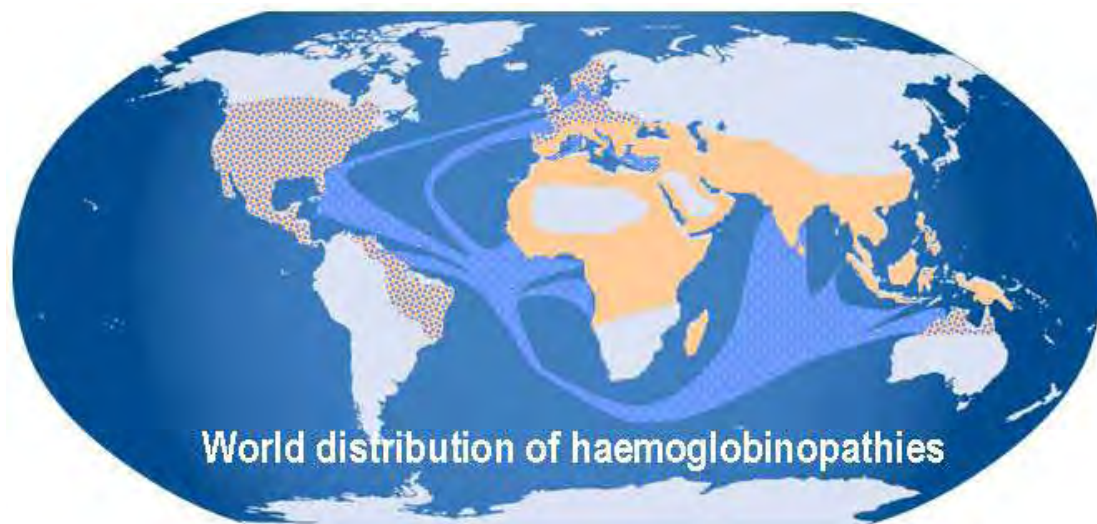
Η θαλασσαιμία κληρονομείται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα δηλαδή οι ασθενείς άνδρες και γυναίκες κληρονομούν και από τους δύο γονείς το παθολογικό γονίδιο και είναι οι ομοζυγώτες πάσχοντες από β θαλασσαιμία. Εάν ο ένας γονιός δώσει φυσιολογικό γονίδιο τότε θα έχουμε τους ετεροζυγώτες της β θαλασσαιμίας (Eleftheriou 2003). Η δρεπανοκυτταρική αναιμία κληρονομείται και αυτή με τον υπολειπόμενο αυτοσωματικό χαρακτήρα, δηλαδή παίρνει το παθολογικό

γονίδιο και από τους δυο γονείς και γίνεται η αιμοσφαιρίνη HbS. Εάν πάρει από τον ένα γονιό ένα β θαλασσαιμικό γονίδιο και από τον άλλο το δρεπανοκυτταρικό γονίδιο τότε έχουμε την μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία που έχει διαφορετικής βαρύτητας εκδηλώσεις από την δρεπανοκυτταρική αναιμία και εξαρτάται από τον τύπο του γονιδίου της β θαλασσαιμίας που έχει ο εκάστοτε ασθενής (Saleh-Gohari and Mohammadi-Anaie 2012).

A και B μεσογειακή αναιμία-Δρεπανοκυτταρική αναιμία-Συχνότητα

Θαλασσαιμία είναι μία ομάδα κληρονομικών αιματολογικών ανωμαλιών η οποία προκαλείται από ελαττωματική σύνθεση μιας η περισσότερων των αλυσίδων της αιμοσφαιρίνης. Η α θαλασσαιμία προκαλείται από ελάττωση η απουσία σύνθεσης των α αλυσίδων της σφαιρίνης και η β θαλασσαιμία των β αλυσίδων. Η ανισορροπία στην σύνθεση των αλυσίδων της σφαιρίνης προκαλεί αιμόλυση και διαταραγμένη ερυθροποίηση(Muncie and Campbell 2009). Ο όρος θαλασσαιμία προέρχεται από τις ελληνικές λέξεις θάλασσα και αίμα.((Galanello and Origa 2010). Επινοήθηκε από τον George Whipple το 1932 σαν μια εναλλακτική λύση στην ονομασία Cooley's αναιμία επειδή ήθελε να τονίσει την αυξημένη συχνότητα της νόσου στην περιοχή της Μεσογείου(Pallister 1994,p:107). Περίπου 5% του πληθυσμού παγκοσμίως έχει μια παραλλαγή της σφαιρίνης αλλά μόνο 1.7% έχει στίγμα α η β θαλασσαιμίας. Η θαλασσαιμία προσβάλλει άνδρες και γυναίκες το ίδιο και συμβαίνει στο 4.4% για κάθε 10000 γεννήσεις ζώντων νεογνών. Η α θαλασσαιμία παρατηρείται στην Αφρική και στην Νοτιοανατολική Ασία(Muncie and Campbell 2009).Η β θαλασσαιμία είναι μια από τις πιο συχνά παρατηρούμενες ανωμαλίες που κληρονομούνται με τον αυτοσωματικό υπολειπόμενο χαρακτήρα. Υψηλό ποσοστό παρατηρείται στην Μεσόγειο, Μέση Ανατολή, Κεντρική Ασία, Ινδία, Άπω Ανατολή και Αφρική. Το υψηλότερο ποσοστό παρατηρείται στην Κύπρο(14%), Σαρδηνία(12%) και Νότια Ανατολική Ασία. Η αυξημένη συχνότητα του γονιδίου σε αυτές τις περιοχές πολύ πιθανόν να σχετίζεται με τη εκλεκτική ανάγκη προστασίας από το πλασμώδιο *falciparum* γιατί η κατανομή του είναι παρόμοια με την κατανομή παρελθόντων και τωρινών ενδημιών της ελονοσίας.((Cao and Galanello 2010). Η αιμοσφαιρίνη S,C, E, οι θαλασσαιμίες, η σφαιροκυττάρωση και η έλλειψη G6PD κάνουν τους ανθρώπους αυτούς να αποκτούν μεταλλάξεις με εκλεκτικά προστατευτικά πλεονεκτήματα έναντι της ελονοσίας(Doumbo 2007). Η β θαλασσαιμία εξαιτίας της μετακίνησης των πληθυσμών είναι σήμερα συχνή στη Βόρεια Ευρώπη, στην Βόρεια και Νότια Αμερική, στην Καραϊβική και στην Αυστραλία((Cao and Galanello 2010). Η συνολική ετήσια εμφάνιση συμπτωματικών ατόμων εκτιμάται σε 1 στους 100000 παγκοσμίως και σε 1 στις 10000 στην Ευρωπαϊκή Ένωση((Galanello and Origa 2010).

Εικόνα 3:Η παγκόσμια κατανομή των αιμοσφαιρινοπαθειών επικαλύπτει την γεωγραφική κατανομή της ελονοσίας.(Harteveld and Higgs 2010)



Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι συχνή στην Αφρική, Μεσόγειο, Μέση Ανατολή, Ινδία, Καραϊβική, Κεντρική και Νότια Αμερική. Στους Αφροαμερικανούς το στίγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι περίπου 8%-10%. Σε μερικές περιοχές της Αφρικής η συχνότητα της μετάλλαξης της HbS φθάνει το 25%-30%. (Bender & Hobbs 2012). Στην Ελλάδα το ποσοστό των φορέων της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας είναι γύρω στο 1% (Loukopoulos 2011).

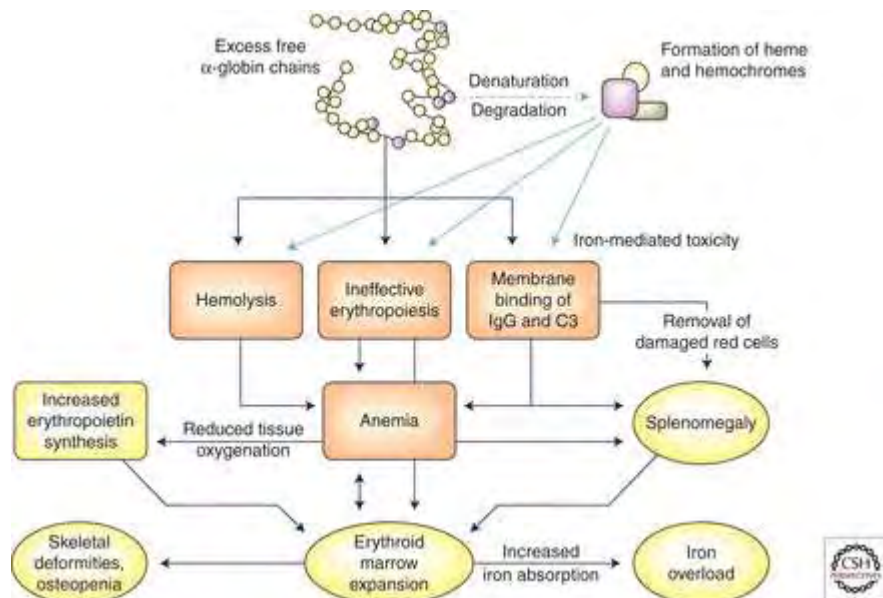
Συνοδές ασθένειες

Η α θαλασσαιμία είναι το αποτέλεσμα ανεπαρκούς ή πλήρους απουσίας σύνθεσης των α αλυσίδων με αποτέλεσμα αυξημένη παραγωγή β αλυσίδων. Η παραγωγή των α αλυσίδων ελέγχεται από δύο γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 16. Όταν έχουμε έλλειψη του ενός γονιδίου τότε έχουμε τον σιωπηλό φορέα ο οποίος δεν έχει συμπτώματα και δεν εμφανίζει αιματολογικά ευρήματα. Όταν λείπουν δύο γονίδια έχουμε το στίγμα της α θαλασσαιμίας με εμφάνιση μικροκυττάρωσης και συνήθως χωρίς αναιμία. Όταν λείπουν τρία γονίδια έχουμε την αιμοσφαιρινοπάθεια Η (4 β αλυσίδες) που εμφανίζει μικροκυτταρική αναιμία, αιμόλυση, σπληνομεγαλία. Όταν λείπουν και τα τέσσερα γονίδια έχουμε την παραγωγή της αιμοσφαιρίνης Barts (4 γ αλυσίδες) με αποτέλεσμα τον εμβρυικό ύδρωπα που είναι ασύμβατος με την ζωή (Muncie and Campbell 2009).

Η β θαλασσαιμία προκύπτει από την ελαττωματική ή και καθόλου παραγωγή της β αλυσίδας το γονίδιο για την παραγωγή της οποίας βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Η ελάττωση ή η απουσία των β αλυσίδων οδηγεί σε σχετική αύξηση των ελεύθερων α αλυσίδων οι οποίες καθιζάνουν στα προγονικά κύτταρα της ερυθράς σειράς. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα την μη αποδοτική ερυθροποίηση. Οι ελεύθερες μη διαλυτές α αλυσίδες κυρίως στην ενδιάμεση β θαλασσαιμία προκαλούν καταστροφή της μεμβράνης των ερυθρών του περιφερικού αίματος με αποτέλεσμα περιφερική αιμόλυση. Αυτό οδηγεί σε αναιμία, αύξηση της παραγωγής ερυθροποιητίνης, εντατική αλλά μη αποδοτική επέκταση του μυελού των οστών (20-30 φορές πάνω

από το κανονικό) και τις τυπικές σκελετικές ανωμαλίες και παραμορφώσεις. Εάν έχομε σοβαρή και παρατεταμένη αναιμία τότε θα έχομε αύξηση της ερυθροποίησης, ηπατοσπληνομεγαλία και εξωμυελική ερυθροποίηση (Galanello and Origa 2010).

Εικόνα 4 : Παθοφυσιολογία β θαλασσαιμίας (Nienhuis and Nathan 2012).

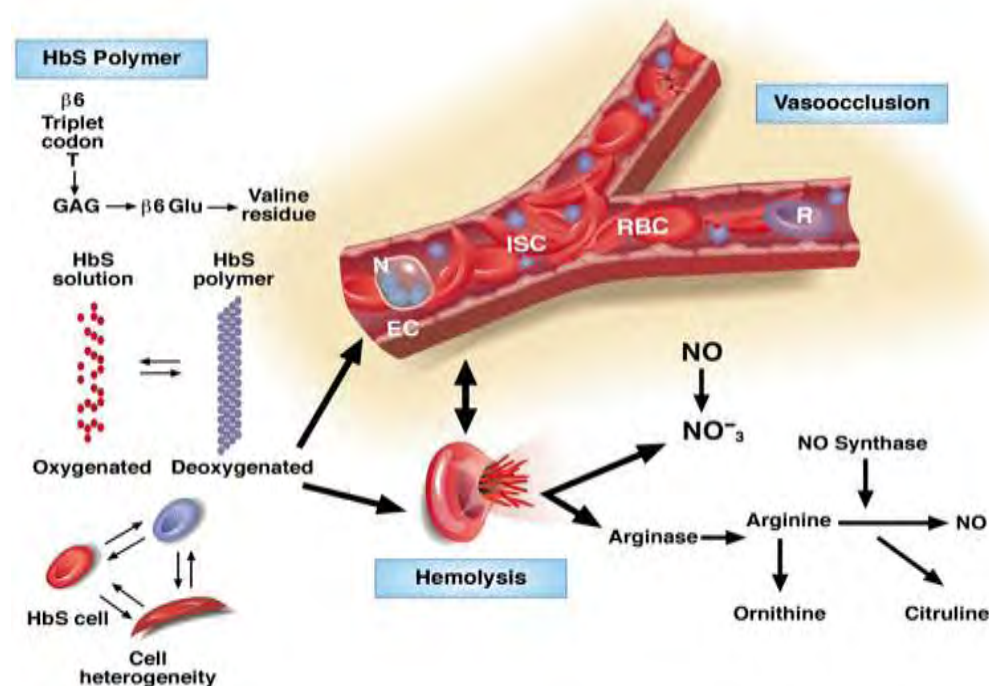


Επειδή οι περισσότεροι ασθενείς με στίγμα εμφανίζονται με την μορφή μικροκυτταρικής αναιμίας η διαφορική διάγνωση γίνεται από την σιδηροπενική αναιμία, την δηλητηρίαση με μόλυβδο, την σιδηροβλαστική αναιμία, την θαλασσαιμία και την αναιμία χρόνιας νόσου. Η διάγνωση γίνεται με την βοήθεια του χαμηλού μέσου όγκου ερυθρών (MCV<75fl), το φυσιολογικό ή κάποιες φορές αυξημένο εύρος κατανομής των ερυθρών (RDW), την φερριτίνη, το επίχρισμα περιφερικού αίματος, σπάνια και με το μυελόγραμμα. Η ηλεκτροφόρηση αιμοσφαιρίνης θα δείξει ελάττωση ή απουσία της HbA, αύξηση της αιμοσφαιρίνης HbA2 και αύξηση της HbF (Muncie and Campbell 2009).

Υπάρχουν τρεις μορφές β θαλασσαιμίας: η μείζονα, η ενδιάμεση και η ελάσσονα. Η β μείζονα μεσογειακή αναιμία εμφανίζεται στα δύο πρώτα χρόνια της ζωής με την μορφή βαρείας αναιμίας που χρειάζεται μεταγγίσεις. Εάν δεν γίνουν μεταγγίσεις συστηματικά τότε ο ασθενής εμφανίζει ωχρότητα, ίκτερο, σπληνομεγαλία, μειωμένη ανάπτυξη, εξωμυελική αιμοποίηση και σκελετικές ανωμαλίες. Εάν γίνουν συστηματικά μεταγγίσεις τότε θα έχομε υπερφόρτωση με σίδηρο με αποτέλεσμα προβλήματα από τους ενδοκρινείς αδένες, την καρδιά και το ήπαρ. Για αυτό πρέπει να γίνεται συστηματικά αποσιδήρωση. Η ενδιάμεση θαλασσαιμία εμφανίζεται αργότερα με ήπια αναιμία η οποία συνήθως δεν χρειάζεται συστηματικές μεταγγίσεις. Οι ασθενείς με ενδιάμεση θαλασσαιμία έχομε υπερτροφία του ερυθρού μυελού με σκελετικές ανωμαλίες, πέτρες στην χολή, επώδυνα έλκη και μια προδιάθεση για θρόμβωση. Η ελάσσονα θαλασσαιμία είναι ασυμπτωματική και κάποιιοι μπορεί να έχομε μέτρια αναιμία (Galanello and Origa 2010).

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία χαρακτηρίζεται από την παρουσία της αιμοσφαιρίνης S με την ανεύρεση της οποίας τίθεται και η διάγνωση(Bender % Hobbs 2012). Η αιμοσφαιρίνη HbS είναι λιγότερο διαλυτή από την HbA και σε περίπτωση υποξίας αυτή πολυμερίζεται δημιουργώντας συμπλέγματα τα οποία αλλάζουν το φυσιολογικά αμφίκυκλο δισκοειδές σχήμα του ερυθρού σε επίμηκες δρεπανοειδές. Αυτό έχει σαν αποτέλεσμα τα ερυθρά που προκύπτουν να έχουν ελαττωμένη πλαστικότητα, να σφηνώνουν στα αγγεία και να τα αποφράσουν (Bunn 1991, pp:1544-1545).

Εικόνα 5: Παθοφυσιολογία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (Steinberg 2008)



Διακρίνεται σε ομόζυγη και σε άλλους τύπους που έχουν την αιμοσφαιρίνη S μαζί με ποικιλίες ανώμαλης β αλυσίδας όπως η αιμοσφαιρινοπάθεια Hb SD και η HbSβ⁰ και η Hb Sβ⁺ θαλασσαιμία. Χαρακτηρίζεται από διαλείπουσες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις και χρόνια αιμολυτική αναιμία. Οι αγγειοαποφρακτικές κρίσεις οδηγούν σε ιστική ισχαιμία, οξύ και χρόνιο πόνο και βλάβη οποιουδήποτε οργάνου του σώματος. Δακτυλίτιδα, σπληνικός εγκλωβισμός, λειτουργική ασπληνία με αυξημένο κίνδυνο για βακτηριακές λοιμώξεις, χρόνια αιμόλυση με αναιμία, ίκτερο, χολολιθίαση, καθυστέρηση ανάπτυξης, έλκη ποδιών και πριαπισμό είναι κάποιες από τις εκδηλώσεις τη νόσου.(Bender & Hobbs 2012).

Πρόληψη και θεραπεία

Η ενδιάμεση α θαλασσαιμία η HbH νόσος προκαλεί ήπια έως μέτρια αναιμία και ίσως χρειάζεται περιστασιακά μεταγγίσεις ανάλογα με την σοβαρότητα της κατάστασης.

Η ελάσσονα β θαλασσαιμία δεν χρειάζεται θεραπεία και έχει κανονικό προσδόκιμο επιβίωσης. Χρειάζεται να παίρνει σίδηρο μόνο εάν έχει τεκμηριωμένη σιδηροπενία και όχι απλά και μόνο στην προσπάθεια να βελτιωθεί η αναιμία(Muncie and Campbell 2009).

Η ενδιάμεση β θαλασσαιμία έχει δύο βασικούς στόχους για την θεραπεία της: από την μια μεριά να βελτιώσει τους παθογεννητικούς μηχανισμούς και να προλάβει τα μακροχρόνια προβλήματα και από την άλλη μεριά να αντιμετωπίσει τις επιπλοκές. Η θεραπεία περιλαμβάνει μεταγγίσεις όταν οι περιστάσεις το απαιτούν όπως π.χ. σε λοιμώξεις, εγκυμοσύνη, καθυστέρηση ανάπτυξης και ύπαρξη εξωμυελικών εστιών αιμοποίησης. Αποσιδήρωση χρειάζεται να γίνεται όταν εφαρμόζεται συστηματικά πρόγραμμα μετάγγισης και γιατί στην ενδιάμεση έχουμε αυξημένη απορρόφηση σιδήρου από το γαστρεντερικό. Η αποσιδήρωση μπορεί να γίνει με κάποιον από τους τρεις χηλικούς παράγοντες που είναι διαθέσιμοι σήμερα. Η χορήγηση φυλλικού, βιταμίνης D και ψευδαργύρου βοηθά. Οριστική θεραπεία μπορεί να συμβεί μόνο με την μεταμόσχευση μυελού των οστών η οποία όμως δεν είναι άμοιρη κινδύνων και θα πρέπει να γίνεται σε ασθενείς με βαριά κλινική εικόνα, επισφαλή πρόγνωση και μόνο όταν έχουν απόλυτα συμβατό δότη (Kattamis, Oikonomou &Stamoulakatou 2011).

Η θεραπεία της μείζονας θαλασσαιμίας στοχεύει στην διόρθωση της αναιμίας την καταστολή της ερυθροποίησης και την αναστολή απορρόφησης σιδήρου από το γαστρεντερικό. Οι μεταγγίσεις αρχίζουν όταν ο ασθενής έχει συνέχεια κάτω από 7g/dl αιμοσφαιρίνη η έχει κακή ανάπτυξη, παραμορφώσεις σκελετικές και σπληνομεγαλία. Το επιθυμητό είναι να έρχεται ο ασθενής με Hb=9-10g/dl πριν την μετάγγιση. Οι επιπλοκές από τις μεταγγίσεις είναι η μετάδοση λοιμώξεων όπως οι ηπατίτιδες και το AIDS, οι αιμολυτικές και οι μη αιμολυτικές αντιδράσεις. Εξαιτίας των μεταγγίσεων φορτώνεται ο ασθενής με σίδηρο ο οποίος θα πρέπει να αποβληθεί διαφορετικά θα έχουμε προβλήματα σοβαρά από την εναπόθεση του από όλα τα όργανα του οργανισμού(Galanello and Origa 2010).Η αποσιδήρωση γίνεται με την δεσφεριοξαμίνη που χορηγείται είτε υποδόρια είτε ενδοφλέβια η από το στόμα με τους έναν από τους δύο νεότερους χηλικούς παράγοντες την δεφεριπρόνη και το δεφερασιρόξ(Cao and Galanello 2010). Τα προβλήματα από την υπερφόρτωση με σίδηρο προέρχονται από το σύστημα των ενδοκρινών αδένων όπου έχουμε καθυστέρηση της εφηβείας, υπογοναδισμό και αναγκαστικά τις περισσότερες φορές υποβοηθούμενη αναπαραγωγική ικανότητα. Έχουμε ακόμη υποθυρεοειδισμό, υποπαραθυρεοειδισμό, διαταραχή ανοχής γλυκόζης και σακχαρώδη διαβήτη και οστεοπόρωση. Η θεραπεία αυτών των διαταραχών γίνεται με υποκατάστατα(Galanello and Origa 2010). Η ενδοκρανιακή εξωμυελική αιμοποίηση είναι σπάνια και παρουσιάζεται στην προσπάθεια του οργανισμού να αντιρροπήσει την χρόνια αναιμία και υποξία. Όταν αναπτυχτεί μπορεί να μην έχουμε συμπτώματα η και να έχουμε κεφαλαλγία, κινητικές και αισθητικές διαταραχές ακόμα και κόμα. Η μέθοδος εκλογής για την διάγνωση είναι η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και η θεραπεία είναι μεταγγίσεις, υδροξουρία, μικρές δόσεις ακτινοβολίας και σπάνια χειρουργική αφαίρεση(Karki, Xu et al. 2012). Ο σίδηρος χρειάζεται στον

μεταβολισμό των φυσιολογικών νευρώνων. Για την ομοιοστασία του σιδήρου στο ΚΝΣ υπεύθυνοι είναι ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός και ο αιματο-εγκεφαλονωτιαίο υγρό φραγμός. Εάν υπάρξει βλάβη σε έναν από τους δυο αυτούς φραγμούς τότε θα διαταραχτεί η ομοιοστασία του σιδήρου στον εγκέφαλο και θα έχουμε νευρολογικές διαταραχές. Η περίσσεια σιδήρου με το εγκεφαλονωτιαίο υγρό μεταφέρεται στην αμυγδαλή του εγκεφάλου όπου και δεσμεύεται. Ο αιματοεγκεφαλονωτιαίο υγρό φραγμός παίζει σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση της παρουσίας του σιδήρου στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό και μπορεί να βγάζει τον σίδηρο πίσω στο αίμα εάν χρειασθεί (Zheng and Monnot 2012). Ο αιματοεγκεφαλικός φραγμός πιθανότατα λειτουργεί ως αποθήκη σιδήρου για τον εγκέφαλο. Στο ΣΑΠ υπάρχει έλλειψη σιδήρου στα ενδοθηλιακά κύτταρα του φραγμού και δεν μπορούν να αντιμετωπισθούν οι φυσιολογικές προκλήσεις όπως για παράδειγμα οι αυξημένες απαιτήσεις σε σίδηρο στην εγκυμοσύνη και επιτείνονται έτσι τα συμπτώματα του ΣΑΠ (Connor, Ponnuru et al. 2011)

Η σπληνεκτομή γίνεται όταν αυξάνονται πολύ οι ανάγκες για μετάγγιση, όταν έχουμε μεγάλη αύξηση του μεγέθους του σπλήνα και όταν παρατηρείται λευκοπενία και θρομβοπενία λόγω υπερσπληνισμού. Μετά την σπληνεκτομή χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή γιατί οι ασθενείς οι σπληνεκτομηθέντες έχουν αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων και θρομβοεμβολικών επεισοδίων (Ladis & Grafakos 2011). Οι καρδιολογικές επιπλοκές είναι μια από τις κύριες αιτίες νοσηρότητας και η πρώτη αιτία θανάτου για αυτούς τους ασθενείς. Πρόκειται για καρδιομυοπάθεια που μπορεί να είναι διατακτική η περιοριστικού τύπου. Η καρδιομυοπάθεια αυτή οδηγεί σε καρδιακή ανεπάρκεια και θάνατο. Η κύρια αιτία είναι η υπερφόρτωση με σίδηρο, καθώς και κάποιοι άλλοι ανοσοφλεγμονώδεις μηχανισμοί. Η θεραπεία είναι αυτή της καρδιακής ανεπάρκειας μαζί με συστηματικές μεταγγίσεις και εντακτική αποσιδήρωση (Kremastinos, Farmakis et al. 2010). Η μεταμόσχευση μυελού των οστών όμως παραμένει και σήμερα ακόμη η οριστική θεραπεία και για την θαλασσαιμία. Η γονιδιακή θεραπεία ίσως στο μέλλον βοηθήσει και αυτή για την λύση του προβλήματος της θαλασσαιμίας (Angelucci 2010).

Η θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας περιλαμβάνει: 1. Ενημέρωση και εκπαίδευση των ασθενών και των οικείων τους για την νόσο και τα προβλήματα που μπορεί να εμφανίσουν. Κομβικό σημείο στην αντιμετώπιση αυτών των ασθενών είναι να είναι πάντα καλά ενυδατωμένοι, να αποφεύγουν τις εναλλαγές κρύου ζέστης, να αποφεύγουν την υπερβολική κούραση και τις καταστάσεις που μπορεί να τους οδηγήσουν σε φλεγμονή. Είναι απαραίτητο να μπου σε πρόγραμμα προφυλακτικών εμβολιασμών. Η χρήση της υδροξουρίας μπορεί να μειώσει τον αριθμό των κρίσεων, να μειώσει τον αριθμό των μεταγγίσεων και να αυξήσει το προσδόκιμο ζωής των ασθενών. 2. Αντιμετώπιση των επώδυνων κρίσεων με την χορήγηση ενδοφλέβια υγρών, την χορήγηση παυσίπων, την καταπολέμηση των λοιμώξεων και την χορήγηση αντιφλεγμονωδών φαρμάκων. 3. Σοβαρές επιπλοκές όπως το οξύ θωρακικό σύνδρομο και το εγκεφαλικό μπορεί να αντιμετωπισθούν με μεταγγίσεις η αφαιμαξομεταγγίσεις. Εάν ο ασθενής μπει σε πρόγραμμα μεταγγίσεων θα χρειασθεί

να γίνει συστηματικά αποσιδήρωση(Benter & Hobbs 2012) Η οριστική θεραπεία για την δρεπανοκυτταρική αναιμία γίνεται δυνητικά με την μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων. Ανάλογα με την κατάσταση της νόσου στην φάση της μεταμόσχευσης η επιτυχία κυμαίνεται από 72-96%.Ένας περιορισμός είναι σαφώς η μη ανεύρεση HLA ταυτόσημου δότη από την οικογένεια για αυτό γίνεται προσπάθεια να γίνεται με απλοταυτόσημους δότες (Gaziev and Lucarelli 2010).Η γονιδιακή θεραπεία ίσως είναι μία εναλλακτική προσέγγιση μέσω της μεταφοράς του γονιδίου της σφαιρίνης για την αποκατάσταση της λειτουργίας της αιμοσφαιρίνης αλλά ακόμη υπάρχουν πολλά προβλήματα για να λυθούν(Dong, Rivella et al. 2013)

Τα προγράμματα για την πρόληψη της θαλασσαιμίας περιλαμβάνουν την ανίχνευση φορέων, μοριακές διαγνωστικές τεχνικές, γενετική συμβουλευτική και προγεννητικό έλεγχο. Ειδικές μέθοδοι που σήμερα κοστίζουν και δεν είναι εφαρμόσιμες ευρέως είναι προεμφυτευτικές και πριν την σύλληψη διαγνωστικές μέθοδοι. Η πρόσφατη μελέτη του εμβρυικού DNA στο μητρικό πλάσμα μπορεί να δώσει στο μέλλον μια προγεννητική διάγνωση που δεν θα είναι επεμβατική για το έμβρυο(Cao and Kan 2013). Στην Ελλάδα μία χώρα με 11000000 κατοίκους περίπου υπάρχει ένα ποσοστό γύρω στο 7% φορέων θαλασσαιμίας και 1% περίπου φορέων της αιμοσφαιρίνης S. Ο αριθμός των γεννήσεων είναι πάνω από 100000 ετησίως και ο συνολικός αριθμός νεογέννητων που έχουν κάποιο από τα 2 επιβλαβή γονίδια εάν δεν ληφθούν προληπτικά μέτρα εκτιμάται σε 120-130 τον χρόνο. Χρειάζεται ενημέρωση από τους γυναικολόγους, από τα σχολεία, τις εκκλησίες, από τα μέσα μαζικής ενημέρωσης και διανομή ενημερωτικών φυλλαδίων(Loukoroulos 2011). Στην Ελλάδα υπάρχουν 23 μονάδες πρόληψης κυρίως σε περιοχές όπου τα γονίδια είναι σε μεγάλη συχνότητα. Ο έλεγχος γίνεται δωρεάν. Στην Αθήνα υπάρχει η μονάδα πρόληψης στο Λαϊκό η οποία είναι το κέντρο αναφοράς για όλη την Ελλάδα όπου γίνεται και έλεγχος και συμβουλευτική για ζευγάρια που είναι και οι δύο φορείς κάποιου από αυτά τα γονίδια(Ladis, Karagiorga-Lagana et al. 2013).

Ποιότητα ζωής των πασχόντων

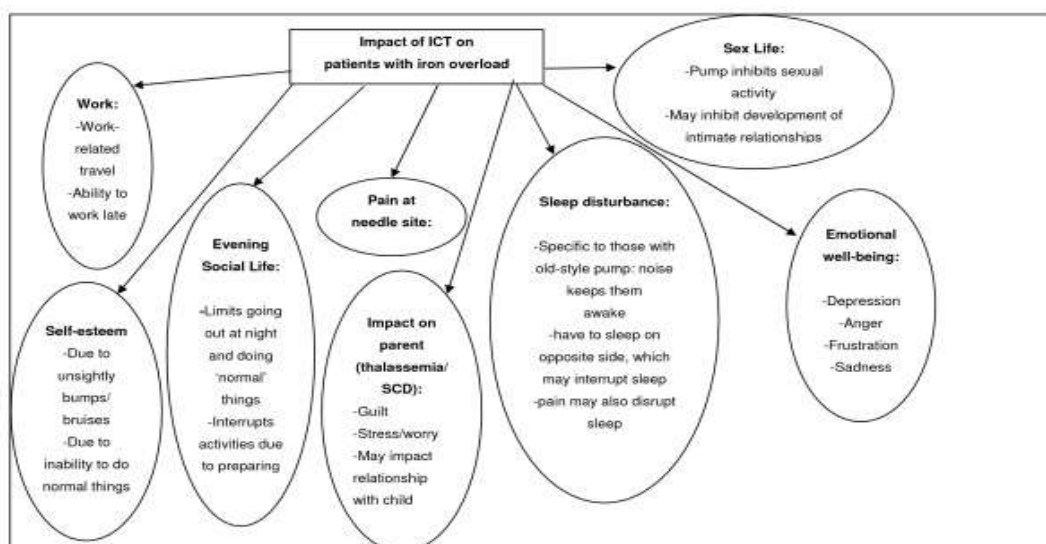
Το SF-36 είναι ένα καλό εργαλείο για την εκτίμηση της ποιότητας ζωής της σχετιζόμενης με την υγεία για τους ασθενείς με θαλασσαιμία για να ορίσει τους προδιαθεσικούς παράγοντες για χαμηλή ποιότητα ζωής. Γυναίκες, ηλικιωμένοι και ασθενείς με περισσότερες επιπλοκές από την νόσο και την αποσιδήρωση έχουν χαμηλότερη ποιότητα ζωής. Έφηβοι και ενήλικες με θαλασσαιμία έχουν χειρότερη ποιότητα ζωής από τον γενικό πληθυσμό παρά την μοντέρνα θεραπεία που εφαρμόζεται σήμερα για αυτούς (Sobota, Yamashita et al. 2011)

Η θνησιμότητα και η θνητότητα που σχετίζονται με την θαλασσαιμία έχουν ελαττωθεί σημαντικά με την μοντέρνα ιατρική θεραπεία και η ποιότητα ζωής θα πρέπει να θεωρείται ένας σημαντικός δείκτης για αποτελεσματική ιατρική φροντίδα. Από τα αποτελέσματα έρευνας που έγινε στην Αγγλία και Κύπρο δια πιστώθηκε ότι βρέθηκαν προβλήματα που αφορούν τις μεταγγίσεις, την αποσιδήρωση και την επικοινωνία(Telfer, Constantinidou et al. 2005).

Η θεραπεία της θαλασσαιμίας με μεταγγίσεις και αποσιδήρωση κοστίζει και τα οφέλη της δεν εκλαμβάνονται πάντα ως ιδανικά από τους ασθενείς. Οι προσπάθειες πρέπει να εστιάσουν στο να βελτιώσουν την αποδοχή των ασθενών και την ικανοποίηση τους με την θεραπεία με αποτέλεσμα αύξηση της συμμόρφωσης και βελτίωση της αποτελεσματικότητας της θεραπείας και της ποιότητας ζωής ούτως ώστε να έχουμε καλύτερη κατανομή ανθρώπινων και οικονομικών πόρων (scalone I. mantovani 2008).

Όλη η μέχρι τώρα βιβλιογραφία προτείνει μια εύκολη χορήγηση, αποτελεσματική και καλά ανεκτή από το στόμα αποσιδήρωση ούτως ώστε να έχουμε καλή συμμόρφωση γιατί η κακή συμμόρφωση έχει κακό αντίκτυπο στην επιβίωση (Abetz, Baladi et al. 2006).

Εικόνα 6: Το αντίκτυπο της ενδοφλέβιας αποσιδήρωσης στους ασθενείς με υπερφόρτωση με σίδηρο: Τα αποτελέσματα από συνεντεύξεις ασθενών και γιατρών (Abetz, Baladi et al. 2006)



Η ποιότητα ζωής των πασχόντων από δρεπανοκυτταρική αναιμία όσον αφορά την υγεία είναι επηρεασμένη και σχετίζεται με λίγες μόνο από τις επιπλοκές της νόσου όπως η αγγειοαποφρακτική νόσος και το άσθμα. Χρειάζεται πιο αποτελεσματική θεραπεία για τον πόνο που επιμένει και την κατάθλιψη για να βελτιωθεί η ποιότητα ζωής αυτών των ασθενών (Dampier, LeBeau et al. 2011).

Η δρεπανοκυτταρική αναιμία επηρεάζει την ζωή των παιδιών των εφήβων πασχόντων και των οικογενειών τους. Οι ασθενείς αισθάνονται περιορισμούς όσον αφορά την συναισθηματική, τη κοινωνική και οικογενειακή ζωή αλλά και την σωματική τους δραστηριότητα (Menezes, Len et al. 2013).

Σύνδρομο ανήσυχων ποδιών

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι μια αισθητικοκινητική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από μια ακατανίκητη επιθυμία των ασθενών να κουνούν τα άκρα τους ιδιαίτερα τα κάτω άκρα λόγω μιας ενοχλητικής η δυσάρεστης αίσθησης. Τα συμπτώματα αυτά χειροτερεύουν στην ανάπαυση και ιδίως στις νυκτερινές ώρες προκαλώντας διαταραχή του ύπνου και περιστασιακά ημερήσια υπνηλία (Kavanagh, Siddiqui et al. 2004). Τα συμπτώματα αυτά αφορούν κυρίως τα κάτω άκρα αλλά μπορεί να επηρεασθούν και τα άνω άκρα, ο κορμός η και άκρα φαντάσματα(Skidmore, Drago et al. 2009).

ΙΣΤΟΡΙΚΗ ΑΝΑΔΡΟΜΗ

Το 1685 έγινε η πρώτη περιγραφή των συμπτωμάτων του συνδρόμου από τον Thomas Willis(1621-1675)(Coccagna, Vetrugno et al. 2004), ο οποίος είναι γνωστός για το εξάγωνο του Willis, τον αρτηριακό κύκλο στην βάση του εγκεφάλου. Ο Willis ανέφερε για την νόσο τα εξής: Για άγνωστο λόγο κάποιιοι όταν είναι στο κρεβάτι και προσπαθούν να κοιμηθούν παρουσιάζουν στα χέρια και τα πόδια πηδήματα και συσπάσεις στους τένοντες, με αποτέλεσμα μεγάλη ανησυχία και κλυδωνισμούς και σε άλλα σημεία του σώματος που τους αναγκάζουν να μην μπορούν να κοιμηθούν και να νιώθουν ότι βρίσκονται σε ένα μέρος όπου γίνονται τα μεγαλύτερα βασανιστήρια. Ακολούθησαν και άλλες αναφορές στο σύνδρομο από τους Boissier(1763), Huss(1849), Wittmaack(1861),Beard(1880), Gilles de la Zourette(1898), Oppenheim(1923) και Allison(1943). Ο Wittmaack το 1861 μάλιστα όπως και οι περισσότεροι ερευνητές θεωρούσε το σύνδρομο ψυχιατρική διαταραχή και το ονόμαζε αγχώδεις κνήμες(anxietas tibiae).

Το 1945 ο σουηδός νευρολόγος Karl-Axel Ekblom(1907-1977) περιέγραψε λεπτομερώς και με σαφήνεια στην διδακτορική του διατριβή με τίτλο:< Ανήσυχα πόδια: κλινική μελέτη της μέχρι τώρα αγνοημένης νόσου> την νόσο και εισήγαγε τον όρο σύνδρομο ανήσυχων ποδιών. Περιέγραψε τα απαραίτητα συμπτώματα για να τεθεί η διάγνωση, αναφέρθηκε στην συχνή εμφάνιση της στην εγκυμοσύνη, στην σχέση της με την αναιμία και στον οικογενή χαρακτήρα της(Teive, Munhoz et al. 2009),(Ulfberg 2004)].Το 1968 οι Lugaresi και συνεργάτες συσχέτισαν το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών με τις συχνές περιοδικές κινήσεις των άκρων στον ύπνο. Στα τέλη της δεκαετίας του 1970 η Αμερικάνικη Ένωση Διαταραχών Ύπνου ανέπτυξε ποια θα είναι τα διαγνωστικά κριτήρια. Το 1995 οι Walters και συνεργάτες στην διεθνή ομάδα μελέτης του ΣΑΠ όρισαν τα διαγνωστικά κριτήρια για το ΣΑΠ και τα οποία αναθεωρήθηκαν το 2003 από τους Allen και συνεργάτες(Walters 1995),(Allen, Picchiatti et al. 2003).

Το 1999 οι Chesson και συνεργάτες έδωσαν τις κατευθύνσεις για την θεραπεία του συνδρόμου καθώς και της διαταραχής των περιοδικών κινήσεων των ποδιών(Chesson, Wise et al. 1999). Μέχρι τις αρχές της δεκαετίας του 1980 οι βενζοδιαζεπίνες θεωρούνταν το φάρμακο εκλογής για το ΣΑΠ(Menon and Kling 1983). Το 1982 όμως ο Akpinar ανακάλυψε ότι η L-dopa και άλλοι ντοπαμινεργικοί

παράγοντες μπορούν να βοηθήσουν αποτελεσματικά στην θεραπεία των ασθενών με ΣΑΠ(Akpinar 1982). Το 2005 ο Αμερικάνικος Οργανισμός Φαρμάκων ενέκρινε την κυκλοφορία του πρώτου φαρμάκου για την θεραπεία του ΣΑΠ την ροπινρόλη.

Τα τελευταία είκοσι χρόνια η πρόοδος στην βασική έρευνα και οι κλινικές μελέτες βοήθησαν στη καλύτερη κατανόηση του συνδρόμου, της παθοφυσιολογίας του καθώς και στην ορθότερη αντιμετώπιση του.

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Τα συμπτώματα του ΣΑΠ είναι σήμερα αποδεκτό ότι είναι συχνά στους πληθυσμούς της Βόρειας Αμερικής και της Ευρώπης και μάλιστα σε ένα ποσοστό 6 έως και 15% (RLS foundation, 2005). Το 2,7% σύμφωνα με τους Allen και συνεργάτες εμφανίζει μέτριας έως και μεγάλης βαρύτητας συμπτώματα(Allen, Walters et al. 2005). Τα ποσοστά αυτά βρέθηκαν μετά από μεγάλες πληθυσμιακές μελέτες με την χρήση ερωτηματολογίων(RLS foundation, 2005). Τα ερωτηματολόγια μπορεί να απαντηθούν είτε απευθείας από τον ίδιο τον συμμετέχοντα στην μελέτη(Merlino, Fratticci et al. 2007), είτε με κατά πρόσωπο συνέντευξη(Allen, Walters et al. 2005) είτε με τηλεφωνική συνέντευξη(Merlino, Fratticci et al. 2007). Αυτό μαζί με τα διαφορετικά είδη δειγμάτων πληθυσμού και την διαφορετική επίπτωση του συνδρόμου στις διάφορες χώρες εξηγεί γιατί έχουμε τεράστιες αποκλίσεις στον επιπολασμό του ΣΑΠ στις διάφορες μελέτες. Τα διαφορετικά ποσοστά στους διάφορους πληθυσμούς μπορεί να οφείλονται σε διαφορετικούς γενετικούς, περιβαλλοντικούς η ακόμη και σε πολιτισμικούς παράγοντες. Οι Καυκάσιοι εμφανίζουν το σύνδρομο σε ένα ποσοστό 7,2-11,5%(Ghorayeb and Tison 2010). 3% απαντάται στην Μεσόγειο και Μέση Ανατολή ενώ 1-5% στην Άπω Ανατολή. Αυξάνεται η συχνότητα με την αύξηση της ηλικίας(Yee, Killick et al. 2009). Οι γυναίκες εμφανίζουν το ΣΑΠ 2 φορές πιο συχνά από τους άνδρες(Thomas and Watson 2008). Στην Ελλάδα σύμφωνα με την μελέτη που έγινε στην Θεσσαλία σε 3033 άτομα από τους Χατζηγεωργίου και συνεργάτες το 2007 βρέθηκε επιπολασμός στο 3,9% με αναλογία γυναικών προς ανδρών 2,6:1 και από αυτούς οι μισοί περίπου ασθενείς είχαν μέτρια η σοβαρά συμπτώματα(Hadjigeorgiou, Stefanidis et al. 2007).

ΠΡΩΤΟΠΑΘΕΣ ΚΑΙ ΔΕΥΤΕΡΟΠΑΘΕΣ ΣΑΠ

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών με βάση την αιτιολογία του διακρίνεται σε: α) πρωτοπαθές(η ιδιοπαθές) και β) δευτεροπαθές.

Πρωτοπαθές ΣΑΠ

Το πρωτοπαθές ΣΑΠ είναι άγνωστης αιτιολογίας. Αρχίζει σιγά η εισβολή του και μπορεί να εξαφανισθεί για μήνες η χρόνια. Η ηλικία έναρξης των συμπτωμάτων είναι πριν τα 40-45χρόνια. Επιδεινώνεται με την πάροδο της ηλικίας. Στα παιδιά μπορεί να μπει λάθος διάγνωση ότι τα συμπτώματα οφείλονται σε πόνους ανάπτυξης (Wikipedia).Στο πρωτοπαθές ΣΑΠ ανήκουν το 70-80% των περιπτώσεων. Ο εργαστηριακός έλεγχος και ο νευρολογικός είναι αρνητικοί. Το πιο κοινό εύρημα

στους ασθενείς με ιδιοπαθές ΣΑΠ είναι ότι μπορεί να το εμφανίσουν περισσότερο από ένα μέλη της ίδιας οικογένειας. Το ΣΑΠ μπορεί να έχει κληρονομικό χαρακτήρα(Merlino, Fratticci et al. 2007) η να είναι η σποραδική μορφή που είναι λιγότερο συχνή και μπορεί πιθανόν κάποιες περιπτώσεις της να είναι τελικά κληρονομικές η να ανήκουν στο δευτεροπαθές ΣΑΠ αλλά να μην έχει μπει η σωστή διάγνωση(Merlino, Fratticci et al. 2007).

Δευτεροπαθές ΣΑΠ

Εκδηλώνεται σε μεγαλύτερες ηλικίες κυρίως μετά τα 40.Τα συμπτώματα είναι καθημερινά(Wikipedia). Το 26% περίπου των ασθενών με ΣΑΠ έχουν κάποιο υποκείμενο νόσημα όπως διαβήτης, έλλειψη σιδήρου, ουραιμία, πολυνευροπάθεια και άλλα(Merlino, Fratticci et al. 2007).Πολλά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν η να χειροτερέψουν το ΣΑΠ όπως διάφορα αντιεμετικά, αντισταμινικά, αντικαταθλιπτικά, αντιψυχωτικά και άλλα(Wikipedia).

ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ- ΚΡΙΤΗΡΙΑ

Η διάγνωση του συνδρόμου γίνεται με την χρήση των τεσσάρων βασικών κριτηρίων που τέθηκαν από την διεθνή ομάδα μελέτης του ΣΑΠ το 1995(Walters 1995) και αναθεωρήθηκαν το 2003(Allen, Picchiatti et al. 2003).Μαζί με αυτά τα κριτήρια η διεθνής ομάδα μελέτης περιέγραψε κι 3 υποστηρικτικά της διάγνωσης κλινικά χαρακτηριστικά και 3 σχετικά με την νόσο κλινικά χαρακτηριστικά.

Διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΠ (Allen, Picchiatti et al. 2003)

Πίνακας 1: Βασικά διαγνωστικά κριτήρια του ΣΑΠ

1. Οι ασθενείς νιώθουν μια ακατανίκητη επιθυμία να κουνήσουν τα πόδια τους που συνήθως συνοδεύεται η προκαλείται από ένα δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα	Εκτός από τα κάτω άκρα μπορεί να έχουμε ενοχλήσεις και στα άνω άκρα, στον κορμό η και στο πρόσωπο. Οι ενοχλήσεις μπορεί να είναι κινητικές διαταραχές, αισθητικές διαταραχές η και τα δύο. Τις διαταραχές αυτές τις περιγράφουν οι ασθενείς ως εξής: <τρελάθηκα τα πόδια μου>, <σαν να με περνά ηλεκτρικό ρεύμα>, και άλλες εκφράσεις(RLS Foundation 2005).
2. Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται η χειροτερεύουν στην ανάπαυση	Ανάπαυση σημαίνει όχι μόνο η έλλειψη σωματικής αλλά και η μειωμένη πνευματική δραστηριότητα. Βάση αυτού του χαρακτηριστικού αναπτύχθηκε η υποβαλλόμενη δοκιμασία ακινητοποίησης(SIT)(Montplaisir, Boucher et al. 1998). Όσο πιο αναπαυτική είναι η θέση του σώματος και όσο πιο πολύ κρατά η ανάπαυση τόσο αυξάνεται η πιθανότητα να εμφανισθούν τα συμπτώματα(RLS Foundation 2005).
3. Τα συμπτώματα αυτά ανακουφίζονται μερικώς η πλήρως με την κίνηση.	Η ανακούφιση αρχίζει αμέσως η πολύ γρήγορα από την έναρξη της κίνησης, είναι μερική η πλήρης και αυτό ίσως να οφείλεται στο ότι ενεργοποιούνται ιδιοδεκτικοί υποδοχείς των μυών που μπορεί να δράσουν ελεγκτικά και να αποκαταστήσουν την ισορροπία ανάμεσα στα διεγερτικά και στα ανασταλτικά ερεθίσματα στα οπίσθια κέρατα του νωτιαίου μυελού(Clemens, Rye et al. 2006). Οι αλλαγές στην θερμοκρασία επίσης μπορεί να βελτιώσουν τα συμπτώματα(Winkelman, Wetter et al. 2000). Όσο προχωρά η νόσος τόσο τα συμπτώματα χειροτερεύουν και μπορεί να μην ανακουφίζονται με την κίνηση
4. Τα συμπτώματα επιδεινώνονται το απόγευμα η την νύκτα η συμβαίνουν μόνο τότε.	Με την πρόοδο της νόσου τα συμπτώματα χάνουν τον κερκάρδιο ρυθμό τους και μπορεί να παρατηρούνται όλο το εικοσιτετράωρο και για αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται ένα προσεκτικό ιστορικό από τον ασθενή. Ο κερκάρδιος ρυθμός μπορεί να σχετίζεται με τις κερκάρδιες διακυμάνσεις της ντοπαμινεργικής δραστηριότητας δηλαδή αύξηση το πρωί και πτώση το βράδυ των επιπέδων της ντοπαμίνης(Hagan, Havel et al. 1999).

Υποστηρικτικά της διάγνωσης κλινικά χαρακτηριστικά

1.Θετικό οικογενειακό ιστορικό

Η πιθανότητα να αναπτύξουν οι συγγενείς πρώτου βαθμού ασθενών με ΣΑΠ και οι ίδιοι ΣΑΠ είναι 3 με 7 φορές μεγαλύτερη από ότι σε άτομα με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό(Allen, La Buda et al. 2002; Hening, Walters et al. 2004).

2. Ανταπόκριση στη θεραπεία με ντοπαμινεργικούς παράγοντες

Όλοι σχεδόν οι ασθενείς αρχικά τουλάχιστον απαντούν στην L-dopa η σε άλλους ντοπαμινεργικούς παράγοντες. Υπάρχει και ένα επιβεβαιωτικό test το L-DOPA test από τους (Stiasny-Kolster, Kohlen et al. 2006).

3. Παρουσία περιοδικών κινήσεων των ποδιών στον ύπνο

Είναι κινητική διαταραχή που συμβαίνει τυπικά στον ύπνο γνωστή και ως νυκτερινή μυοκλωνία. Περιγράφεται και ως παραυπνίες . Χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες κινήσεις κυρίως των κάτω άκρων και σε σοβαρές περιπτώσεις μπορεί να έχει και θετικό το σημείο Babinski(έκταση του μεγάλου δακτύλου και κάμψη των άλλων δακτύλων)(Rijsman and de Weerd 1999).Οι κινήσεις μπορεί να είναι αμφοτερόπλευρες, όχι απαραίτητα συμμετρικές η ταυτόχρονες . Μπορεί να είναι στο ένα πόδι η εναλλακτικά και στα 2 πόδια (Stiasny K2002).Μπορεί να αφορά και στα άνω άκρα και να εκδηλώνεται σαν επαναλαμβανόμενες κάμψεις του αγκώνα. Μπορούν να συμβούν στον ύπνο η κατά την αγρυπνία(Natarayan R 2010). Οι κινήσεις μετρώνται με ηλεκτρομυογράφημα επιφάνειας του κνημιαίου μυός στον ύπνο και εμφανίζονται ως μυϊκή δραστηριότητα σε μια ακολουθία 4 τουλάχιστον μυϊκών συσπάσεων διάρκειας 0,5-5 sec με μεσοδιαστήματα 5-90 sec. Οι μυϊκές συσπάσεις πρέπει να είναι τουλάχιστον στο 25% του εύρους των εκούσιων κινήσεων των ποδιών που εκτελέστηκαν από τον ασθενή αρχικά στην βαθμονόμηση πριν την μελέτη του ύπνου. Όταν αυτές είναι πάνω από 5 /h ύπνου για όλη την νύχτα(ΠΚΠΥ) τότε είναι παθολογικές (Coleman, Pollak et al. 1980).Αυτές συμβαίνουν κυρίως στον NREM ύπνο και όχι στην REM γιατί υπάρχει μυϊκή ατονία(Wikipedia).Όταν υπάρχει κάποια διαταραχή ύπνου με ΠΚΠΥ χωρίς κάποια άλλη εμφανή αιτία τότε έχουμε την διαταραχή περιοδικών κινήσεων των ποδιών(Diagnostic Classification Steering Committee of the American Sleep Disorders Association, 2005). 80% των ασθενών με ΣΑΠ έχουν και διαταραχή περιοδικών κινήσεων των άκρων ενώ δεν συμβαίνει το αντίθετο(Wikipedia).

ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΝΟΣΟ ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ

1.Προοδευτική επιδείνωση των συμπτωμάτων

Η πορεία του ΣΑΠ διαφέρει από άτομο σε άτομο. Στο πρωτοπαθές ΣΑΠ όταν η πρώτη εκδήλωση είναι πριν τα 30 τα συμπτώματα είναι πιο ήπια ενώ όταν εκδηλωθεί το ΣΑΠ μετά τα 50 τα συμπτώματα είναι πιο σοβαρά(Allen and Earley 2000). Άλλες φορές μπορεί τα συμπτώματα να υποχωρούν για χρόνια(Walters, Hickey et al. 1996).

Στο δευτεροπαθές ΣΑΠ τα συμπτώματα υποχωρούν όταν αντιμετωπισθεί το αίτιο(RLS foundation, 2008).

2. Διαταραχή του ύπνου

Οι ασθενείς με ήπιο ΣΑΠ δεν εμφανίζουν διαταραχή ύπνου(RLS foundation, 2005).Οι ασθενείς με μέτριο η βαρύ ΣΑΠ έχουν διαταραχή ύπνου που έχει σχέση με την έναρξη αλλά και με την διατήρηση του. Έχουν κόπωση, μειωμένη συγκέντρωση και ζοτικότητα(Pearson, Allen et al. 2006).Λόγω της διαταραχής του ύπνου πιθανόν αυτοί οι ασθενείς να εμφανίζουν μειωμένη λειτουργικότητα και αυξημένο άγχος(Kushida, Allen et al. 2004).

3. Φυσιολογική κλινική εξέταση

Στο πρωτοπαθές ΣΑΠ η φυσική εξέταση είναι αρνητική. Πρέπει να αποκλεισθούν η αρτηριακή η φλεβική ανεπάρκεια, η περιφερική νευροπάθεια, η ριζίτιδα και η αρθρίτιδα. Ο εργαστηριακός έλεγχος πρέπει επίσης να είναι αρνητικός και να περιλαμβάνει εξετάσεις για τον αποκλεισμό ύπαρξης σακχαρώδους διαβήτη, σιδηροπενικής αναιμίας, χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου και εγκυμοσύνης. Φερριτίνη φυσιολογική κοντά όμως στα κατώτερα όρια μπορεί να σχετίζεται με εκδήλωση πιο σοβαρών συμπτωμάτων ΣΑΠ(RLS foundation, 2008).

ΔΙΑΓΝΩΣΤΙΚΑ ΕΡΓΑΛΕΙΑ

Η διάγνωση του ΣΑΠ είναι κλινική μπορούμε όμως στις αμφίβολες περιπτώσεις να χρησιμοποιήσουμε τις ακόλουθες δοκιμασίες:

1.Μελέτη ύπνου

Η μελέτη ύπνου γίνεται με ηλεκτρομυογράφημα επιφανείας κνημιαίου μυός και καταγραφή των κινήσεων του στην διάρκεια του ύπνου. Οι κινήσεις του εμφανίζονται ως μυϊκή δραστηριότητα με την μορφή μυϊκών συσπάσεων.

2. Δοκιμασία υποβαλλόμενης ακινησίας(SIT). Ο ασθενής παραμένει για εξήντα λεπτά ακίνητος σε ένα κρεβάτι με κλίση 45^ο με τα πόδια τεντωμένα και τα μάτια ανοικτά. Καταγράφονται οι περιοδικές κινήσεις των ποδιών όταν είναι ξύπνιος με ηλεκτρομυογράφημα επιφανείας αμφοτέρων των κνημιαίων μυών και εκτιμάται από τον ίδιο τον ασθενή η δυσφορία που νιώθει κάθε πέντε λεπτά με την βοήθεια μιας εκατονταβάθμιας κλίμακας((Montplaisir, Boucher et al. 1998). Η εξέταση είναι καλύτερα να γίνεται βράδυ λόγω της κirkάδιας εμφάνισης των συμπτωμάτων του ΣΑΠ. Η εξέταση αυτή είναι απλή, λιγότερο χρονοβόρα από την μελέτη του ύπνου αλλά με μεγάλες διακυμάνσεις στα αποτελέσματα όταν επαναληφθεί σύντομα στον ίδιο τον εξεταζόμενο(Haba-Rubio and Sforza 2006).

3. Ακτιγραφία. Είναι η καταγραφή της κινητικής δραστηριότητας στον ύπνο η στην δοκιμασία SIT με την βοήθεια μικρών συσκευών. Οι νεώτερης γενιάς συσκευές φαίνονται να έχουν συγκρίσιμα αποτελέσματα με την μελέτη ύπνου στην καταγραφή των περιοδικών κινήσεων των ποδιών((Sforza, Johannes et al. 2005).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΩΝ ΤΕΣΣΑΡΩΝ ΒΑΣΙΚΩΝ ΚΡΙΤΗΡΙΩΝ

Τα τέσσερα βασικά κριτήρια είναι πολύ χρήσιμα για την διάγνωση του ΣΑΠ. Επειδή όμως η ειδικότητα τους φθάνει σύμφωνα με τους Hening και συνεργάτες(Hening, Allen et al. 2009) στο 84% γίνεται προσπάθεια με την βοήθεια των τριών παρακάτω νέων εργαλείων να γίνει ακόμη πιο ασφαλής η διάγνωση και ακόμη πιο μεγάλη η ειδικότητα. Τα νέα αυτά κριτήρια είναι:

1.Τηλεφωνική διαγνωστική συνέντευξη Hopkins με ευαισθησία 90% και ειδικότητα 91%(Hening, Allen et al. 2008).

2.Ο διαγνωστικός δείκτης ΣΑΠ με ευαισθησία 93% και ειδικότητα περίπου 99%(Benes and Kohnen 2009).

3.Το Cambridge-Hopkins διαγνωστικό ερωτηματολόγιο του ΣΑΠ με ευαισθησία 87,2% και ειδικότητα 94,4% (Allen, Burchell et al. 2009).

Για ειδικές ομάδες όπως είναι τα παιδιά και τα διανοητικώς καθυστερημένα άτομα τα διαγνωστικά κριτήρια έχουν υποστεί τροποποίηση(Allen, Picchietti et al. 2003).

ΔΙΑΦΟΡΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Η διαφορική διάγνωση (RLS foundation, 2008) πρέπει να γίνει από τις ακόλουθες παθήσεις:

Ακαθησία, δυσφορία θέσης, επαναλαμβανόμενες εκούσιες κινήσεις, νευρικές η ακούσιες κινήσεις ποδιών. Οι παθήσεις αυτές σχετίζονται με ανησυχία στα κάτω άκρα.

Περιφερική νευροπάθεια, κνησμός, αρθρίτιδα, εν τω βάθει φλεβική θρόμβωση, νυκτερινές κράμπες, επώδυνες μυοπάθειες, φλεβική και αρτηριακή ανεπάρκεια, δεσμιδώσεις. Οι παθήσεις αυτές συνδέονται με δυσφορία στα κάτω άκρα.

Επώδυνα άκρα και δάκτυλα που κουνιούνται, τινάγματα στον ύπνο. Οι παθήσεις αυτές συνδέονται και με ανησυχία και με δυσφορία στα κάτω άκρα.

Τα κλινικά χαρακτηριστικά που μας βοηθούν να ξεχωρίσουμε το ΣΑΠ από άλλες παρεμφερείς παθήσεις(Allen and Earley 2001) είναι τα εξής:

1.Τα συμπτώματα εμφανίζονται όταν ο ασθενής αναπαύεται η προσπαθεί να κοιμηθεί και είναι ανεξάρτητα από την στάση του σώματος του.

2.Τα συμπτώματα υποχωρούν με την κίνηση μερικώς η ολικώς αλλά η υποχώρηση κρατά όσο κρατά η κίνηση και μπορεί μετά να επανέλθουν.

3.Ο ασθενής κάποια διαστήματα την ημέρα δεν έχει τα συμπτώματα τα οποία εμφανίζουν κirkάδιο ρυθμό και παρατηρούνται κυρίως τις βραδινές ώρες.

4.Τα συμπτώματα αυτά προέρχονται από την εσωτερική επιθυμία του ασθενούς να κουνήσει τα πόδια του και δεν είναι ακούσιες κινήσεις .

5. Η κλινική εξέταση είναι αρνητική.

ΚΛΙΜΑΚΕΣ ΒΑΡΥΤΗΤΑΣ

Υπάρχουν τρεις κλίμακες βαρύτητας:

1. IRLS (Walters, LeBrocq et al. 2003). Είναι η μέθοδος εκλογής για την εκτίμηση της βαρύτητας του ΣΑΠ. Έχει δέκα ερωτήσεις που αφορούν την ένταση των συμπτωμάτων, την συχνότητα αλλά και τις συνέπειες του ΣΑΠ. Ο ασθενής βαθμολογεί από το μηδέν όταν δεν έχει το σύμπτωμα έως και το τέσσερα όταν το έχει στην μέγιστη ένταση του ή στην μέγιστη συχνότητα. Η μέγιστη βαθμολογία είναι το σαράντα. Ήπιο ΣΑΠ έχουμε όταν η βαθμολογία είναι 1-10, μέτριο 11-20, σοβαρό 21-30 και πολύ σοβαρό 31-40.

2. RLS-6 (Kohnen, Allen et al. 2007). Η κλίμακα αυτή έχει έξι ερωτήσεις οι οποίες βαθμολογούνται από το μηδέν όταν δεν έχουμε συμπτώματα έως και το δέκα όταν τα συμπτώματα είναι πολύ σοβαρά. Εκτιμά την σοβαρότητα του συνδρόμου σε όλο το εικοσιτετράωρο και καθορίζει τις μεταβολές σε ημερήσια αλλά και σε εβδομαδιαία βάση.

3. JHRLSS. Είναι η κλίμακα John Hopkins η οποία μαζί με την RLS-6 χρησιμοποιούνται πολύ λίγο σήμερα γιατί δεν είναι ιδιαίτερα ευαίσθητη στην αξιολόγηση ανάγκης για θεραπεία (Kohnen, Allen et al. 2007). Η κλίμακα έχει τέσσερις διαβαθμίσεις: το μηδέν όταν δεν έχουμε συμπτώματα, ένα όταν έχουμε στην κατάκλιση, δύο όταν έχουμε το απόγευμα και την νύχτα και το τρία όταν έχουμε συμπτώματα και την ημέρα και την νύχτα.

ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΟΥ ΣΑΠ

Οι επιπτώσεις του συνδρόμου στην ζωή των ασθενών είναι οι ακόλουθες:

1. Διαταραχή του ύπνου. Είναι ένα από τα κύρια συμπτώματα που θα αναγκάσει τον ασθενή να συμβουλευτεί τον γιατρό

2. Μείωση των γνωσιακών λειτουργιών. Σύμφωνα με τους Washburn και συνεργάτες εξαιτίας κυρίως της διαταραχής του ύπνου οι ασθενείς εμφανίζουν μείωση των γνωσιακών τους λειτουργιών η οποία πολλές φορές μοιάζει με εκείνη την μείωση που έχουμε σε στέρηση του ύπνου για 36 ώρες (Pearson, Allen et al. 2006).

3. Επηρεασμένη ποιότητα ζωής. Η ποιότητα της ζωής αυτών των ασθενών είναι σίγουρα επηρεασμένη από το σύνδρομο και αυτό προκύπτει και από τις μετρήσεις με τα ειδικά ερωτηματολόγια όπως το SF-36. Παρόμοια μείωση στην ποιότητα ζωής παρατηρείται και σε άλλες χρόνιες παθήσεις όπως ο διαβήτης και η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια (Allen, Walters et al. 2005).

4. Άγχος και κατάθλιψη. Το άγχος και η κατάθλιψη έχουν σχέση με το ΣΑΠ όπως προκύπτει από διάφορες μελέτες (Rothdach, Trenkwalder et al. 2000).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΣΑΠ

Η παθοφυσιολογία του ΣΑΠ δεν είναι πλήρως γνωστή. Σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα η βλάβη βρίσκεται στο ΚΝΣ. Όπως δείχνουν διάφορες μελέτες όπως αυτές των Trenkwalder(Trenkwalder, Walters et al. 1999) και Turjanski(Turjanski, Lees et al. 1999) και των συνεργατών τους υπάρχει μια ήπια ντοπαμινεργική δυσλειτουργία σε συγκεκριμένα τμήματα του εγκεφάλου. Επίσης υπάρχει μια αυξημένη αδρενεργική δραστηριότητα(Walters and Hening 1987).Από την άλλη μεριά έχει βρεθεί συσχέτιση του συνδρόμου με την έλλειψη σιδήρου ενός στοιχείου που είναι απαραίτητο για την παραγωγή της L-dopa που είναι πρόδρομος μορφή της ντοπαμίνης και παίζει ρόλο στην σχέση της με τους υποδοχείς της. Η γενετική τέλος παίζει ρόλο στην παθοφυσιολογία του συνδρόμου.

ΓΕΝΕΤΙΚΗ

Η ακριβής αιτία του ΣΑΠ δεν είναι γνωστή. Γνωστός είναι όμως όπως έχει ήδη αναφερθεί ο οικογενής χαρακτήρας του ΣΑΠ. Πιστεύεται πως γενετικοί παράγοντες σχετίζονται με τον οικογενή χαρακτήρα του συνδρόμου κάτι που φαίνεται και από μία μελέτη σε μονοζυγωτικούς διδύμους(Ondo, Vuong et al. 2000).Από μελέτες οικογενειών που είχαν ΣΑΠ βρέθηκαν οκτώ γενετικοί τόποι που παίζουν ρόλο στο σύνδρομο από τους οποίους ένας μόνο έχει αυτοσωματικό υπολειπόμενο μοντέλο κληρονομικότητας και οι υπόλοιποι αυτοσωματικό επικρατούντα. Ο αυτοσωματικός υπολειπόμενος έχει σύνδεση με το χρωμόσωμα 12q και οι αυτοσωματικά επικρατούντες με τα χρωμοσώματα 14q, 9p, 20p, 2q, 4q, 17p και τελευταία υπάρχουν ενδείξεις για σύνδεση και με το 19p(Trenkwalder, Hogl et al. 2009). Υπάρχουν μελέτες πάνω σε συγκεκριμένα αλληλόμορφα στους παραπάνω γενετικούς τόπους που μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας του συνδρόμου(Trenkwalder, Hogl et al. 2009). Τέλος υπάρχουν και γονίδια που έχουν συσχετισθεί με το ΣΑΠ και παίζουν σημαντικό ρόλο σε ορισμένες λειτουργίες του εγκεφάλου όπως MEIS1, BTBD9, MAP2K5, LBXCOR1(Winkelmann, Schormair et al. 2007).

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

Σύμφωνα με τους Kushida και συνεργάτες (Kushida 2007) το κάπνισμα, το πέρασμα της ηλικίας, η μειωμένη σωματική άσκηση, εάν υπάρχει θετικό οικογενειακό ιστορικό και τέλος εάν ο ασθενής είναι γυναίκα είναι παράγοντες κινδύνου για ΣΑΠ.Η καφεΐνη το αλκοόλ και η χρήση κάποιων φαρμάκων όπως τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά, η μετοκλοπραμίδη, οι ανταγωνιστές της ντοπαμίνης και άλλα φάρμακα μπορούν να πυροδοτήσουν η να επιδεινώσουν το ΣΑΠ(Patrick 2007)

ΠΛΗΘΥΣΜΟΙ ΣΕ ΚΙΝΔΥΝΟ ΓΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗ ΣΑΠ

Εγκυμοσύνη, τελικού σταδίου χρόνιας νεφρικής ανεπάρκειας σε αιμοδιάλυση, βασικό οικογενειακό ιστορικό με ΣΑΠ, σιδηροπενική αναιμία, γαστρικό χειρουργείο, συχνοί δωρητές αίματος, παιδιατρικοί ασθενείς με AD/HD διαταραχή(Patrick 2007).

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Το ΣΑΠ διακρίνεται σε διαλείπον, καθημερινό και ανθεκτικό(RLS foundation, 2008). Το διαλείπον είναι μια μορφή ΣΑΠ που είναι σοβαρή αλλά τα συμπτώματα της εμφανίζονται αραιά. Χρειάζεται θεραπεία αλλά όχι σε καθημερινή βάση. Το καθημερινό είναι σε καθημερινή βάση και χρειάζεται καθημερινή αντιμετώπιση. Το ανθεκτικό ΣΑΠ είναι το καθημερινό ΣΑΠ που παίρνει για θεραπεία ένα τουλάχιστον αγωνιστή ντοπαμίνης. Τα αποτελέσματα της αγωγής μπορεί να είναι τα ακόλουθα για το ανθεκτικό ΣΑΠ: να μην μπορεί να επιτευχθεί καλό αποτέλεσμα, να έχει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες, να έχουμε ενίσχυση των συμπτωμάτων η να έχουμε ανταπόκριση που μειώνεται με την πάροδο του χρόνου και παρόλο που αυξάνουμε την δόση.

Η θεραπεία διακρίνεται σε μη φαρμακευτική θεραπεία και σε φαρμακευτική. Η μη φαρμακευτική θεραπεία ισχύει και για τις τρεις μορφές ΣΑΠ που αναφέρθηκαν και περιλαμβάνει τα ακόλουθα: υγιεινές συνθήκες ύπνου, όχι αλκοόλ και καφέ, ζεστά η κρύα ποδόλουτρα, εξάσκηση του πνεύματος με σταυρόλεξα και άλλα παιχνίδια, ήπια η και μέτρια σωματική δραστηριότητα, προγραμματισμός των εργασιών γραφείου τις πρωινές ώρες και τέλος αποφυγή η ελάττωση των φαρμάκων που επιδεινώνουν τα συμπτώματα(λίθιο, μετοκλοπραμίδη κ.α.)(RLS foundation, 2008).

Η φαρμακευτική θεραπεία ανακουφίζει τα συμπτώματα αλλά δεν θεραπεύει. Πραγματική θεραπεία υπάρχει όταν θεραπεύουμε το αίτιο σε κάποιες περιπτώσεις δευτεροπαθούς ΣΑΠ. Η φαρμακευτική θεραπεία περιλαμβάνει ανάλογα με την μορφή τα ακόλουθα:

Διαλείπον ΣΑΠ:1. Συνδυασμός λεβοντόπα που είναι η πρόδρομος μορφή ντοπαμίνης και στον εγκέφαλο μετατρέπεται σε ντοπαμίνη μαζί με καρβιντόπα έτσι ώστε να αποφύγουμε τον περιφερικό καταβολισμό της και την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών όπως ναυτίας και υπότασης. Είναι το φάρμακο εκλογής για το διαλείπον ΣΑΠ (RLS foundation 2008) και χρησιμοποιείται και στην δοκιμασία L-Dopa για την επιβεβαίωση της διάγνωσης του ΣΑΠ(Stiasny-Kolster, Kohnen et al. 2006).2. Οι αγωνιστές της ντοπαμίνης όπως η ροπινιρόλη και η πραμιπεξόλη που είναι τα μόνα εγκεκριμένα και με επίσημη ένδειξη φάρμακα από το FDA για την αντιμετώπιση του ΣΑΠ. Βελτιώνουν τα αισθητικά και κινητικά συμπτώματα, την ποιότητα του ύπνου και μειώνουν τις ΠΚΠ(Winkelman, Sethi et al. 2006; Hansen, Song et al. 2009). 3.Ήπια οπιοειδή αναλγητικά όπως η κωδεΐνη και η τραμανδόλη(Walters, Winkelmann et al. 2001). Η τραμανδόλη έχει ένα προβάδισμα γιατί έχει μικρή πιθανότητα εθισμού(Lauerma and Markkula 1999). Τα οπιοειδή μπορούν να χρησιμοποιηθούν όταν δεν απαντούν οι ασθενείς στους ντοπαμινεργικούς παράγοντες αλλά μπορεί να προκαλέσουν δυσκοιλιότητα, υπνηλία, άπνοια και εξάρτηση(Hening 2007). 4. Κατασταλτικά-Υπναγωγά όπως οι βενζοδιαζεπίνες. Μπορούν να χρησιμοποιηθούν για την αντιμετώπιση της αϋπνίας η και σε περιπτώσεις που δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν τα ντοπαμινεργικά φάρμακα. Προσοχή όμως χρειάζεται γιατί υπάρχει κίνδυνος εθισμού(Hening 2007).

Καθημερινό ΣΑΠ: 1.Οι εγκεκριμένοι από το FDA αγωνιστές ντοπαμίνης όπως η πραμιπεξόλη και η ροπινιρόλη. 2.Άλλοι αγωνιστές ντοπαμίνης. 3. Η γκαμπαπεντίνη. Είναι αντιεπιληπτικό που φαίνεται να έχει πολύ καλά αποτελέσματα στο ΣΑΠ(Garcia-Borreguero, Larrosa et al. 2002). Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του είναι διαταραχή των ηπατικών λειτουργιών, καταστολή του μυελού των οστών και αταξία. Οι ασθενείς που δεν απαντούν στα ντοπαμινεργικά φάρμακα μπορεί να βοηθηθούν από αυτό το φάρμακο(RLS foundation, 2008).4.Ήπια έως μέτρια οπιοειδή.

Ανθεκτικό ΣΑΠ: 1. Αλλαγή σε άλλο αγωνιστή ντοπαμίνης η αύξηση της δόσης.2. Αλλαγή σε γκαμπαπεντίνη 3. Προσθήκης της γκαμπαπεντίνης η ενός ισχυρού οπιοειδούς. 4. Κυκλική εναλλαγή των φαρμάκων η προσωρινή διακοπή τους.

Τέλος υπάρχει το φαινόμενο της ενίσχυσης κατά το οποίο ο ασθενής μπορεί να εμφανίσει επιδείνωση των συμπτωμάτων με την αύξηση της δόσης και βελτίωση με την μείωση η εμφάνιση των συμπτωμάτων νωρίτερα από ότι πριν την έναρξη της θεραπείας(RLS foundation, 2008). Από τα ντοπαμινεργικά φάρμακα η λεβοντόπα παρουσιάζει την μεγαλύτερη πιθανότητα να εμφανίσει το φαινόμενο αυτό και από τους μη ντοπαμινεργικούς παράγοντες η τραμανδόλη.

Δευτεροπαθές ΣΑΠ: όπως προαναφέρθηκε στο δευτεροπαθές ΣΑΠ υπάρχει θεραπεία όταν θεραπεύουμε το αίτιο της νόσου. Οι κυριότερες παθήσεις που σχετίζονται με αυξημένη επίπτωση του ΣΑΠ είναι:1.Η τελικού σταδίου χρόνια νεφρική ανεπάρκεια η οριστική θεραπεία της οποίας είναι η μεταμόσχευση νεφρού(Yasuda, Nishimura et al. 1986). Εάν δεν γίνεται μεταμόσχευση τότε πρέπει να γίνεται η φαρμακευτική αγωγή όπως και στο ιδιοπαθές ΣΑΠ με τροποποίηση της δόσης των περισσότερων φαρμάκων λόγω της νεφρικής ανεπάρκειας(RLS foundation, 2008). Η χορήγηση σιδήρου και ερυθροποιητίνης μπορεί να βοηθήσει(Benz, Pressman et al. 1999). Η άσκηση επίσης μπορεί να βοηθήσει στην βελτίωση στην βελτίωση των συμπτωμάτων όπως έδειξε μία μελέτη με έλληνες νεφροπαθείς (Sakkas, Hadjigeorgiou et al. 2008).2.Σε έλλειψη σιδήρου και χαμηλά επίπεδα φερριτίνης η χορήγηση σκευασμάτων σιδήρου από το στόμα βελτιώνει τα συμπτώματα(Ο'Keefe, Gavin 1994). Ο σίδηρος δίνεται συνήθως από το στόμα ενώ η ενδοφλέβια χορήγηση του γίνεται μόνο σε περιπτώσεις που θέλουμε άμεση αποκατάσταση και πάντα με μεγάλη προσοχή .3. Στην κύηση τα αίτια δεν είναι ξεκάθαρα αλλά σίγουρα ρόλο παίζει η σιδηροπενική αναιμία, η έλλειψη φυλλικού, οι ορμονικές αλλαγές και η αγγειακή συμφόρηση. Τα συμπτώματα μπορεί να βελτιωθούν με την χορήγηση σιδήρου (RLS foundation, 2008).Τα υπόλοιπα φάρμακα δεν γνωρίζουμε αν μπορούν να χορηγηθούν με ασφάλεια στην εγκυμοσύνη.

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΠΟΙΟΤΗΤΑΣ ΖΩΗΣ

Η σοβαρότητα του ΣΑΠ έχει αρνητικό αντίκτυπο στην απόδοση των ασθενών και επηρεάζει αρνητικά την ποιότητα ζωής τους((Cannavo, Condurso et al. 2011).Η ποιότητα ζωής η σχετιζόμενη με την υγεία είναι σαφώς επηρεασμένη στους ασθενείς με ΣΑΠ. Είναι τόσο χαμηλή όπως στην νόσο Parkinson και στο εγκεφαλικό. Το πιο σοβαρό αντίκτυπο έχει η σοβαρότητα του ΣΑΠ και τα καταθλιπτικά

συμπτώματα(Harpe, Reese et al. 2009) Οι καρκινοπαθείς ασθενείς που κάνουν χημειοθεραπεία και έχουν ΣΑΠ έχουν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης και ανησυχίας και χειρότερη ποιότητα ζωής όσον αφορά την φυσική τους κατάσταση(Ostacoli, Saini et al. 2010). Στους διαβητικούς το ΣΑΠ έχει επίπτωση στην ψυχική υγεία, αυξάνοντας τον κίνδυνο για ανησυχία και κατάθλιψη(Merlino, Valente et al. 2010). Το ΣΑΠ έχει σημαντική επιβάρυνση σωματικά και ψυχικά στην σχετιζόμενη με την υγεία ποιότητα ζωής των ατόμων((Kushida, Martin et al. 2007).

ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΣΤΟΥΣ ΔΕΙΚΤΕΣ ΥΓΕΙΑΣ

Το ΣΑΠ σχετίζεται με αυξημένη ηλικία, αύξηση του δείκτη μάζας σώματος, ελαττωμένο εισόδημα, κάπνισμα, έλλειψη άσκησης, μικρή κατανάλωση αλκοόλ και διαβήτη. Επειδή ενδέχεται να σχετίζεται με μειωμένη ευεξία και υγεία χρειάζεται πιο εύκολα να τίθεται η διάγνωση από τους γιατρούς και να γίνει και περαιτέρω έρευνα του συνδρόμου(Phillips, Young et al. 2000)

ΣΑΠ ΚΑΙ ΣΥΣΤΑΤΙΚΑ ΤΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ

Η αποκατάσταση του σιδήρου και του φυλλικού είναι σημαντικό να γίνεται στις εγκυμονούσες γιατί βελτιώνει τον ύπνο και την διάθεση τους στην διάρκεια της μέρας(Lee, Zaffke et al. 2001). Από μια ανασκόπηση των Trotti και συνεργατών(Trotti, Bhadriraju et al. 2012) βρέθηκε ότι χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να διαπιστωθεί ποιοι από τους ασθενείς με ΣΑΠ θα ωφεληθούν από τον σίδηρο και ποιος είναι ο καλύτερος τρόπος χορήγησης του σιδήρου από το στόμα η ενδοφλέβια. Προγενέστερη μελέτη είχε δείξει ότι οι ασθενείς με ΣΑΠ είχαν λιγότερα συμπτώματα όταν είχαν φερριτίνη πάνω από 50mcg/l(Sun, Chen et al. 1998). Μία τελευταία μελέτη των Allen και συνεργατών του 2013 έδειξε ότι όταν συνυπάρχει ΣΑΠ και σιδηροπενική αναιμία υπάρχει μεγαλύτερη διαταραχή ύπνου και μικρότερα διαστήματα ύπνου σε σύγκριση με την σιδηροπενική αναιμία μόνη της. Χρειάζεται περισσότερη μελέτη για το αν θα πρέπει να γίνεται επιθετική σιδηροθεραπεία για το ΣΑΠ, η να χορηγούνται φάρμακα μόνο για το ΣΑΠ η να γίνονται και τα δύο(Allen, Auerbach et al. 2013). Το φυλλικό εμπλέκεται επίσης στην παραγωγή της ντοπαμίνης στο ΚΝΣ. Αυξάνει την παραγωγή της τετραυδρομιοπιπερίνης που είναι συνένζυμο στην παραγωγή της υδροξυλάσης της τυροσίνης. Αυτή έχει κικκάδιο ρυθμό που διαμορφώνει την παραγωγή της ντοπαμίνης. Αυτό ίσως εξηγεί γιατί η χορήγηση του φυλλικού μπορεί να βελτιώσει την συμπτωματολογία του ΣΑΠ(Patrick 2007)

ΣΑΠ ΚΑΙ ΑΣΘΕΝΕΙΕΣ ΤΟΥ ΑΙΜΟΠΟΙΗΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

Αυξημένες περιοδικές κινήσεις των άκρων σε παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι συνηθισμένες και σχετίζονται με διακοπές στον ύπνο και συμπτώματα ΣΑΠ(Rogers, Marcus et al. 2011). Το ΣΑΠ είναι πολύ συχνό στους ηλικιωμένους και είναι πιο σοβαρό σε αυτούς που έχουν χαμηλά επίπεδα φερριτίνης (Curgunlu, Doventas et al. 2012). Η συχνότητα του ΣΑΠ στους ασθενείς με πολλαπλούν μυέλωμα είναι υψηλότερη από ότι αναμένεται στον γενικό πληθυσμό. Έχουν υψηλότερα επίπεδα κατάθλιψης, ανησυχίας και χαμηλότερη ποιότητα ζωής σχετιζόμενη με την

υγεία. Για αυτό η αναγνώριση του ΣΑΠ έχει μεγάλη σημασία να γίνει ούτως ώστε να βοηθηθούν αυτοί οι ασθενείς.(Esen, Ediz et al. 2012)

ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η μελέτη αυτή πραγματοποιήθηκε από 16/02/2012 έως 18/05/2012 στις μονάδες Μεσογειακής αναιμίας Τρικάλων, Καρδίτσας και Λάρισας.

Εγκρίσεις

Η μελέτη αυτή έλαβε έγκριση από την εσωτερική επιτροπή δεοντολογίας του τμήματος Επιστήμης Φυσικής Αγωγής και Αθλητισμού του πανεπιστημίου Θεσσαλίας και από την επιστημονική επιτροπή του Γενικού Νοσοκομείου Τρικάλων. Από τις μονάδες μεσογειακής αναιμίας Λάρισας και Καρδίτσας είχα την σύμφωνη γνώμη των υπεύθυνων των μονάδων.

Δείγμα της μελέτης

Η μελέτη διεξήχθη στις μονάδες μεσογειακής αναιμίας των νοσοκομείων Τρικάλων, Λάρισας και Καρδίτσας. Στην μελέτη συμμετείχαν 114 ασθενείς από τους οποίους 59 ήταν άνδρες και 54 γυναίκες. 42 ασθενείς ήταν από το Γ.Ν Τρικάλων, 40 από το Γ.Ν. Λάρισας και 32 από το Γ. Ν. Καρδίτσας.

Οι ασθενείς που συμμετείχαν στην μελέτη είχαν ενημερωθεί πλήρως και συναίνεσαν γραπτώς για να μπορέσουν να συμμετέχουν στην μελέτη.

Ιατρικό ιστορικό- Εργαστηριακός έλεγχος

Από όλους τους ασθενείς της μελέτης πάρθηκε ένα λεπτομερές ατομικό και οικογενειακό ιστορικό. Ακολούθησε και ένας πλήρης εργαστηριακός έλεγχος στα εργαστήρια των τριών νοσοκομείων Τρικάλων, Λάρισας και Καρδίτσας. Ο έλεγχος περιελάμβανε έλεγχο του αιματοκρίτη, της αιμοσφαιρίνης, των λευκών και αιμοπεταλίων, του σακχάρου, της νεφρικής και ηπατικής λειτουργίας, της θυρεοειδικής λειτουργίας, των ηλεκτρολυτών, της φερριτίνης και του λιπιδαιμικού προφίλ.

Ερωτηματολόγια

Όλα τα ερωτηματολόγια συμπληρώθηκαν με την μέθοδο της συνέντευξης.

1. Ερωτηματολόγιο για την διάγνωση του ΣΑΠ με τα τέσσερα αναθεωρημένα κριτήρια της διεθνούς ομάδας μελέτης του ΣΑΠ (Allen, Picchiatti et al. 2003). Για να υπήρχε θετική διάγνωση του ΣΑΠ θα έπρεπε να απαντηθούν θετικά και τα τέσσερα κριτήρια.

Στα άτομα που πληρούσαν τα κριτήρια θα γινόταν ολονύκτια μελέτη ύπνου στο χώρο του σπιτιού τους. Θα γινόταν προσδιορισμός των περιοδικών κινήσεων των άκρων στη διάρκεια της νύχτας και θα χρησιμοποιούνταν ο δείκτης των ΠΚΑ (Zucconi, Ferri et al. 2006).

2. Η βαρύτητα του συνδρόμου του ΣΑΠ θα αξιολογούταν με την κλίμακα σοβαρότητας του ΣΑΠ (Walters, LeBrocq et al. 2003).
3. Τα επίπεδα κόπωσης αξιολογήθηκαν με την κλίμακα σοβαρότητας της κούρασης FSS (fatigue severity scale)(Bonner, Wellard et al. 2008). Η

παρούσα κλίμακα έχει 9 ερωτήσεις και η βαθμολογία για κάθε ερώτηση είναι από 1-7. Όσο πιο ψηλή η βαθμολογία τόσο πιο πολύ κούραση (Krupp, LaRocca et al. 1989).

4. Τα επίπεδα κατάθλιψης μελετήθηκαν με την κλίμακα Zung(Zung, Richards et al. 1965). Η κλίμακα αυτή προσπαθεί να εκτιμήσει τα συμπτώματα της κατάθλιψης. Έχει είκοσι ερωτήσεις και οι απαντήσεις ήταν: σπάνια(1 βαθμός), κάποιες φορές(2 βαθμοί),αρκετές φορές(3 βαθμοί) και περισσότερες φορές(4 βαθμοί).Στις ερωτήσεις 2,5,6,11,12,14,16,17,18,20 έγινε αντιστροφή ώστε μεγάλο σκορ να δείχνει εντονότερη κατάθλιψη. Διαγνωστική της κατάθλιψης βαθμολογία είναι όταν έχουμε πάνω από πενήντα βαθμούς σκορ.
5. Τα επίπεδα ημερήσιας υπνηλίας εκτιμήθηκαν με την χρήση της κλίμακας Erworth(Johns 1991). Έχει οκτώ ερωτήσεις και οι απαντήσεις είναι: ποτέ(0 βαθμοί), μικρή πιθανότητα(1 βαθμός), πιθανόν να συμβεί(2 βαθμοί) και σχεδόν πάντα(3 βαθμοί).Η ανώτερη βαθμολογία είναι 24 βαθμοί. Από 0-9 είναι φυσιολογικό το αποτέλεσμα, 10-15 ήπια έως μέτρια υπνηλία και πάνω από 16 σοβαρή υπνική άπνοια η ναρκοληψία(Johns 1991).
6. Η ποιότητα του ύπνου εξετάστηκε με το εβδομαδιαίο ημερολόγιο ύπνου. Το ερωτηματολόγιο είναι μεταφρασμένο από την ιστοσελίδα της ιατρικής σχολής του πανεπιστημίου της Μασαχουσέτης. Οι απαντήσεις είναι: ποτέ(0 βαθμοί), 1-2 φορές την εβδομάδα(1 βαθμό), 3-5 φορές την εβδομάδα(2 βαθμοί) και 6-7 φορές την εβδομάδα(3 βαθμοί). Μόνο στην ερώτηση 6 έχουμε αντιστροφή της βαθμολογίας.
7. Τα επίπεδα ποιότητας ζωής υπολογίστηκαν με την κλίμακα SF36 (Kalantar-Zadeh, Korpple et al. 2001). Η κλίμακα αυτή έχει οκτώ μέρη: η φυσική δραστηριότητα, ο σωματικός πόνος και η σωματική ικανότητα εκτέλεσης των ρόλων αφορούν την σωματική κατάσταση, η ψυχική υγεία, η κοινωνική δραστηριότητα και η ψυχολογική ικανότητα εκτέλεσης ρόλων την ψυχική υγεία τα οποία μαζί με την ζωτικότητα και την γενική κατάσταση υγείας οδηγούν στο τελικό αποτέλεσμα.

Κριτήρια συμμετοχής στην μελέτη

Στην μελέτη μπορούσαν να συμμετέχουν όλοι οι ασθενείς που πάσχουν από α και β θαλασσαιμία καθώς και οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία. Οι ασθενείς αυτοί έπρεπε να είναι πάνω από 18 χρονών και κάτω από 70, μπορούσαν να ανήκουν και στα δύο φύλα και έπρεπε να έχουν σταθερή κλινική κατάσταση. Δεν έπρεπε να έχουν σακχαρώδη διαβήτη και διαγνωσμένο ΣΑΠ ή ΠΚΑ και η φερριτίνη τους θα έπρεπε να είναι πάνω από 60 ng/ml.

Κριτήρια αποκλεισμού από την μελέτη

Οι ασθενείς που βρίσκονταν σε καταβολικό στάδιο μέχρι και τρεις μήνες πριν την έναρξη της μελέτης αποκλείονταν από την μελέτη. Ασθενείς με κάποια νευροπάθεια και με διαγνωσμένες διαταραχές ύπνου επίσης αποκλείονταν. Τέλος αποκλείονταν και οι ασθενείς που έπαιρναν θεραπεία για ΣΑΠ με ντοπαμινεργικούς αγωνιστές ή με κάποιο άλλο φάρμακο πριν από την έναρξη η και κατά την διάρκεια της μελέτης.

Εγκαταστάσεις

Για την διεξαγωγή της μελέτης χρησιμοποιήθηκαν οι μονάδες μεσογειακής αναιμίας των νοσοκομείων Τρικάλων, Λάρισας και Καρδίτσας.

Στατιστική Ανάλυση

Για την επεξεργασία των δεδομένων χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS PASW Statistics 18 και ακολουθήθηκε η διαδικασία που προβλέπεται από την προτεινόμενη βιβλιογραφία. Η κανονικότητα του δείγματος μας ελέγχτηκε μέσω του Kolmogorov-Smirnov test και βρέθηκε μεγαλύτερη του 0,05 και άρα το δείγμα μας είχε κανονική κατανομή. Στην παρούσα μελέτη χρησιμοποιήθηκαν παραμετρικά τεστ. Για να υπολογίσουμε αν υπάρχει στατιστική διαφορά στις μετρήσεις μεταξύ ανδρών και γυναικών, καθώς και μεταξύ ασθενών με β-μεσογειακή αναιμία και δρεπανοκυτταρική, χρησιμοποιήθηκε independent t test, ενώ οι συσχετίσεις μεταξύ των παραμέτρων έγινε με τον συντελεστή Pearson. Για όλα τα παραπάνω ορίστηκε η τιμή του $P < 0,05$, ως σημείο στατιστικής σημαντικότητας.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα από τα σωματομετρικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία παρουσιάζονται στον πίνακα 2.

Πίνακας 2. Σωματομετρικά και βιολογικά χαρακτηριστικά των ασθενών με μεσογειακή και δρεπανοκυτταρική αναιμία

ΜΕΤΑΒΛΗΤΕΣ	ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΣΘΕΝΩΝ
N	114
Ανδρες/Γυναίκες	59/55
Ηλικία (έτη)	39.6±11.4
Βάρος (Kg)	64.4±11.8
Ύψος (m)	1.67±0.08
BMI	22.9±3.4
Αιμοσφαιρίνη(Hb) (11.8-17.8 g/dl)	9.8±1.1
Αιματοκρίτης(HCT) (37.7-47.9 %)	29.9±3.03
Σάκχαρο (75-115 mg/dl)	95.4±23.4
Κρεατινίνη (0.4-1.1 mg/dl)	0.7±0.2
Οξαλοξεϊκή τρανσαμινάση(SGOT) (5-33 IU/l)	34.1±20.7
Πυροσταφυλική τρανσαμινάση(SGPT) (10-37 IU/l)	32.4±29.8
Λευκώματα (6.4-8.3 g/dl)	7.4±0.5
Ολική χοληστερόλη (<200 mg/dl)	125.5±31.7
Τριγλυκερίδια (≤150 mg/dl)	124±68.1
Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη(HDL) (> 45 mg/dl)	34.7±11.2
Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη(LDL) (< 155 mg/dl)	63.5±26.3
C αντιδρώσα πρωτεΐνη(CRP) (< 0.7 mg/dl)	0.5±0.3
Φερριτίνη (10-159 ng/dl)	1836.7±2251

Από τα αποτελέσματα φαίνεται ότι οι ασθενείς της μελέτης είχαν χαμηλό αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνη, χαμηλή τιμή HDL και αυξημένη τιμή φερριτίνης σε σχέση με τις φυσιολογικές τιμές. Οι χαμηλές τιμές αιματοκρίτη και αιμοσφαιρίνης είναι αναμενόμενες λόγω της χρόνιας αιμόλυσης που συμβαίνει και στις δύο νόσους.

Η υψηλή τιμή φερριτίνης είναι επίσης αναμενόμενη λόγω της αυξημένης απορρόφησης σιδήρου από το γαστρεντερικό που παρατηρείται στην θαλασσαιμία αλλά και λόγω της υπερφόρτωσης του οργανισμού των ασθενών με σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων.

Στον πίνακα 3 συγκρίνονται οι αιματολογικοί δείκτες των ασθενών με μεσογειακή αναιμία και των ασθενών με δρεπανοκυτταρική αναιμία.

Πίνακας 3. Σύγκριση αιματολογικών δεικτών μεταξύ β-μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Στις παρενθέσεις παρουσιάζονται οι φυσιολογικές τιμές των δεικτών.

Παράμετροι	Β-μεσογειακή αναιμία	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	P value
N	99 (52M/47F)	15 (7M/8F)	N/A
Λευκά (4000-10.800)	11049.3±6702.9	7958±2845.6	0.003
Πολυμορφοπύρρηνα (40-75%)	52.6±12.2	55.9±13.3	0.377
Μονοκύτταρα (2-10%)	6.35±2.9	7.4±2.7	0.160
Λεμφοκύτταρα (20-45%)	37.6±11.6	34±12.7	0.307
Εωσινόφιλα (1-6%)	2±1.4	1.47±0.8	0.025
Βασεόφιλα (0,3-1%)	1.1±0.5	1.1±0.3	0.645
Ερυθρά (4.04-5.48M/UI)	3794.4±507.2	3739.3±534.5	0.712
Αιμοσφαιρίνη (HGB) (11.8-17.8 g/dl)	9.7±1.1	10±1.2	0.414
Αιματοκρίτης (HCT) (37.7-47.9%)	29.8±3.1	30±2.6	0.867
Μέσος όγκος ερυθρών (MCV) (79-97 fL)	78.9±6.4	84.6±16.2	0.200
Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) (26.6-33.5pg)	26.3±2.1		N/A
Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης (MCHC) (31.4-38.5 g/dL)	32.7±1.5	33.4±1.3	0.066
Εύρος κατανομής ερυθρών (RDW-CV) (11-14.5%)	19±4.4	17.9±2.4	0.250
Εύρος κατανομής SD (RDW-SD) (38-43fL)	52.8±9.5	54.3±8.7	0.629
Δικτυοερυθροκύτταρα (0.2-2%)		7.3±4.4	N/A
Αιμοπετάλια (150-350K/UI)	374535.3±209697.9	302066.6±138870.6	0.094

Από τα αποτελέσματα φαίνεται στατιστικά σημαντική διαφορά στην τιμή των λευκών και των εωσινόφιλων ανάμεσα στις δύο ομάδες των ασθενών. Η αυξημένη τιμή των λευκών στην θαλασσαιμία πιθανότατα οφείλεται στην παρουσία των ερυθροβλαστών στο περιφερικό αίμα των ασθενών αυτών.

Πίνακας 4. Σύγκριση βιοχημικών δεικτών μεταξύ β-μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Στις παρενθέσεις παρουσιάζονται οι φυσιολογικές τιμές των δεικτών.

Παράμετροι	Β-μεσογειακή αναιμία	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	P-value
Σάκχαρο (75-115mg/dl)	96.9±24.5	85.4±8.4	0.001
Ουρία (10-50mg/dl)	35.3±10.5	31.6±20.6	0.502
Κρεατινίνη (0.4-1.1mg/dl)	0.7±0.2	0.8±0.3	0.365
Ουρικό (3.6-8.2mg/dl)	5.1±1.5	5.5±1.3	0.335
Κάλιο (3.5-5.1mmol/l)	4.5±0.4	4.7±0.3	0.074
Νάτριο (136-145mmol/l)	140.4±2.1	141.1±2.1	0.265
Ασβέστιο (8.1-10.4mg/dl)	9.3±0.6	9.6±0.5	0.121
Φωσφόρος (2.6-4.5mg/dl)	3.9±0.7	3.5±0.5	0.008
Μαγνήσιο (1.9-2.5mg/dl)	1.9±0.2	2.1±0.2	0.067
Σίδηρος (41-150mg/dl)	202.5±61	121.7±56.9	0.001
Χολερυθρίνη ολική (0.3-1.2mg/dl)	1.8±1.1	1.9±1.4	0.816
Χολερυθρίνη άμεσος (0-0.3mg/dl)	0.5±0.2	0.4±0.1	0.792
Χολερυθρίνη έμμεσος (<0.7mg/dl)	1.3±0.9	1.4±1.3	0.741
Οξολοξική τρανσαμινάση(SGOT) (5-40IU/l)	33.3±21.2	39.6±16.8	0.207
Πυροσταφυλική τρανσαμινάση(SGPT) (10-37IU/l)	32.5±31	31.7±20.6	0.891
Αλκαλική φωσφατάση (25-125U/l)	83.2±38.7	72.3±27.2	0.188
Γ-γλουταμτρανσφεράση(γGT)(9-40U/l)	28.2±30	32.9±26.4	0.533
Γαλακτική αφυδρογονάση(LDH) (135-225UI/l)	231.4±116.6	419.2±225.8	0.006
Πρωτεΐνες (6.4-8.3g/dl)	7.3±0.5	7.4±0.6	0.869
Λευκοματίνες (3.4-4.8g/dl)	4.5±0.4	4.5±0.4	0.991
Σφαιρίνες (2.5-4.5)	2.9±0.6	3±0.3	0.485
Χοληστερόλη ολική (<200mg/dl)	123.9±31.3	136.2±33.4	0.201
Τριγλυκερίδια (<150mg/dl)	125.3±70.7	115.2±48.5	0.492
HDL (>45mg/dl)	33.3±11.1	43.6±8.1	0.002
LDL (<155mg/dl)	61.1±25.7	78.8±26.2	0.057
CRP (<0.7mg/dl)	0.5±0.3	0.7±0.4	0.413

Στατιστικά σημαντική διαφορά στο πίνακα 4 ανάμεσα στην μεσογειακή αναιμία και την δρεπανοκυτταρική αναιμία όσον αφορά τους βιοχημικούς δείκτες υπάρχει στο σάκχαρο, στον φωσφόρο και τον σίδηρο με υψηλότερες τιμές στην μεσογειακή λόγω της υπερφόρτωσης του παγκρέατος, του θυρεοειδούς και των παραθυρεοειδών αδένων με σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων. Αντίθετα έχουμε υψηλότερες τιμές στην δρεπανοκυτταρική αναιμία των LDH και της HDL. Η υψηλή LDH παρατηρείται λόγω των συχνών επώδυνων αιμολυτικών κρίσεων που κάνουν αυτοί οι ασθενείς.

Πίνακας 5. Σύγκριση ορμονολογικών δεικτών μεταξύ β-μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Στις παρενθέσεις παρουσιάζονται οι φυσιολογικές τιμές των δεικτών.

Παράμετροι	Β-μεσογειακή αναιμία	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	P-value
Τριωδοθυρονίνη(T3) (60-190 ng/dl)	29.7±53.3	45.2±65.7	0.397
Θυρεοειδοτρόπος(Tsh) (0.4-4μIU/ml)	2.5±1.5	2±0.99	0.072
Ελεύθερη θυροξίνη(Ft4) (0.89-1.76ng/dl)	0.9±0.1	1.1±0.1	0.041
Αντιθυρεοειδική υπεροξειδάση(anti-Tpo) (5-35IU/ML)	22.5±3.5		
Αντιθυρεοσφαιρίνη(anti-Tg) (<20IU/ml)	26.9±25.6	34.3±20	0.602
Ελεύθερη τριωδοθυρονίνη(Ft3) (1.8-4.2pg/ml)	2.8±1	2.8±0.7	0.989
Θυροξίνη(T4) (4.5-12.5μg/dl)	6.6±2.3	8.3±1.4	0.008

Στον πίνακα 5 έχουμε αύξηση της Ft4 και της T4 στην δρεπανοκυτταρική αναιμία η οποία βρίσκεται όμως εντός των φυσιολογικών ορίων.

Πίνακας 6. Σύγκριση B12, φυλλικού, φερριτίνης και HbA1c μεταξύ β-μεσογειακής αναιμίας και δρεπανοκυτταρικής. Στις παρενθέσεις παρουσιάζονται οι φυσιολογικές τιμές των δεικτών.

Παράμετροι	Β-μεσογειακή αναιμία	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	P-value
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη(HbA1c) (4-6%)	6.3±1.1		
Φερριτίνη (28-397ng/dl)	2026.6±2350.4	583.2±562.7	0.000
Φυλλικό (3-17ng/dl)	9.6±14.7	23±19.2	0.060
Βιταμίνη B12 (193-982pg/ml)	380.6±181.7	347±203.8	0.615

Στον πίνακα 6 συγκρίνουμε τις τιμές B12, φυλλικού, φερριτίνης και HbA1c ανάμεσα στην μεσογειακή και την δρεπανοκυτταρική αναιμία. Παρατηρούμε ότι δεν έχουμε μετρήσεις στην δρεπανοκυτταρική αναιμία για την HbA1c. Αυτό συμβαίνει γιατί οι διάφορες εκδοχές της Hb μπορεί να ανακατευτούν με την δοκιμασία για την HbA1c και να δώσουν ψεύτικα αποτελέσματα (Sofronescu, Williams et al. 2011)

Πίνακας 7. Σύγκριση ερωτηματολογίων μεταξύ β-μεσογειακής και δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.

Παράμετροι	Β-μεσογειακή αναιμία	Δρεπανοκυτταρική αναιμία	P-value
ΣΑΠ	0±0	0±0	
Zung	35.5±8.3	35.2±7	0.875
Υπνος	6.5±2.9	6.8±4.6	0.858
Epworth	6.6±3.5	4.5±3.9	<u>0.067</u>
Fatigue	3.1±1.6	4.2±1.9	<u>0.058</u>
Physical function	87.8±20.9	80.3±25	0.284
Role-physical	84.8±32.8	65±45.1	0.120
Body pain	80.1±27.8	81.6±29.5	0.859
General health	60.9±24.7	50.7±19.1	0.078
Vitality	75.5±18.9	69.6±21.9	0.343
Social functioning	88±24.8	82.5±29.8	0.505
Role emotional	85.5±32	66.6±43.6	0.127
Mental health	72.8±18.8	71.7±17.8	0.832
Physical health	77.8±18.7	69.4±19.1	0.130
Mental health	76.5±17.5	68.2±17.4	0.103
Total SF 36 Score	79.4±18	71±18.4	0.115

Στον πίνακα 7 οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία τείνουν να έχουν υψηλότερες τιμές στην κλίμακα Epworth ενώ η δρεπανοκυτταρική αναιμία στην κλίμακα Fatigue.

Πίνακας 8. Σύγκριση αιματολογικών δεικτών μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στις παρενθέσεις παρουσιάζονται οι φυσιολογικές τιμές των δεικτών.

Παράμετροι	Ανδρες	Γυναίκες	P value
Λευκά (4000-10.800)	10522.8±5582.3	10771±7241.6	0.839
Πολυμορφοπύρηνα (40-75%)	50.86±12.8	55.4±11.5	0.048
Μονοκύτταρα (2-10%)	6.7±2.7	6.2±3	0.292
Λεμφοκύτταρα (20-45%)	38.9±12.4	35.3±10.7	0.106
Εωσινόφιλα (1-6%)	2.14±1.5	1.8±1.2	0.286
Βασεόφιλα (0,3-1%)	1.1±0.4	1.1±0.5	0.894
Ερυθρά (4.04-5.48M/UI)	3807±582.1	3765.2±420.4	0.659
Αιμοσφαιρίνη (HGB) (11.8-17.8 g/dl)	9.7±1.1	9.8±1.1	0.769
Αιματοκρίτης (HCT) (37.7-47.9%)	29.8±3.1	29.9±2.8	0.828
Μέσος όγκος ερυθρών (MCV) (79-97 fL)	79.6±9.5	79.6±7.4	0.985
Μέση περιεκτικότητα αιμοσφαιρίνης (MCH) (26.6-33.5pg)	25.2±2.5	27.1±1.5	0.185
Μέση πυκνότητα αιμοσφαιρίνης (MCHC) (31.4-38.5 g/dL)	32.7±1.5	32.8±1.5	0.717
Εύρος κατανομής ερυθρών (RDW-CV) (11-14.5%)	20±4.6	17.7±3.4	0.018
Εύρος κατανομής SD (RDW-SD) (38-43Fl)	55.7±10.3	50.1±7.3	0.009
Δικτυοερυθροκύτταρα (0.2-2%)	10.5±3.2	4.2±2.9	0.181
Αιμοπετάλια (150-350K/UI)	350186.44±208998.3	380890.9±196614.1	0.421

Στον πίνακα 8 έχουμε στατιστικά σημαντική διαφορά στους δείκτες RDW CV, RDW SD οι οποίοι είναι δείκτες που αναφέρονται σε ανωμαλίες μεγέθους των ερυθρών και σχετίζονται με ανισοκυττάρωση και στον αριθμό των πολυμορφοπύρηνων.

Πίνακας 9. Σύγκριση βιοχημικών δεικτών μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στις παρενθέσεις παρουσιάζονται οι φυσιολογικές τιμές των δεικτών.

Παράμετροι	Άνδρες	Γυναίκες	P-value
Σάκχαρο (75-115mg/dl)	99±28.7	91.5±15.2	0.085
Ουρία (10-50mg/dl)	37.3±11.7	32.2±12.4	0.025
Κρεατινίνη (0.4-1.1mg/dl)	0.8±0.2	0.7±0.2	0.054
Ουρικό (3.6-8.2mg/dl)	5.8±1.4	4.5±1.5	0
Κάλιο (3.5-5.1mmol/l)	4.5±0.4	4.5±0.3	0.719
Νάτριο (136-145mmol/l)	140.4±2.1	140.6±2.1	0.531
Ασβέστιο (8.1-10.4mg/dl)	9.3±0.5	9.4±0.6	0.449
Φωσφόρος (2.6-4.5mg/dl)	3.9±0.8	3.8±0.6	0.900
Μαγνήσιο (1.9-2.5mg/dl)	2±0.2	2±0.2	0.852
Σίδηρος (41-150mg/dl)	195.4±62	186.9±71.2	0.572
Χολερυθρίνη ολική (0.3-1.2mg/dl)	2.1±1.2	1.5±0.9	0.006
Χολερυθρίνη άμεσος (0-0.3mg/dl)	0.5±0.2	0.4±0.2	0.019
Χολερυθρίνη έμμεσος (<0.7mg/dl)	1.5±1.1	1.1±0.8	0.015
Οξολοξική τρανσαμινάση(SGOT) (5-40IU/l)	37.2±22.7	30.9±18.1	0.102
Πυροσταφυλική τρανσαμινάση(SGPT) (10-37IU/l)	33.2±24.9	31.6±34.5	0.781
Αλκαλική φωσφατάση (25-125U/l)	85.8±42.7	77.4±30.6	0.231
Γ- γλουταμτρανσφεράση(γGT) (9-40U/l)	37.5±37.2	19.4±12.9	0.001
Γαλακτική αφυδρογονάση(LDH)(135-225UI/l)	268.7±141.5	243.8±157.4	0.381
Πρωτεΐνες (6.4-8.3g/dl)	7.4±0.6	7.4±0.5	0.980
Λευκοματίνες (3.4-4.8g/dl)	4.5±0.4	4.4±0.4	0.696
Σφαιρίνες (2.5-4.5g/dl)	2.9±0.6	2.9±0.6	0.700
Χοληστερόλη ολική (<200mg/dl)	113.3±28.3	138.6±30.1	0.000
Τριγλυκερίδια (<150mg/dl)	126.2±69.6	121.6±67.1	0.723
Υψηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη(HDL) (>45mg/dl)	31.4±11	38.8±10.3	0.003
Χαμηλής πυκνότητας λιποπρωτεΐνη(LDL) (<155mg/dl)	56.1±20.1	72.4±30.3	0.007
C-αντιδρώσα πρωτεΐνη(CRP) (<0.7mg/dl)	0.5±0.4	0.5±0.2	0.736

Στον πίνακα 9 βρέθηκαν διαφορές όσον αφορά τις τιμές ουρίας, χολερυθρίνης, γGT και HDL και της LDL.

Πίνακας 10. Σύγκριση ορμονολογικών δεικτών μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στις παρενθέσεις παρουσιάζονται οι φυσιολογικές τιμές των δεικτών.

Παράμετροι	Άνδρες	Γυναίκες	P-value
Τριωδοθυρονίνη(T3) (60-90ng/dl)	33.2±53.7	30.3±56.9	0.785
Θυρεοειδοτρόπος(Tsh)(0.4-4μIU/ml)	2.4±1.3	2.5±1.6	0.693
Ελεύθερη θυροξίνη(Ft4) (0.89-1.76ng/dl)	1.01±0.2	0.9±0.1	0.264
Αντιθυρεοειδική υπεροξειδάση(anti-Tpo) (5-35IU/ml)	25	20	
Αντιθυρεοσφαιρίνη(anti-Tg) (<20IU/ml)			
Ελεύθερη τριωδοθυρονίνη(Ft3) (1.8-4.2 pg/ml)	2.8±0.8	2.8±1.2	0.948
T4 (4.5-12.5μg/dl)	6.5±1.7	7.1±2.6	0.204

Στον πίνακα 10 δεν είχαμε στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες στην σύγκριση των ορμονολογικών δεικτών.

Πίνακας 11. Σύγκριση B12, φυλλικού, φερριτίνης και HbA1c μεταξύ ανδρών και γυναικών. Στις παρενθέσεις παρουσιάζονται οι φυσιολογικές τιμές των δεικτών.

Παράμετροι	Άνδρες	Γυναίκες	P-value
Γλυκοζυλιωμένη αιμοσφαιρίνη(HbA1c) (4-6%)	6.1±1,4	6.5±0.2	0.277
Φερριτίνη (28-397ng/dl)	1785.8±2400.2	1891.2±2101.7	0.803
Φυλλικό (3-17ng/dl)	11.5±17.8	11.2±13.5	0.931
Βιταμίνη B12 (193-982pg/ml)	362.6±173	390.6±196.7	0.506

Στον πίνακα 11 υπάρχει μια σημαντική αύξηση της φερριτίνης όπως είναι αναμενόμενο λόγω των υποκείμενων νόσων χωρίς όμως να σημειώνεται στατιστική διαφορά όσον αφορά τις τιμές της φερριτίνης, του φυλλικού, της B12 και της HbA1c ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες.

Πίνακας 12. Σύγκριση ερωτηματολογίων και ποιότητας ζωής μεταξύ ανδρών και γυναικών.

Παράμετροι	Άνδρες	Γυναίκες	P-value
ΣΑΠ	0	0	
Zung	35±7.7	36±8.6	0.523
Ύπνος	6.3±3.4	6.8±3	0.427
Epworth	6.7±3.7	5.9±3.4	0.250
Fatigue	3.5±1.8	3±1.6	0.130
Physical function	85.3±24.7	88.5±17.3	0.429
Role-physical	85.1±31.8	79±38.4	0.362
Body pain	85±24.2	75.3±30.8	<u>0.067</u>
General health	57.6±23.6	61.7±24.9	0.365
Vitality	74.1±21	75.3±17.4	0.738
Social functioning	86.2±27.4	88.4±23.4	0.648
Role emotional	81.3±35.7	84.8±32.5	0.586
Mental health	73±18.9	72.2±18.4	0.805
Physical health	77.4±18.9	75.9±18.9	0.679
Mental health	74.4±19.1	76.5±16.1	0.540
Total SF 36 Score	78.4±19.3	78.1±17	0.926

Στον πίνακα 12 δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική διαφορά ανάμεσα στους άνδρες και τις γυναίκες στα ερωτηματολόγια και στην ποιότητα ζωής.

Συσχετίσεις

Πίνακας 13		Ηλικία	ΔΜΣ	Αιμοσφαιρίνη	Αιματοκρίτης	Σίδηρος	Φερριτίνη	Κατάθλιψη	Ύπνος	Ημερήσια υπνηλία	Κούραση	Σωματική υγεία	Ψυχική υγεία	Συνολικό SF36 Score
Ηλικία	Pearson Correlation	1	,075	-,231	-,066	-,145	-,228	,518	,479	,119	,446	-,554	-,481	-,530
	Sig. (2-tailed)		,428	,013	,488	,195	,015	,000	,000	,209	,000	,000	,000	,000
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114
ΔΜΣ	Pearson Correlation	,075	1	-,023	-,029	,094	-,018	-,035	,059	,311	,142	-,116	-,057	-,096
	Sig. (2-tailed)	,428		,807	,762	,402	,850	,708	,530	,001	,133	,219	,544	,311
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114
Αιμοσφαιρίνη	Pearson Correlation	-,231	-,023	1	,919	,072	,075	-,131	-,185	,030	-,188	,207	,178	,216
	Sig. (2-tailed)	,013	,807		,000	,523	,429	,165	,049	,753	,045	,027	,058	,021
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114
Αιματοκρίτης	Pearson Correlation	-,066	-,029	,919	1	,057	,077	-,054	-,085	,026	-,140	,123	,104	,133
	Sig. (2-tailed)	,488	,762	,000		,612	,418	,570	,366	,781	,137	,193	,270	,160
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114
Σίδηρος	Pearson Correlation	-,145	,094	,072	,057	1	,117	-,094	-,170	,008	-,130	,159	,174	,185
	Sig. (2-tailed)	,195	,402	,523	,612		,298	,403	,130	,941	,248	,155	,119	,098
	N	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81	81
Φερριτίνη	Pearson Correlation	-,228	-,018	,075	,077	,117	1	,022	,006	-,086	-,180	,132	,014	,073
	Sig. (2-tailed)	,015	,850	,429	,418	,298		,812	,948	,362	,055	,162	,881	,438
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114
Κατάθλιψη	Pearson Correlation	,518	-,035	-,131	-,054	-,094	,022	1	,494	,103	,463	-,610	-,657	-,646
	Sig. (2-tailed)	,000	,708	,165	,570	,403	,812		,000	,276	,000	,000	,000	,000
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114
Ύπνος	Pearson Correlation	,479	,059	-,185	-,085	-,170	,006	,494	1	,249	,304	-,453	-,487	-,509
	Sig. (2-tailed)	,000	,530	,049	,366	,130	,948	,000		,007	,001	,000	,000	,000
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114
Ημερήσια υπνηλία	Pearson Correlation	,119	,311	,030	,026	,008	-,086	,103	,249	1	,112	-,113	-,123	-,140
	Sig. (2-tailed)	,209	,001	,753	,781	,941	,362	,276	,007		,234	,232	,194	,137
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114

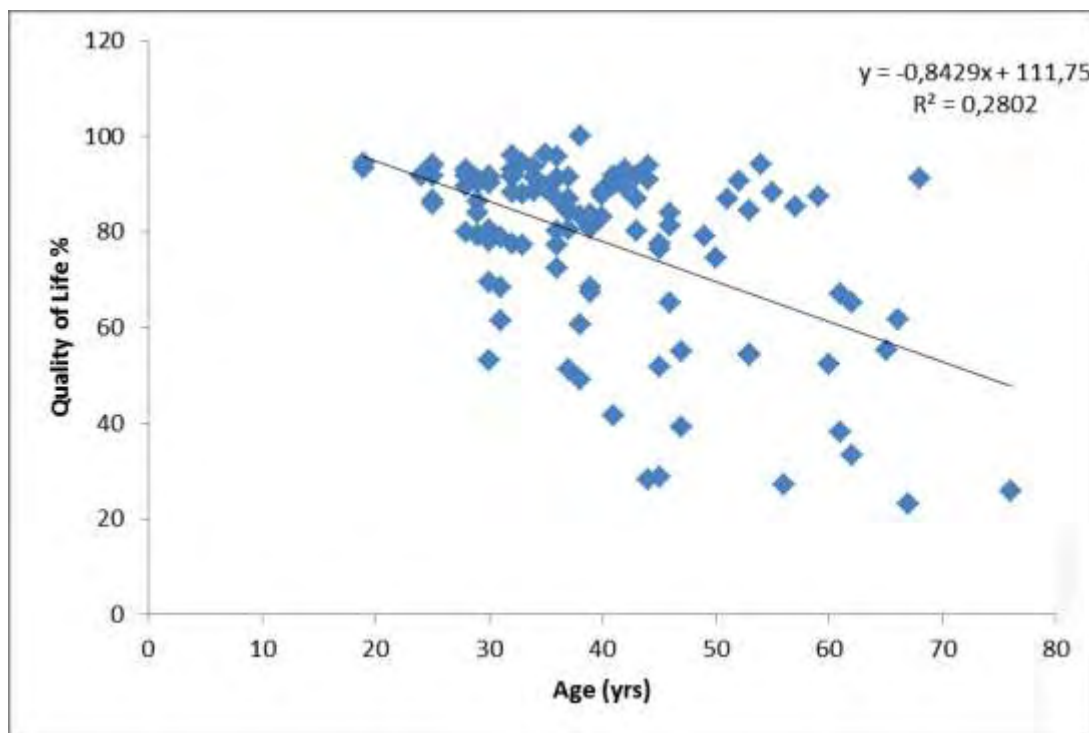
		Ηλικία	ΔΜΣ	Αιμοσφαιρίνη	Αιματοκρίτης	Σίδηρος	Φερριτίνη	Κατάθλιψη	Ύπνος	Ημερήσια υπνηλία	Κούραση	Σωματική υγεία	Ψυχική υγεία	Συνολικό SF36 Score
Κούραση	Pearson Correlation	,446**	,142	-,188*	-,140	-,130	-,180	,463**	,304**	,112	1	-,749**	-,642**	-,707**
	Sig. (2-tailed)	,000	,133	,045	,137	,248	,055	,000	,001	,234		,000	,000	,000
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114
Σωματική υγεία	Pearson Correlation	-,554**	-,116	,207*	,123	,159	,132	-,610**	-,453**	-,113	-,749**	1	,824**	,950**
	Sig. (2-tailed)	,000	,219	,027	,193	,155	,162	,000	,000	,232	,000		,000	,000
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114
Ψυχική υγεία	Pearson Correlation	-,481**	-,057	,178	,104	,174	,014	-,657**	-,487**	-,123	-,642**	,824**	1	,942**
	Sig. (2-tailed)	,000	,544	,058	,270	,119	,881	,000	,000	,194	,000	,000		,000
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114
Συνολικό SF36 Score	Pearson Correlation	-,530**	-,096	,216*	,133	,185	,073	-,646**	-,509**	-,140	-,707**	,950**	,942**	1
	Sig. (2-tailed)	,000	,311	,021	,160	,098	,438	,000	,000	,137	,000	,000	,000	
	N	114	114	114	114	81	114	114	114	114	114	114	114	114

*. Correlation is significant at the 0.05 level (2-tailed).

** . Correlation is significant at the 0.01 level (2-tailed).

Στον πίνακα 13 η ηλικία έχει στατιστικά σημαντική διαφορά με την κατάθλιψη, τον ύπνο, την κούραση, την σωματική υγεία, την ψυχική υγεία και την ποιότητα ζωής. Ο δείκτης μάζας σώματος με την ημερήσια υπνηλία. Η αιμοσφαιρίνη έχει στατιστικά σημαντική διαφορά με την ηλικία, τον αιματοκρίτη, τον ύπνο, την κούραση, την σωματική υγεία και την ποιότητα ζωής. Ο αιματοκρίτης έχει στατιστικά σημαντική διαφορά με την αιμοσφαιρίνη. Η φερριτίνη με την ηλικία. Η κατάθλιψη έχει στατιστικά σημαντική διαφορά με την ηλικία, τον ύπνο, την κούραση, την σωματική και ψυχική υγεία και την ποιότητα ζωής. Ο ύπνος έχει στατιστικά σημαντική διαφορά με την ηλικία, την αιμοσφαιρίνη, την κατάθλιψη, την κούραση, την ημερήσια υπνηλία, την σωματική και ψυχική υγεία και την ποιότητα ζωής. Η ημερήσια υπνηλία έχει με τον ΔΜΣ και τον ύπνο. Η κούραση με την ηλικία, την αιμοσφαιρίνη, την κατάθλιψη, τον ύπνο, την σωματική και ψυχική υγεία και την ποιότητα ζωής. Η σωματική υγεία με την ηλικία, την αιμοσφαιρίνη, την κατάθλιψη, τον ύπνο, την κούραση, την ψυχική υγεία και την ποιότητα ζωής. Η ψυχική υγεία με την ηλικία, την κατάθλιψη, τον ύπνο, την κούραση, την σωματική υγεία και την ποιότητα ζωής. Τέλος η ποιότητα ζωής έχει στατιστικά σημαντική διαφορά με την ηλικία, την αιμοσφαιρίνη, την κατάθλιψη, τον ύπνο, την κούραση, την σωματική και ψυχική υγεία.

Γράφημα 1: Συσχέτιση ηλικίας και ποιότητας ζωής.



Στο γράφημα 1 φαίνεται η αρνητική συσχέτιση της ποιότητας ζωής των πασχόντων με την πάροδο της ηλικίας.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα μελέτη ερευνήσαμε τον επιπολασμό του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία και την επίδραση του στους δείκτες ποιότητας ζωής και υγείας. Με την ολοκλήρωση της μελέτης διαπιστώθηκε ότι ο επιπολασμός του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία ήταν μηδενικός. Υποθέτουμε ότι τα αυξημένα επίπεδα σιδήρου και φερριτίνης στον ορό των ασθενών επηρεάζουν θετικά τα επίπεδα σιδήρου στον εγκέφαλο ελαχιστοποιώντας την πιθανότητα εμφάνισης του συνδρόμου στους ασθενείς αυτούς.

Η β θαλασσαιμία είναι μια συχνή κληρονομική αιματολογική διαταραχή παγκοσμίως και με αυξημένη συχνότητα στις χώρες της Μεσογείου ενώ στον Ελλαδικό χώρο μαζί με την δρεπανοκυτταρική αγγίζει το ποσοστό του 0,04% . Σε αντιδιαστολή το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι μια νευρολογική διαταραχή της οποίας ο επιπολασμός στην Ελλάδα έχει υπολογισθεί στο 3,9% (Hadjigeorgiou, Stefanidis et al. 2007). Συνεπώς, με βάση τα παραπάνω δημογραφικά στοιχεία, η παρούσα μελέτη θα έπρεπε να έχει αξιολογήσει ένα δείγμα δέκα χιλιάδων ασθενών με θαλασσαιμία για να μπορέσει να βρει θετικούς τέσσερις ασθενείς. Ωστόσο, οι ασθενείς αυτοί δεν θα αποτελούσαν τεκμήριο για την παρουσία ΣΑΠ στους ασθενείς αυτούς μιας και το ποσοστό αυτό θα ήταν αποτέλεσμα του επιπολασμού του ΣΑΠ στον γενικό πληθυσμό.

Γνωρίζουμε ότι το ΣΑΠ είναι αποτέλεσμα της δυσλειτουργίας του Ντοπαμινεργικού συστήματος (Nagandla and De 2013). Υπάρχει η υπόθεση για υπολειπόμενα ντοπαμινεργική νευρομεταφορά καθώς υπάρχει αύξηση των επιπέδων των υποδοχέων λόγω της ανακατανομής τους εξαιτίας των χαμηλών επιπέδων της ενδογενούς ντοπαμίνης (Cervenka, Palhagen et al. 2006). Ο σίδηρος χρειάζεται στον μεταβολισμό των φυσιολογικών νευρώνων. Είναι απαραίτητο συνένζυμο για την υδροξυλάση της τυροσίνης που συμμετέχει στην σύνθεση της ντοπαμίνης. Πιθανότατα διαταραχή στην ομοιοστασία του σιδήρου παίζει ρόλο στην ανάπτυξη του ΣΑΠ (Winkelman 2006). Στα ζώα έχει φανεί από μελέτες ότι η σιδηροπενική αναιμία σχετίζεται με υπολειτουργία των D2 υποδοχέων της ντοπαμίνης και μπορεί να διορθωθεί με την σιδηροθεραπεία. Ακόμη και όταν έχουμε ιδιοπαθές ΣΑΠ χωρίς σιδηροπενική αναιμία υπάρχουν αποδείξεις ότι η ικανότητα του εγκεφάλου να μεταφέρει η να αποθηκεύει τοπικά σίδηρο είναι πιθανότατα διαταραγμένη ((O'Keeffe 2005).

Οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία έχουν αυξημένα επίπεδα σιδήρου στον ορό του αίματος (Srichairatanakool, Thephinlap et al. 2007), στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (Zheng and Monnot 2012) καθώς και στον εγκέφαλο – υπάρχει υπερφόρτωση με σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων που κάνουν αυτοί οι ασθενείς εξαιτίας της

βαριάς αναιμίας που έχουν (Papadimas, Mandala et al. 1996; Haacke, Cheng et al. 2005).

Αυτό το γεγονός όμως οδηγεί σε αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στον εγκέφαλο αυξάνοντας τον σχηματισμό ελεύθερων ριζών οξυγόνου, υπεροξειδωση λιπιδίων και νευροτοξικότητα (Brass, Chen et al. 2006). Αυξημένη εναπόθεση σιδήρου στο ΚΝΣ συμβαίνει στην θαλασσαιμία, στην νόσο Parkinson, στην αιμοχρωμάτωση και σε πολλές άλλες καταστάσεις (Haacke, Cheng et al. 2005). Από την παρούσα μελέτη διαφαίνεται ότι η νευροτοξικότητα που μπορεί να εμφανίσουν οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία δεν επηρεάζει το ντοπαμινεργικό σύστημα του εγκεφάλου που είναι το κατεξοχήν κέντρο υπεύθυνο για την εμφάνιση του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών. Στην παρούσα μελέτη δεν εξετάσαμε τα επίπεδα σιδήρου στον εγκέφαλο των ασθενών αυτών ούτε την λειτουργία του ντοπαμινεργικού τους συστήματος για να μπορέσουμε να τεκμηριώσουμε με στοιχεία τους ισχυρισμούς μας, ωστόσο υποθέτουμε ότι ένας τέτοιος μηχανισμός θα μπορούσε να εξηγήσει την μηδενική εμφάνιση του ΣΑΠ στους ασθενείς με μεσογειακή αναιμία.

Στην μεσογειακή αναιμία έχουμε αύξηση του συνολικού αριθμού των λευκών σε σχέση με την δρεπανοκυτταρική αναιμία. Αυτό οφείλεται τις πιο πολλές φορές στην ύπαρξη άωρων μορφών της ερυθράς σειράς, τους εμπύρηνους νορμοβλάστες στο περιφερικό αίμα. Η παρουσία αυτών προκύπτει από την εκτεταμένη ερυθροποίηση που έχουν αυτοί οι ασθενείς λόγω της βαριάς χρόνιας αναιμίας (Fibach and Rachmilewitz 1993). Η αύξηση των εωσινόφιλων δεν έχει κλινική σημασία γιατί οι τιμές και στους δύο βρίσκονται εντός των φυσιολογικών ορίων. Έχουμε επίσης αύξηση της τιμής του σακχάρου και της τιμής του φωσφόρου και του σιδήρου. Η αύξηση που παρατηρείται στις τιμές αυτές είναι αναμενόμενη λόγω τη υπερφόρτωσης των ενδοκρινών αδένων από το σίδηρο λόγω των συχνών μεταγγίσεων και της αυξημένης απορρόφησης του από το γαστρεντερικό σύστημα (De Sanctis, Soliman et al. 2013). Στην δρεπανοκυτταρική αναιμία έχουμε αύξηση της τιμής της LDH, της HDL και των Ft4 και της T4. Η αύξηση της LDH στην δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι αναμενόμενη γιατί η LDH είναι δείκτης κυρίως ενδοαγγειακής αιμόλυσης αλλά και εξωαγγειακής. Η ενδοαγγειακή αιμόλυση οδηγεί σε διαταραχή της βιοδιαθεσιμότητας του οξειδίου του αζώτου (NO). Η αύξηση της είναι ακόμη μεγαλύτερη όταν έχουμε επώδυνες κρίσεις κάτι που είναι σύνηθες στην νόσο αυτή. Πιθανόν να υποδεικνύει ασθενείς με αιμόλυση σχετιζόμενη με αντίσταση στο NO, ενδοαγγειακή δυσλειτουργία και αγγειοπάθεια (Kato, McGowan et al. 2006). Η ελάττωση της HDL σε τιμές κάτω του φυσιολογικού αν και είναι λίγο ψηλότερες από την μεσογειακή αναιμία ίσως οφείλεται σε μείωση του όγκου των ερυθρών με αποτέλεσμα αραίωση στα συστατικά του πλάσματος η ότι το αιμολυτικό stress οδηγεί σε μείωση σημαντική των λιπιδίων του πλάσματος (Emokpae and Uadia 2012).

Από την σύγκριση των ερωτηματολογίων μεταξύ των ασθενών με μεσογειακή αναιμία και των ασθενών με δρεπανοκυτταρική βρέθηκε ότι οι ασθενείς με μεσογειακή είχαν μεγαλύτερο σκορ στην κλίμακα ημερήσια υπνηλίας (Epworth) και μικρότερο στην κλίμακα καμάτου (FSS) (Yang, Cepeda et al. 1994) από τους

δρεπανοκυτταρικούς. Οι δύο αυτές ομάδες ασθενών έχουν χαμηλούς δείκτες ποιότητας ζωής. Οι ασθενείς με δρεπανοκυτταρική αναιμία υποφέρουν από συχνές επώδυνες αγγειοαποφρακτικές κρίσεις και χρόνιους πόνους ενώ οι μεσογειακοί έχουν ανάγκη συχνών μεταγγίσεων και αποσιδήρωσης καθώς και αντιμετώπισης μεγαλύτερων δευτεροπαθών επιπλοκών της νόσου (Panepinto 2012)

Στους άνδρες και τις γυναίκες στην παρούσα μελέτη βρέθηκε αύξηση των δεικτών RDW-CV(εύρος κατανομής ερυθρών με συντελεστή μεταβλητότητας) και RDW-SD(εύρος κατανομής ερυθρών με σταθερή απόκλιση) ως αναμένεται λόγω των υποκείμενων νόσων. Είναι δείκτες χρήσιμοι διερεύνησης αιματολογικών διαταραχών. Οι δύο αυτοί δείκτες ανιχνεύουν ανωμαλίες των ερυθρών αιμοσφαιρίων που σχετίζονται με την ανισοκυττάρωση. Βρέθηκε επίσης μείωση στην HDL και στην LDL. Στην μεσογειακή αναιμία ίσως οφείλονται στην αναιμία, στην δυσλειτουργία του ήπατος και στο ενεργοποιημένο σύστημα μακροφάγων (Al-Quobaili and Abou Asali 2004). Στην δρεπανοκυτταρική ίσως οφείλεται στο αιμολυτικό stress, ή στην αραιώση των συστατικών του πλάσματος λόγω της μείωσης του όγκου των ερυθρών (Emokpae and Uadia 2012).

Στην παρούσα μελέτη υπήρχαν κάποιες αδυναμίες. Η μελέτη περιελάμβανε 114 ασθενείς πάσχοντες από συγγενείς αιμοσφαιρινοπάθειες από τους 4500 ασθενείς που υπάρχουν σε όλη την Ελλάδα. Το μικρό αυτό δείγμα σε συνδυασμό με τον επιπολασμό του ΣΑΠ στην Ελλάδα που είναι 4% θα μπορούσε να έχει επηρεάσει την στατιστική ανάλυση αλλά και τα αποτελέσματα μας όσον αφορά τα επίπεδα επιπολασμού του ΣΑΠ σε αυτόν τον πληθυσμό. Για να μπορέσουμε να το αντισταθμίσουμε αυτό θα έπρεπε να αυξήσουμε τον αριθμό των συμμετεχόντων εξετάζοντας και άλλες μονάδες εκτός Θεσσαλίας κάτι που δεν μας επέτρεπε η οικονομική κατάσταση και τρέχουσες συνθήκες. Για να απαντήσουμε στα ερωτήματα που εγείρονται στην παρούσα μελέτη σχετικά με την τοξικότητα του σιδήρου στο ΚΝΣ θα έπρεπε να μετρήσουμε τα επίπεδα σιδήρου στον εγκέφαλο και να είχαμε την δυνατότητα διεξαγωγής νευροφυσιολογικών μελετών και μαγνητικής τομογραφίας σε όλους τους ασθενείς ώστε να επιβεβαιώσουμε την ύπαρξη ή μη, νευρολογικών διαταραχών. Αυτό δεν μπόρεσε να γίνει λόγω οικονομικών δυσκολιών και λόγω δυσκολίας μετακίνησης αυτών των ασθενών.

Στην παρούσα μελέτη η οποία διεξήχθη στις μονάδες της Θεσσαλίας και συμπεριελάμβανε 114 ασθενείς με θαλασσαιμία βρέθηκε ότι ο επιπολασμός του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών ήταν μηδενικός. Ο επιπολασμός του ΣΑΠ στον γενικό πληθυσμό της Θεσσαλίας είναι 3,9% και επομένως αυτό το αποτέλεσμα ίσως οφείλεται στο μικρό σχετικά δείγμα της μελέτης μας. Ωστόσο το ποιο επιστημονικά αποδεκτό επιχείρημα και αντίθετα από τις αρχικές μας υποθέσεις είναι ότι η υπερφόρτωση με σίδηρο που εμφανίζεται σε αυτήν την ομάδα ασθενών μπορεί να δρα προστατευτικά στο κεντρικό νευρικό σύστημα ενισχύοντας έτσι το ντοπαμινεργικό σύστημα του οργανισμού. Επιπρόσθετα από την παρούσα μελέτη βρέθηκε ότι οι θαλασσαιμικοί ασθενείς εμφανίζουν πολύ χαμηλά επίπεδα ποιότητας ζωής τα οποία σχετίζονταν με αιματολογικούς δείκτες όπως τα επίπεδα

αιμοσφαιρίνης καθώς και με παραμέτρους της ψυχικής και σωματικής υγείας όπως την γενική αίσθηση κόπωσης, την κατάθλιψη και την ποιότητα ύπνου. Είναι σημαντικό στο μέλλον να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στην ανεύρεση τρόπων βελτίωσης της ποιότητας ζωής των ήδη πολύ επιβαρυσμένων αυτών ασθενών.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Οι αιμοσφαιρινοπάθειες είναι οι πιο συχνές κληρονομικές διαταραχές στην Ελλάδα. Από την πρώτη εθνική καταγραφή του 2012 βρέθηκαν 4506 πάσχοντες (Voskaridou, Ladis et al. 2012). Οι πάσχοντες αυτοί έχουν να αντιμετωπίσουν σοβαρά προβλήματα που αφορούν την υγεία τους τόσο την σωματική όσο και την ψυχική. Σε αυτό τον δύσκολο αγώνα συμμετέχουν και οι οικογένειες τους που τους στηρίζουν.

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι μια νευρολογική διαταραχή που μπορεί να δημιουργήσει πολλά προβλήματα υγείας στους πάσχοντες εάν δεν αναγνωρισθεί έγκαιρα και δεν αντιμετωπιστεί σωστά και με την κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή. Για αυτό είναι πολύ σημαντικό να ανιχνευθεί εάν υπάρχει το σύνδρομο αυτό σε αυτούς τους ασθενείς ούτως ώστε να βοηθήσουμε στην βελτίωση της σωματικής τους υγείας αλλά και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής τους που είναι κάτι εξίσου σημαντικό για αυτούς ιδιαίτερα τώρα που το προσδόκιμο επιβίωσης τους έχει βελτιωθεί πολύ εξαιτίας της σωστότερης θεραπείας και αντιμετώπισης των επιπλοκών της νόσου. Στην παρούσα μελέτη έγινε προσπάθεια να ανιχνευθεί το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών ως ένα νευρολογικό σύμπτωμα που μπορεί να διαγνωστεί εύκολα και με χαμηλό κόστος με το σκεπτικό ότι οι ασθενείς που θα εμφάνιζαν συμπτώματα ΣΑΠ θα μπορούσαν να παρουσιάζουν και άλλες νευρολογικές διαταραχές που θα είχαν παραμείνει αδιάγνωστες λόγω των εξειδικευμένων εξετάσεων που απαιτούνται.

Είναι αναγκαίο να γίνει μια μεγάλη καλά σχεδιασμένη μελέτη που να αφορά αν είναι δυνατόν ακόμη και όλους τους θαλασσαιμικούς ασθενείς ούτως ώστε να βγάλουμε ασφαλή συμπεράσματα για το αν παρατηρείται η όχι το σύνδρομο στους ασθενείς αυτούς. Εάν επιβεβαιωθεί η μη ύπαρξη του συνδρόμου τότε θα πρέπει να μελετήσουμε την πιθανότητα ύπαρξης ενός προστατευτικού μηχανισμού για την μη εμφάνιση του συνδρόμου σε αυτούς τους ασθενείς ώστε να εφαρμοστούν τα ευρήματα αυτά για την αντιμετώπιση του συνδρόμου σε άλλους κλινικούς πληθυσμούς.

Συμπερασματικά, η παρούσα μελέτη είναι η πρώτη παγκοσμίως που έδειξε ότι ο επιπολασμός του ΣΑΠ στους ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία είναι μηδενικός εξετάζοντας το 2,6% του Ελληνικού πληθυσμού με μεσογειακή αναιμία. Είναι σημαντικό να εξεταστεί κατά πόσο η υπερφόρτωση με σίδηρο που εμφανίζεται σε αυτούς τους ασθενείς θα μπορούσε να αποτελεί την αιτία για τον μηδενικό επιπολασμό του συνδρόμου και κατά πόσο θα μπορούσε να οδηγήσει στην ανακάλυψη νέων μορφών θεραπείας του συνδρόμου. Η ανάγκη για την διεξαγωγή μεγαλύτερων πολυκλινικών μελετών είναι απαραίτητη για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε νέες ανακαλύψεις για την θεραπεία του Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abetz, L., J. F. Baladi, et al. (2006). "The impact of iron overload and its treatment on quality of life: results from a literature review." Health Qual Life Outcomes **4**: 73.
- Akpinar, S. (1982). "Treatment of restless legs syndrome with levodopa plus benserazide." Arch Neurol **39**(11): 739.
- Al-Quobaili, F. A. and I. E. Abou Asali (2004). "Serum levels of lipids and lipoproteins in Syrian patients with beta-thalassemia major." Saudi Med J **25**(7): 871-875.
- Allen, R. P., S. Auerbach, et al. (2013). "The prevalence and impact of restless legs syndrome on patients with iron deficiency anemia." Am J Hematol **88**(4): 261-264.
- Allen, R. P., B. J. Burchell, et al. (2009). "Validation of the self-completed Cambridge-Hopkins questionnaire (CH-RLSq) for ascertainment of restless legs syndrome (RLS) in a population survey." Sleep Med **10**(10): 1097-1100.
- Allen, R. P. and C. J. Earley (2000). "Defining the phenotype of the restless legs syndrome (RLS) using age-of-symptom-onset." Sleep Med **1**(1): 11-19.
- Allen, R. P. and C. J. Earley (2001). "Restless legs syndrome: a review of clinical and pathophysiologic features." J Clin Neurophysiol **18**(2): 128-147.
- Allen, R. P., M. C. La Buda, et al. (2002). "Family history study of the restless legs syndrome." Sleep Med **3** Suppl: S3-7.
- Allen, R. P., D. Picchietti, et al. (2003). "Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health." Sleep Med **4**(2): 101-119.
- Allen, R. P., A. S. Walters, et al. (2005). "Restless legs syndrome prevalence and impact: REST general population study." Arch Intern Med **165**(11): 1286-1292.
- Angelucci, E. (2010). "Hematopoietic stem cell transplantation in thalassemia." Hematology Am Soc Hematol Educ Program **2010**: 456-462.
- Bender, MA., & Hobbs, W., 2012, Sickle Cell Disease, GeneReviews, Seattle.
- Benes, H. and R. Kohnen (2009). "Validation of an algorithm for the diagnosis of Restless Legs Syndrome: The Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index (RLS-DI)." Sleep Med **10**(5): 515-523.
- Benz, R. L., M. R. Pressman, et al. (1999). "A preliminary study of the effects of correction of anemia with recombinant human erythropoietin therapy on sleep, sleep disorders, and daytime sleepiness in hemodialysis patients (The SLEPO study)." Am J Kidney Dis **34**(6): 1089-1095.
- Bonner, A., S. Wellard, et al. (2008). "Levels of fatigue in people with ESRD living in far North Queensland." J Clin Nurs **17**(1): 90-98.
- Borgna-Pignatti, C., G. Vergine, et al. (2004). "Hepatocellular carcinoma in the thalassaemia syndromes." Br J Haematol **124**(1): 114-117.
- Brass, S. D., N. K. Chen, et al. (2006). "Magnetic resonance imaging of iron deposition in neurological disorders." Top Magn Reson Imaging **17**(1): 31-40.
- Bunn, H. F., 1991 "Disorders of hemoglobin" in Harrison's(eds), Principles of internal medicine, pp: 1543-1545, p:1516-1517, McGraw-Hill, USA.
- Cannavo, S., R. Condurso, et al. (2011). "Increased prevalence of restless legs syndrome in patients with acromegaly and effects on quality of life assessed by Acro-QoL." Pituitary **14**(4): 328-334.
- Cao, A. and R. Galanello (2010). "Beta-thalassemia." Genet Med **12**(2): 61-76.
- Cao, A. and Y. W. Kan (2013). "The prevention of thalassemia." Cold Spring Harb Perspect Med **3**(2): a011775.

- Cervenka, S., S. E. Palhagen, et al. (2006). "Support for dopaminergic hypoactivity in restless legs syndrome: a PET study on D2-receptor binding." *Brain* **129**(Pt 8): 2017-2028.
- Chesson, A. L., Jr., M. Wise, et al. (1999). "Practice parameters for the treatment of restless legs syndrome and periodic limb movement disorder. An American Academy of Sleep Medicine Report. Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine." *Sleep* **22**(7): 961-968.
- Clemens, S., D. Rye, et al. (2006). "Restless legs syndrome: revisiting the dopamine hypothesis from the spinal cord perspective." *Neurology* **67**(1): 125-130.
- Coccagna, G., R. Vetrugno, et al. (2004). "Restless legs syndrome: an historical note." *Sleep Med* **5**(3): 279-283.
- Cohen, A. R., R. Galanello, et al. (2004). "Thalassemia." *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*: 14-34.
- Coleman, R. M., C. P. Pollak, et al. (1980). "Periodic movements in sleep (nocturnal myoclonus): relation to sleep disorders." *Ann Neurol* **8**(4): 416-421.
- Connor, J. R., P. Ponnuru, et al. (2011). "Profile of altered brain iron acquisition in restless legs syndrome." *Brain* **134**(Pt 4): 959-968.
- Curgunlu, A., A. Doventas, et al. (2012). "Prevalence and characteristics of restless legs syndrome (RLS) in the elderly and the relation of serum ferritin levels with disease severity: hospital-based study from Istanbul, Turkey." *Arch Gerontol Geriatr* **55**(1): 73-76.
- Dampier, C., P. LeBeau, et al. (2011). "Health-related quality of life in adults with sickle cell disease (SCD): a report from the comprehensive sickle cell centers clinical trial consortium." *Am J Hematol* **86**(2): 203-205.
- Danjou, F., F. Anni, et al. (2011). "Beta-thalassemia: from genotype to phenotype." *Haematologica* **96**(11): 1573-1575.
- De Sanctis, V., A. Soliman, et al. (2013). "Iron Overload and Glucose Metabolism in Subjects With beta-Thalassaemia Major : An Overview." *Curr Diabetes Rev.*
- Dong, A., S. Rivella, et al. (2013). "Gene therapy for hemoglobinopathies: progress and challenges." *Transl Res* **161**(4): 293-306.
- Doumbo, O. (2007). "[Erythrocyte polymorphism in Mali: epidemiology and resistance mechanisms against severe Plasmodium falciparum malaria]." *Bull Acad Natl Med* **191**(4-5): 783-784.
- Eleftheriou, A., 2003, Genetics and Thalassaemia in Thalassaemia International Federation Publication(eds), About thalassaemia, p11, Team up creations Ltd, Nicosia.
- Erslev, A. J., 1991, Clinical manifestations and classification of erythrocyte disorders in E. Beutler, M. Lichtman, B. Coller and T. Kipps(eds), Williams Hematology, p:444, McGraw-Hill, USA.
- Emokpae, M. A. and P. O. Uadia (2012). "Association of oxidative stress markers with atherogenic index of plasma in adult sickle cell nephropathy." *Anemia* **2012**: 767501.
- Esen, R., L. Ediz, et al. (2012). "Restless legs syndrome in multiple myeloma patients." *J Clin Med Res* **4**(5): 318-322.
- Fibach, E. and E. A. Rachmilewitz (1993). "Flow cytometric analysis of the ploidy of normoblasts in the peripheral blood of patients with beta-thalassemia." *Am J Hematol* **42**(2): 162-165.
- Franco, R. A., R. Ashwathnarayan, et al. (2008). "The high prevalence of restless legs syndrome symptoms in liver disease in an academic-based hepatology practice." *J Clin Sleep Med* **4**(1): 45-49.
- Galanello, R. and R. Origa (2010). "Beta-thalassemia." *Orphanet J Rare Dis* **5**: 11.
- Garcia-Borreguero, D., O. Larrosa, et al. (2002). "Treatment of restless legs syndrome with gabapentin: a double-blind, cross-over study." *Neurology* **59**(10): 1573-1579.

- Garcia-Borreguero, D., P. Stillman, et al. (2011). "Algorithms for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome in primary care." *BMC Neurol* **11**: 28.
- Gaziev, J. and G. Lucarelli (2010). "Allogeneic cellular gene therapy for hemoglobinopathies." *Hematol Oncol Clin North Am* **24**(6): 1145-1163.
- Ghorayeb, I. and F. Tison (2010). "[Restless legs syndrome epidemiology]." *Presse Med* **39**(5): 564-570.
- Haacke, E. M., N. Y. Cheng, et al. (2005). "Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging." *Magn Reson Imaging* **23**(1): 1-25.
- Haba-Rubio, J. and E. Sforza (2006). "Test-to-test variability in motor activity during the suggested immobilization test in restless legs patients." *Sleep Med* **7**(7): 561-566.
- Haba-Rubio, J., L. Staner, et al. (2005). "Restless legs syndrome and low brain iron levels in patients with haemochromatosis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **76**(7): 1009-1010.
- Hadjigeorgiou, G. M., I. Stefanidis, et al. (2007). "Low RLS prevalence and awareness in central Greece: an epidemiological survey." *Eur J Neurol* **14**(11): 1275-1280.
- Hagan, M. M., P. J. Havel, et al. (1999). "Cerebrospinal fluid and plasma leptin measurements: covariability with dopamine and cortisol in fasting humans." *J Clin Endocrinol Metab* **84**(10): 3579-3585.
- Hansen, R. A., L. Song, et al. (2009). "Effect of ropinirole on sleep outcomes in patients with restless legs syndrome: meta-analysis of pooled individual patient data from randomized controlled trials." *Pharmacotherapy* **29**(3): 255-262.
- Happe, S., J. P. Reese, et al. (2009). "Assessing health-related quality of life in patients with restless legs syndrome." *Sleep Med* **10**(3): 295-305.
- Harteveld, C. L. and D. R. Higgs (2010). "Alpha-thalassaemia." *Orphanet J Rare Dis* **5**: 13.
- Hening, W., A. S. Walters, et al. (2004). "Impact, diagnosis and treatment of restless legs syndrome (RLS) in a primary care population: the REST (RLS epidemiology, symptoms, and treatment) primary care study." *Sleep Med* **5**(3): 237-246.
- Hening, W. A. (2007). "Current guidelines and standards of practice for restless legs syndrome." *Am J Med* **120**(1 Suppl 1): S22-27.
- Hening, W. A., R. P. Allen, et al. (2008). "Validation of the Hopkins telephone diagnostic interview for restless legs syndrome." *Sleep Med* **9**(3): 283-289.
- Hening, W. A., R. P. Allen, et al. (2009). "The four diagnostic criteria for Restless Legs Syndrome are unable to exclude confounding conditions ("mimics")." *Sleep Med* **10**(9): 976-981.
- Inoue, Y. (2009). "[Diagnosis and symptom rating scale of restless legs syndrome]." *Brain Nerve* **61**(5): 533-538.
- Johns, M. W. (1991). "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale." *Sleep* **14**(6): 540-545.
- Kalantar-Zadeh, K., J. D. Kopple, et al. (2001). "Association among SF36 quality of life measures and nutrition, hospitalization, and mortality in hemodialysis." *J Am Soc Nephrol* **12**(12): 2797-2806.
- Karki, B., Y. K. Xu, et al. (2012). "Intracranial extramedullary hematopoiesis in beta-thalassemia." *Korean J Radiol* **13**(2): 240-243.
- Kato, G. J., V. McGowan, et al. (2006). "Lactate dehydrogenase as a biomarker of hemolysis-associated nitric oxide resistance, priapism, leg ulceration, pulmonary hypertension, and death in patients with sickle cell disease." *Blood* **107**(6): 2279-2285.
- Kattamis, A., Oikonomou, M. & Stamoulakatou, A., 2011, "Thalassemia Intermedia" *Haema* **2**(3): 244-253.
- Kattamis, C., 2011, Evolution and effectiveness of the Greek National Treatment Program for Thalassemia, *Haema* **2**(3): 330-340
- Kavanagh, D., S. Siddiqui, et al. (2004). "Restless legs syndrome in patients on dialysis." *Am J Kidney Dis* **43**(5): 763-771.

- Kipps, T. J., 1991, Classification and clinical manifestations of lymphocyte and plasma cell disorders in E. Beutler, M. Lichtman, B. Coller and T. Kipps (eds), Williams Hematology, p:961, McGraw-Hill, USA.
- Kohnen, R., R. P. Allen, et al. (2007). "Assessment of restless legs syndrome--methodological approaches for use in practice and clinical trials." Mov Disord **22 Suppl 18**: S485-494.
- Kremastinos, D. T., D. Farmakis, et al. (2010). "Beta-thalassemia cardiomyopathy: history, present considerations, and future perspectives." Circ Heart Fail **3(3)**: 451-458.
- Krupp, L. B., N. G. LaRocca, et al. (1989). "The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus." Arch Neurol **46(10)**: 1121-1123.
- Kushida, C., M. Martin, et al. (2007). "Burden of restless legs syndrome on health-related quality of life." Qual Life Res **16(4)**: 617-624.
- Kushida, C. A. (2007). "Clinical presentation, diagnosis, and quality of life issues in restless legs syndrome." Am J Med **120(1 Suppl 1)**: S4-S12.
- Kushida, C. A., R. P. Allen, et al. (2004). "Modeling the causal relationships between symptoms associated with restless legs syndrome and the patient-reported impact of RLS." Sleep Med **5(5)**: 485-488.
- Ladis, V. & Graphakos, S., 2011, "Management of Thalassaemia(I) Transfusions-Splenectomy-Haematopoietic Stem Cell Transplantation", Haema **2(3)**: 304-312.
- Ladis, V., M. Karagiorga-Lagana, et al. (2013). "Thirty-year experience in preventing haemoglobinopathies in Greece: achievements and potentials for optimisation." Eur J Haematol **90(4)**: 313-322.
- Lauerma, H. and J. Markkula (1999). "Treatment of restless legs syndrome with tramadol: an open study." J Clin Psychiatry **60(4)**: 241-244.
- Lee, K. A., M. E. Zaffke, et al. (2001). "Restless legs syndrome and sleep disturbance during pregnancy: the role of folate and iron." J Womens Health Gend Based Med **10(4)**: 335-341.
- Lichtman, M.A., 1991, Classification and clinical manifestations of the hemopoietic stem cell disorders in E. Beutler, M. Lichtman, B. Coller and T. Kipps (eds), Williams Hematology, p:229, McGraw-Hill, USA.
- Lichtman, M.A., 1991, Classification and clinical manifestations of neutrophil disorders in E. Beutler, M. Lichtman, B. Coller and T. Kipps (eds), Williams Hematology, p:811, McGraw-Hill, USA.
- Lichtman, M.A., 1991, Classification and clinical manifestations of disorders of monocytes and macrophages in E. Beutler, M. Lichtman, B. Coller and T. Kipps (eds), Williams Hematology, p:879, McGraw-Hill, USA.
- Loukopoulos, D. (2011). "Haemoglobinopathies in Greece: prevention programme over the past 35 years." Indian J Med Res **134**: 572-576.
- Marin, L. F., A. C. Felicio, et al. (2012). "Clinical correlates of the restless legs syndrome." Arg Neuropsiquiatr **70(7)**: 529-531.
- McKenzie, S. B., 1996, Textbook of Hematology, Williams & Wilkins, USA.
- Menezes, A. S., C. A. Len, et al. (2013). "Quality of life in patients with sickle cell disease." Rev Paul Pediatr **31(1)**: 24-29.
- Menon, M. K. and A. S. Kling (1983). "Treatment of restless leg syndrome." Arch Neurol **40(8)**: 526.
- Merlino, G., L. Fratticci, et al. (2007). "Association of restless legs syndrome in type 2 diabetes: a case-control study." Sleep **30(7)**: 866-871.
- Merlino, G., M. Valente, et al. (2010). "Effects of restless legs syndrome on quality of life and psychological status in patients with type 2 diabetes." Diabetes Educ **36(1)**: 79-87.
- Montplaisir, J., S. Boucher, et al. (1998). "Immobilization tests and periodic leg movements in sleep for the diagnosis of restless leg syndrome." Mov Disord **13(2)**: 324-329.

- Montplaisir, J., R. Godbout, et al. (1986). "Restless legs syndrome and periodic movements in sleep: physiopathology and treatment with L-dopa." Clin Neuropharmacol **9**(5): 456-463.
- Moreira, N. C., R. S. Damasceno, et al. (2008). "Restless leg syndrome, sleep quality and fatigue in multiple sclerosis patients." Braz J Med Biol Res **41**(10): 932-937.
- Muncie, H. L., Jr. and J. Campbell (2009). "Alpha and beta thalassemia." Am Fam Physician **80**(4): 339-344.
- Nagandla, K. and S. De (2013). "Restless legs syndrome: pathophysiology and modern management." Postgrad Med J.
- Nienhuis, A. W. and D. G. Nathan (2012). "Pathophysiology and Clinical Manifestations of the beta-Thalassemias." Cold Spring Harb Perspect Med **2**(12): a011726.
- Ondo, W. G., K. D. Vuong, et al. (2000). "Restless legs syndrome in monozygotic twins: clinical correlates." Neurology **55**(9): 1404-1406.
- Ostacoli, L., A. Saini, et al. (2010). "Restless legs syndrome and its relationship with anxiety, depression, and quality of life in cancer patients undergoing chemotherapy." Qual Life Res **19**(4): 531-537.
- Pallister, C., 1994, *Blood Physiology and Pathophysiology*, Butterworth-Heinemann, Great Britain.
- Panepinto, J. A. (2012). "Health-related quality of life in patients with hemoglobinopathies." Hematology Am Soc Hematol Educ Program **2012**: 284-289.
- Papadimas, J., E. Mandala, et al. (1996). "Pituitary-testicular axis in men with beta-thalassaemia major." Hum Reprod **11**(9): 1900-1904.
- Patrick, L. R. (2007). "Restless legs syndrome: pathophysiology and the role of iron and folate." Altern Med Rev **12**(2): 101-112.
- Pearson, V. E., R. P. Allen, et al. (2006). "Cognitive deficits associated with restless legs syndrome (RLS)." Sleep Med **7**(1): 25-30.
- Phillips, B., T. Young, et al. (2000). "Epidemiology of restless legs symptoms in adults." Arch Intern Med **160**(14): 2137-2141.
- Rees, D. C., T. N. Williams, et al. (2010). "Sickle-cell disease." Lancet **376**(9757): 2018-2031.
- Rijsman, R. M. and A. W. de Weerd (1999). "Secondary periodic limb movement disorder and restless legs syndrome." Sleep Med Rev **3**(2): 147-158.
- Rogers, V. E., P. R. Gallagher, et al. (2012). "Capturing PLMS and their variability in children with sickle cell disease: does ankle activity monitoring measure up to polysomnography?" Sleep Med **13**(8): 1013-1020.
- Rogers, V. E., C. L. Marcus, et al. (2011). "Periodic limb movements and disrupted sleep in children with sickle cell disease." Sleep **34**(7): 899-908.
- Rothdach, A. J., C. Trenkwalder, et al. (2000). "Prevalence and risk factors of RLS in an elderly population: the MEMO study. Memory and Morbidity in Augsburg Elderly." Neurology **54**(5): 1064-1068.
- Sakkas, G. K., G. M. Hadjigeorgiou, et al. (2008). "Intradialytic aerobic exercise training ameliorates symptoms of restless legs syndrome and improves functional capacity in patients on hemodialysis: a pilot study." Asaio J **54**(2): 185-190.
- Saleh-Gohari, N. and M. Mohammadi-Anaie (2012). "Co-inheritance of sickle cell trait and thalassemia mutations in South central Iran." Iran J Public Health **41**(10): 81-86.
- Schechter, A. N. (2008). "Hemoglobin research and the origins of molecular medicine." Blood **112**(10): 3927-3938.
- Sforza, E., M. Johannes, et al. (2005). "The PAM-RL ambulatory device for detection of periodic leg movements: a validation study." Sleep Med **6**(5): 407-413.
- Skidmore, F. M., V. Drago, et al. (2009). "Bilateral restless legs affecting a phantom limb, treated with dopamine agonists." J Neurol Neurosurg Psychiatry **80**(5): 569-570.

- Sobota, A., R. Yamashita, et al. (2011). "Quality of life in thalassemia: a comparison of SF-36 results from the thalassemia longitudinal cohort to reported literature and the US norms." Am J Hematol **86**(1): 92-95.
- Sofronescu, A. G., L. M. Williams, et al. (2011). "Unexpected hemoglobin A1c results." Clin Chem **57**(2): 153-156.
- Srichairatanakool, S., C. Thephinlap, et al. (2007). "Curcumin contributes to in vitro removal of non-transferrin bound iron by deferiprone and desferrioxamine in thalassemic plasma." Med Chem **3**(5): 469-474.
- Steinberg, M. H. (2008). "Sickle cell anemia, the first molecular disease: overview of molecular etiology, pathophysiology, and therapeutic approaches." ScientificWorldJournal **8**: 1295-1324.
- Stiasny-Kolster, K., R. Kohnen, et al. (2006). "Validation of the "L-DOPA test" for diagnosis of restless legs syndrome." Mov Disord **21**(9): 1333-1339.
- Sun, E. R., C. A. Chen, et al. (1998). "Iron and the restless legs syndrome." Sleep **21**(4): 371-377.
- Teive, H. A., R. P. Munhoz, et al. (2009). "Professor Karl-Axel Ekbom and restless legs syndrome." Parkinsonism Relat Disord **15**(4): 254-257.
- Telfer, P., G. Constantinidou, et al. (2005). "Quality of life in thalassemia." Ann N Y Acad Sci **1054**: 273-282.
- Thomas, K. and C. B. Watson (2008). "Restless legs syndrome in women: a review." J Womens Health (Larchmt) **17**(5): 859-868.
- Trenkwalder, C., B. Hogl, et al. (2009). "Recent advances in the diagnosis, genetics and treatment of restless legs syndrome." J Neurol **256**(4): 539-553.
- Trenkwalder, C., A. S. Walters, et al. (1999). "Positron emission tomographic studies in restless legs syndrome." Mov Disord **14**(1): 141-145.
- Trotti, L. M., S. Bhadriraju, et al. (2012). "Iron for restless legs syndrome." Cochrane Database Syst Rev **5**: CD007834.
- Turjanski, N., A. J. Lees, et al. (1999). "Striatal dopaminergic function in restless legs syndrome: 18F-dopa and 11C-raclopride PET studies." Neurology **52**(5): 932-937.
- Ulfberg, J. (2004). "The legacy of Karl-Axel Ekbom." Sleep Med **5**(3): 223-224.
- Voskaridou, E., V. Ladis, et al. (2012). "A national registry of haemoglobinopathies in Greece: deducted demographics, trends in mortality and affected births." Ann Hematol **91**(9): 1451-1458.
- Walters, A. S. (1995). "Toward a better definition of the restless legs syndrome. The International Restless Legs Syndrome Study Group." Mov Disord **10**(5): 634-642.
- Walters, A. S. and W. Hening (1987). "Clinical presentation and neuropharmacology of restless legs syndrome." Clin Neuropharmacol **10**(3): 225-237.
- Walters, A. S., K. Hickey, et al. (1996). "A questionnaire study of 138 patients with restless legs syndrome: the 'Night-Walkers' survey." Neurology **46**(1): 92-95.
- Walters, A. S., C. LeBrocq, et al. (2003). "Validation of the International Restless Legs Syndrome Study Group rating scale for restless legs syndrome." Sleep Med **4**(2): 121-132.
- Walters, A. S., J. Winkelmann, et al. (2001). "Long-term follow-up on restless legs syndrome patients treated with opioids." Mov Disord **16**(6): 1105-1109.
- Weinstock, L. B., B. P. Bosworth, et al. (2010). "Crohn's disease is associated with restless legs syndrome." Inflamm Bowel Dis **16**(2): 275-279.
- Williams, W, J., 1991, Classification and clinical manifestations of disorders of hemostasis in E.Beutler, M. Lichtman , B. Coller and T. Kipps(eds), Williams Hematology, p:1279, McGraw-Hill, USA.
- Winkelman, J. W. (2006). "Considering the causes of RLS." Eur J Neurol **13 Suppl 3**: 8-14.

- Winkelman, J. W., K. D. Sethi, et al. (2006). "Efficacy and safety of pramipexole in restless legs syndrome." Neurology **67**(6): 1034-1039.
- Winkelman, J., B. Schormair, et al. (2007). "Genome-wide association study of restless legs syndrome identifies common variants in three genomic regions." Nat Genet **39**(8): 1000-1006.
- Winkelmann, J., T. C. Wetter, et al. (2000). "Clinical characteristics and frequency of the hereditary restless legs syndrome in a population of 300 patients." Sleep **23**(5): 597-602.
- Yang, Y. M., M. Cepeda, et al. (1994). "Depression in children and adolescents with sickle-cell disease." Arch Pediatr Adolesc Med **148**(5): 457-460.
- Yasuda, T., A. Nishimura, et al. (1986). "Restless legs syndrome treated successfully by kidney transplantation--a case report." Clin Transpl: 138.
- Yee, B., R. Killick, et al. (2009). "Restless legs syndrome." Aust Fam Physician **38**(5): 296-300.
- Zheng, W. and A. D. Monnot (2012). "Regulation of brain iron and copper homeostasis by brain barrier systems: implication in neurodegenerative diseases." Pharmacol Ther **133**(2): 177-188.
- Zucconi, M., R. Ferri, et al. (2006). "The official World Association of Sleep Medicine (WASM) standards for recording and scoring periodic leg movements in sleep (PLMS) and wakefulness (PLMW) developed in collaboration with a task force from the International Restless Legs Syndrome Study Group (IRLSSG)." Sleep Med **7**(2): 175-183.
- Zung, W. W., C. B. Richards, et al. (1965). "Self-rating depression scale in an outpatient clinic. Further validation of the SDS." Arch Gen Psychiatry **13**(6): 508-515.

<http://en.wikipedia.org/wiki/Hematopathology>

http://en.wikipedia.org/wiki/Restless_legs_syndrome

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Διαγνωστικά Κριτήρια Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών

Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος)

_____/_____/_____

Patient's ID: _____

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
1. Έχετε μια ακαταμάχητη επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας, η οποία συνοδεύεται από ένα δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ΝΑΙ	ΟΧΙ
2. Η επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας ή το δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα ξεκινάνε ή χειροτερεύουν όταν αναπαύεστε ή ξεκουράζεστε;	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ΝΑΙ	ΟΧΙ
3. Η επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας ή το δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα μειώνετε ή εξαφανίζετε όταν κουνάτε τα κάτω άκρα σας (περπατάτε, τεντώνετε κτλ);	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	ΝΑΙ	ΟΧΙ
4. Η επιθυμία να κουνήσετε τα πόδια σας ή το δυσάρεστο συναίσθημα στα κάτω άκρα είναι χειρότερα:	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• το απόγευμα;	<input type="checkbox"/>	
• το βράδυ;	<input type="checkbox"/>	
• εμφανίζονται μόνο το βράδυ σε σχέση με την ημέρα;	<input type="checkbox"/>	

Κλίμακα Σοβαρότητας Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) (IRLS rating scale for severity)					
Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος) ____ / ____ / ____ Patient's ID: _____	Παρακαλώ κυκλώστε ένα από τα νούμερα που βρίσκονται κάτω από την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει.				
Οι ερωτήσεις αναφέρονται στα συμπτώματα που μπορεί να είχατε τις δύο τελευταίες εβδομάδες	Κανένα ή καθόλου	Ήπια	Μέτρια	Αρκετά Σοβαρά	Πολύ Σοβαρά
1. Συνολικά, πως θα βαθμολογούσατε τα συμπτώματα που έχετε λόγω του συνδρόμου των ανήσυχων ποδιών (ΣΑΠ);	0	1	2	3	4
2. Συνολικά, πως θα βαθμολογούσατε την ανάγκη να κινηστείτε (και να κουνιέστε) συνέχεια λόγω του ΣΑΠ;	0	1	2	3	4
3. Συνολικά, πόσο ανακουφίζεστε από τα συμπτώματα του ΣΑΠ με το να κινείτε τα χέρια και τα πόδια σας ;	Δεν έχω το ΣΑΠ και έτσι η ερώτηση δεν με αφορά 0	Ολική ή σχεδόν ολική ανακούφιση 1	Μέτρια ανακούφιση 2	Λίγη ανακούφιση 3	Καμία ανακούφιση 4
4. Συνολικά, πόσο σοβαρές είναι οι διαταραχές του ύπνου σας λόγω του ΣΑΠ;	0	1	2	3	4
5. Συνολικά, πόσο σοβαρή είναι η κούραση ή η υπνηλία που αισθάνεστε λόγω του ΣΑΠ;	0	1	2	3	4
6. Συνολικά, πόσο σοβαρά είναι τα συμπτώματα του ΣΑΠ	0	1	2	3	4

Κλίμακα Σοβαρότητας Συνδρόμου Ανήσυχων Ποδιών (ΣΑΠ) (IRLS rating scale for severity)					
Οι ερωτήσεις αναφέρονται στα συμπτώματα που μπορεί να είχατε τις δύο τελευταίες εβδομάδες	Κανένα ή καθόλου	Ήπια	Μέτρια	Αρκετά Σοβαρά	Πολύ Σοβαρά
7. Συνολικά, πόσο συχνά είναι τα συμπτώματα του ΣΑΠ	Δεν έχω συμπτώματα 0	1 ημέρα την εβδομάδα 1	2-3 ημέρες την εβδομάδα 2	4-5 ημέρες την εβδομάδα 3	6-7 ημέρες την εβδομάδα 4
8. Όταν έχετε τα συμπτώματα του ΣΑΠ, πόσο σοβαρά είναι αυτά σε μία συνήθης μέρα;	Καθόλου 0	Λιγότερο από 1 ώρα την ημέρα 1	1-3 ώρες την ημέρα 2	3-8 ώρες την ημέρα 3	8 ώρες ή και περισσότερες την ημέρα 4
9. Συνολικά, πόσο σοβαρές είναι οι επιπτώσεις του ΣΑΠ στην καθημερινότητά σας (πχ επηρεάζεται η εργασία σας ή η κοινωνική σας ζωή;)	0	1	2	3	4
10. Πόσο αλλάζει η διάθεσή σας από τα συμπτώματα του συνδρόμου αυτού;	0	1	2	3	4

Υπογραφή

Score:

0-10 Mild

11-20 Moderate

21-30 Severe

31-40 Very severe

Κλίμακα Υπνηλίας Epworth (Epworth Sleepiness Scale)				
Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος) _____ / _____ / _____ Patient's ID: _____	Παρακαλώ κυκλώστε ένα από τα νούμερα που βρίσκονται κάτω από την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει.			
Πόσο συχνά νιώθετε υπνηλία (γλαρώνετε) ή σας παίρνει ο ύπνος κατά την διάρκεια των παρακάτω καταστάσεων;	Ποτέ	Μικρή πιθανότητα	Πιθανόν να συμβεί	Σχεδόν πάντα
1. Όταν διαβάζετε ένα βιβλίο ή κάποιο περιοδικό καθισμένος/η	0	1	2	3
2. Όταν βλέπετε τηλεόραση	0	1	2	3
3. Όταν παρακολουθείτε μία συζήτηση σε δημόσιο χώρο ή βλέπετε μια ταινία στον κινηματογράφο	0	1	2	3
4. Όταν ταξιδεύετε σαν συνεπιβάτης σε ένα ΙΧ αυτοκίνητο και δεν έχετε κάνει διάλειμμα για τουλάχιστον μία ώρα	0	1	2	3
5. Όταν ξαπλώνετε το μεσημέρι μετά ρούχα σε έναν καναπέ για να ξεκουρασθείτε	0	1	2	3
6. Όταν κουβεντιάζετε καθιστός	0	1	2	3
7. Όταν μετά το μεσημεριανό σας γεύμα (δεν έχετε καταναλώσει αλκοόλ) καθίσετε και περιμένετε για λίγο	0	1	2	3
8. Όταν οδηγάτε το αυτοκίνητό σας και είστε σταματημένος/η στην κίνηση	0	1	2	3

SF-36 ΕΡΕΥΝΑ ΥΓΕΙΑΣ

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ _____

ΚΩΔΙΚΟΣ _____

ΟΔΗΓΙΕΣ: Το ερωτηματολόγιο αυτό ζητά τις δικές σας απόψεις για την υγεία σας. Οι πληροφορίες σας θα μας βοηθήσουν να εξακριβώσουμε πώς αισθάνεστε από πλευράς υγείας και πόσο καλά μπορείτε να ασχοληθείτε με τις συνηθισμένες δραστηριότητές σας.

Απαντήστε στις ερωτήσεις, βαθμολογώντας κάθε απάντηση με τον τρόπο που σας δείχνουμε. Αν δεν είστε απόλυτα βέβαιος/βέβαιη για την απάντησή σας, παρακαλούμε να δώσετε την απάντηση που νομίζετε ότι ταιριάζει καλύτερα στην περίπτωση σας.

1. Γενικά, θα λέγατε ότι η υγεία σας είναι:

(βάλτε έναν κύκλο)

- Εξαιρετική1
Πολύ καλή2
Καλή3
Μέτρια4
Κακή5

2. Σε σύγκριση με ένα χρόνο πριν, πώς θα αξιολογούσατε την υγεία σας τώρα:

(βάλτε έναν κύκλο)

- Πολύ καλύτερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν 1
Κάπως καλύτερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν 2
Περίπου η ίδια όπως ένα χρόνο πριν 3
Κάπως χειρότερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν 4
Πολύ χειρότερη τώρα απ' ότι ένα χρόνο πριν 5

3. Οι παρακάτω προτάσεις περιέχουν δραστηριότητες που πιθανώς να κάνετε κατά τη διάρκεια μιας συνηθισμένης ημέρας. Η τωρινή κατάσταση της υγείας σας, σας περιορίζει σε αυτές τις δραστηριότητες; Εάν ναι, πόσο;

(κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

<u>ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΕΣ</u>	Ναι, με περιορίζει Πολύ	Ναι, με περιορίζει Λίγο	Όχι, δεν με περιορίζει Καθόλου
α. Σε κουραστικές δραστηριότητες, όπως το τρέξιμο, το σήκωμα βαριών αντικειμένων, η συμμετοχή σε δυναμικά σπόρ	1	2	3
β. Σε μέτριας έντασης δραστηριότητες, όπως η μετακίνηση ενός τραπεζιού, το σπρώξιμο μιας ηλεκτρικής σκούπας, ο περίπατος στην εξοχή ή όταν παίζετε ρακέτες στην παραλία	1	2	3
γ. Όταν σηκώνετε ή μεταφέρετε ψώνια από την αγορά	1	2	3
δ. Όταν ανεβαίνετε μερικές σκάλες	1	2	3
ε. Όταν ανεβαίνετε μία σκάλα	1	2	3
στ. Στο λόγισμα του σώματος, στο γονάτισμα ή στο σκύψιμο	1	2	3
ζ. Όταν περπατάτε περίπου ένα χιλιόμετρο	1	2	3
η. Όταν περπατάτε μερικές εκατοντάδες μέτρα	1	2	3
θ. Όταν περπατάτε περίπου εκατό μέτρα	1	2	3
ι. Όταν κάνετε μπάνιο ή όταν ντύνεστε	1	2	3

4. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σας παρουσιάστηκαν - είτε στη δουλειά σας είτε σε κάποια άλλη συνηθισμένη καθημερινή σας δραστηριότητα - κάποια από τα παρακάτω προβλήματα, εξαιτίας της κατάστασης της σωματικής σας υγείας;

(κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
α. Μειώσατε το χρόνο που συνήθως ξοδεύετε στη δουλειά ή σε άλλες δραστηριότητες	1	2
β. Επιτελέσατε λιγότερα από όσα θα θέλατε	1	2
γ. Περιορίσατε τα είδη της δουλειάς ή τα είδη άλλων δραστηριοτήτων σας	1	2
δ. Δυσκολευτήκατε να εκτελέσετε τη δουλειά ή άλλες δραστηριότητές σας (για παράδειγμα, καταβάλατε μεγαλύτερη προσπάθεια)	1	2

5. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σας παρουσιάστηκαν - είτε στη δουλειά σας είτε σε κάποια άλλη συνηθισμένη καθημερινή δραστηριότητα - κάποια από τα παρακάτω προβλήματα εξαιτίας οποιουδήποτε συναισθηματικού προβλήματος (λ.χ., επειδή νιώσατε μελαγχολία ή άγχος);

(κυκλώστε έναν αριθμό σε κάθε σειρά)

	ΝΑΙ	ΟΧΙ
α. Μειώσατε το χρόνο που συνήθως ξοδεύετε στη δουλειά ή σε άλλες δραστηριότητες	1	2
β. Επιτελέσατε λιγότερα από όσα θα θέλατε	1	2
γ. Κάνατε τη δουλειά σας ή και άλλες δραστηριότητες <u>λιγότερο προσεκτικά</u> απ' ότι συνήθως	1	2

6. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, σε ποιο βαθμό επηρέασε η κατάσταση της σωματικής σας υγείας ή κάποια συναισθηματικά προβλήματα τις συνηθισμένες κοινωνικές σας δραστηριότητες με την οικογένεια, τους φίλους, τους γείτονές σας ή με άλλες κοινωνικές ομάδες;

(βάλτε έναν κύκλο)

Καθόλου1
Ελάχιστα2
Μέτρια3
Αρκετά4
Πάρα πολύ5

7. Πόσο σωματικό πόνο νιώσατε τις τελευταίες 4 εβδομάδες;

(βάλτε έναν κύκλο)

Καθόλου1
Πολύ ήπιο2
Ηπιο3
Μέτριο4
Εντονο5
Πολύ έντονο6

8. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, πόσο επηρέασε ο πόνος τη συνηθισμένη εργασία σας (τόσο την εργασία έξω από το σπίτι όσο και μέσα σε αυτό);

(βάλτε έναν κύκλο)

Καθόλου1
 Λίγο2
 Μέτρια3
 Αρκετά4
 Πάρα πολύ5

9. Οι παρακάτω ερωτήσεις αναφέρονται στο πώς αισθανόσαστε και στο πώς ήταν γενικά η διάθεσή σας τις τελευταίες 4 εβδομάδες. Για κάθε ερώτηση, παρακαλείστε να δώσετε εκείνη την απάντηση που πλησιάζει περισσότερο σε ό,τι αισθανθήκατε. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, για πόσο χρονικό διάστημα -

(κυκλώστε ένα αριθμό σε κάθε σειρά)

	Συνεχώς	Το μεγαλύτερο διάστημα	Σημαντικό διάστημα	Μερικές φορές	Μικρό διάστημα	Καθόλου
α. Αισθανόσαστε γεμάτος/γεμάτη ζωντάνια;	1	2	3	4	5	6
β. Είχατε πολύ εκνευρισμό;	1	2	3	4	5	6
γ. Αισθανόσαστε τόσο πολύ πεσμένος/πεσμένη ψυχολογικά, που τίποτε δεν μπορούσε να σας φτιάξει το κέφι;	1	2	3	4	5	6
δ. Αισθανόσαστε ηρεμία και γαλήνη;	1	2	3	4	5	6
ε. Είχατε πολλή ενεργητικότητα;	1	2	3	4	5	6
στ. Αισθανόσαστε απελπισία και μελαγχολία;	1	2	3	4	5	6
ζ. Αισθανόσαστε εξάντληση;	1	2	3	4	5	6
η. Ησαστε ευτυχισμένος/ευτυχισμένη;	1	2	3	4	5	6
θ. Αισθανόσαστε κούραση;	1	2	3	4	5	6

10. Τις τελευταίες 4 εβδομάδες, για πόσο χρονικό διάστημα επηρέασαν τις κοινωνικές σας δραστηριότητες (π.χ. επισκέψεις σε φίλους, συγγενείς, κλπ.) η κατάσταση της σωματικής σας υγείας ή κάποια συναισθηματικά προβλήματα;

(βάλτε έναν κύκλο)

Συνεχώς1
 Το μεγαλύτερο διάστημα2
 Μερικές φορές3
 Μικρό διάστημα4
 Καθόλου5

11. Πόσο ΑΛΗΘΙΝΕΣ ή ΨΕΥΔΕΙΣ είναι οι παρακάτω προτάσεις στη δική σας περίπτωση;

(κυκλώστε ένα αριθμό σε κάθε σειρά)

	Εντελώς Αλήθεια	Μάλλον Αλήθεια	Δεν ξέρω	Μάλλον Ψέμα	Εντελώς Ψέμα
α. Μου φαίνεται ότι αρρωσταίνω λίγο ευκολότερα από άλλους ανθρώπους	1	2	3	4	5
β. Είμαι τόσο υγιής όσο όλοι οι γνωστοί μου	1	2	3	4	5
γ. Περιμένω ότι η υγεία μου θα χειροτερεύσει	1	2	3	4	5
δ. Η υγεία μου είναι εξαιρετική	1	2	3	4	5

Εβδομαδιαίο Ημερολόγιο Ύπνου				
Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος) _____ / _____ / _____ Patient's ID: _____	Παρακαλώ κυκλώστε την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει.			
Κατά την διάρκεια της προηγούμενης εβδομάδας, πόσο συχνά είχατε...	Όχι, Καθόλου	1-2 φορές	3-5 φορές	6-7 φορές
1. Πρόβλημα να σας πάρει ο ύπνος;	0	1	2	3
2. Ξυπνήσει κατά την διάρκεια της νύχτας;	0	1	2	3
3. Πρόβλημα στο να μείνετε κοιμισμένοι; (ξυπνάγατε νωρίτερα απ'ότι συνήθως;)	0	1	2	3
4. Την αίσθηση ότι ξυπνάγατε κουρασμένοι και ταλαιπωρημένοι;	0	1	2	3
5. Ένταση & στρες κατά την διάρκεια της ημέρας;	0	1	2	3
6. Την αίσθηση ότι ξυπνήσατε ξεκούραστοι;	0	1	2	3
Υπογραφή _____				

FATIGUE SEVERITY SCALE [FSS]

Διαβάστε τις παρακάτω δηλώσεις προσεκτικά. Μπορεί να συμφωνείτε ή να διαφωνείτε λίγο ή πολύ με κάθε μία από αυτές.

Σημαδέψτε στην κάθε δήλωση, πάνω στην κλίμακα αξιολόγησης, το σημείο που συμφωνείτε ή διαφωνείτε.

Α) Στο σημείο 1, όταν δεν συμφωνείτε καθόλου με την δήλωση.

Β) Στο σημείο 2 ή 3, αν διαφωνείτε κάπως, αλλά όχι ριζικά.

Γ) Στο σημείο 4, αν δεν μπορείτε ούτε να συμφωνήσετε ούτε να διαφωνήσετε.

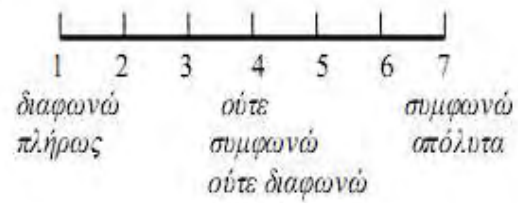
Δ) Στο σημείο 5 ή 6, αν συμφωνείτε κάπως με τη δήλωση.

Ε) Στο σημείο 7, αν συμφωνείτε πλήρως με τη δήλωση

ΔΗΛΩΣΗ

ΚΛΙΜΑΚΑ ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗΣ

1. Η ενεργητικότητά μου μειώνεται όταν είμαι κουρασμένος/η



2. Η σωματική άσκηση μου φέρνει κούραση



3. Κουράζομαι εύκολα



4. Η κούραση παρεμποδίζει τις δραστηριότητές μου



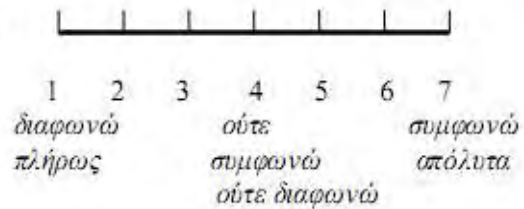
5. Η κούραση μου προκαλεί συχνά προβλήματα



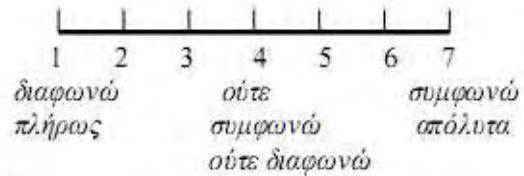
6. Η κούραση δεν μου επιτρέπει παρατεταμένη σωματική δραστηριότητα



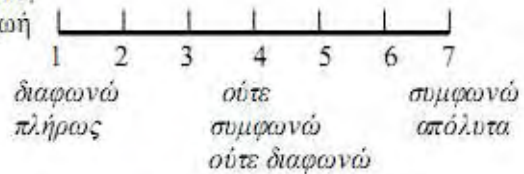
7. Η κούραση με εμποδίζει να εκτελέσω ορισμένα καθήκοντά μου ή να φέρω σε πέρας μερικές υποχρεώσεις μου



8. Η κούραση είναι ένα από τα τρία πιο σοβαρά μου συμπτώματα



9. Η κούραση παρεμποδίζει τη δουλειά μου, την οικογενειακή ή την κοινωνική μου ζωή



ΟΝΟΜΑ..... ΗΛΙΚΙΑ..... ΗΜΕΡ: / /....

ΒΑΘΜΟΛΟΓΙΑ:.....

FSS ©. Προσαρμογή και στάθμιση στα Ελληνικά:
Ζ. Κατσαρού, Σ. Μποσταντζοπούλου και συν., Εγκέφαλος 2007;44:150-157.

Κλίμακα Zung (Zung Self-Rating Depression Scale)				
Ημερομηνία (ημέρα / μήνας / έτος) _____ / _____ / _____ Patient's ID: _____		Παρακαλώ μαρκάρετε με το σήμα (✓) την απάντηση που σας αντιπροσωπεύει.		
Πόσο συχνά αισθάνεστε τα συναισθήματα που αναφέρονται στις παρακάτω προτάσεις;	Σπάνια	Κάποιες φορές	Αρκετές φορές	Τις περισσότερες φορές
1. Αισθάνομαι απογοητευμένος /η και λυπημένος /η				
2. Το πρωί είναι που αισθάνομαι καλύτερα				
3. Νιώθω ότι θέλω να κλάψω, ή κλαίω κάποιες φορές.				
4. Δυσκολεύομαι να κοιμηθώ το βράδυ				
5. Τρώω όπως πάντα				
6. Ακόμα απολαμβάνω το σεξ				
7. Πρόσεξα ότι χάνω βάρος				
8. Έχω προβλήματα δυσκοιλιότητας				
9. Η καρδιά μου χτυπά πιο γρήγορα τον τελευταίο καιρό				
10. Κουράζομαι χωρίς λόγο				
2005 Μονάδα Μελέτης Μυών & Μεταβολισμού © Αν. Καθηγητής Ιωάννης Στεφανίδης MD PhD				1

Κλίμακα Zung (συνέχεια) (Zung Self-Rating Depression Scale)				
Πόσο συχνά αισθάνεστε τα συναισθήματα που αναφέρονται στις παρακάτω προτάσεις;	Σπάνια	Κάποιες φορές	Αρκετές φορές	Τις περισσότερες φορές
11. Το μυαλό μου είναι καθαρό (χωρίς σκοτούρες) όπως και παλιά				
12. Μου φαίνεται εύκολο να κάνω διάφορα πράγματα όπως παλιά				
13. Είμαι ανήσυχος και δεν μπορώ να καθίσω ήρεμα				
14. Αισθάνομαι αισιόδοξος για το μέλλον				
15. Είμαι πιο δύστροπος/η απ'ότι ήμουν στο παρελθόν				
16. Μου φαίνεται εύκολο να παίρνω αποφάσεις				
17. Αισθάνομαι ότι είμαι χρήσιμος και αναγκαίος				
18. Έχω μια γεμάτη ζωή				
19. Αισθάνομαι ότι κάποιοι άνθρωποι θα ήταν καλύτερα εάν ήμουν νεκρός				
20. Ακόμα απολαμβάνω τα πράγματα που μου άρεσαν παλιά				

Υπογραφή



Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας

Τρίκαλα: 29/ 03 /2012

Αριθμ. Πρωτ.: 519

Αίτηση Εξέτασης της πρότασης για διεξαγωγή Έρευνας με τίτλο: Επιπολασμός του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ασθενείς με μεσογειακή αναιμία: επίδραση στους δείκτες υγείας και ποιότητας ζωής.

Επιστημονικώς υπεύθυνος-η / επιβλέπων-ουσα: Σακκάς Γεώργιος

Ιδιότητα: Ερευνητής Δ – Διδάσκων στο ΠΜΣ «Άσκηση & Υγεία»

Ίδρυμα: ΚΕΤΕΑΘ

Τμήμα: ΙΣΑΑ

Κύριος ερευνητής-τρια / φοιτητής-τρια: Ευθυμία Δημητριάδου

Πρόγραμμα Σπουδών: ΠΜΣ «Άσκηση και Υγεία»

Ίδρυμα: Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

Τμήμα: ΤΕΦΑΑ

Η προτεινόμενη έρευνα θα είναι:

Ερευνητικό πρόγραμμα Μεταπτυχιακή διατριβή Διπλωματική εργασία Ανεξάρτητη έρευνα

Τηλ. επικοινωνίας: 2431-500-911

Email επικοινωνίας: gsakkas@med.uth.gr

Η Εσωτερική Επιτροπή Δεοντολογίας του Τ.Ε.Φ.Α.Α., Πανεπιστημίου Θεσσαλίας μετά την υπ. Αριθμ. 2-1/22-2-2012 συνεδρίαση της εγκρίνει τη διεξαγωγή της προτεινόμενης έρευνας.

Ο Πρόεδρος της
Εσωτερικής Επιτροπής
Δεοντολογίας – ΤΕΦΑΑ

Τσιόκανος Αθανάσιος
Αναπληρωτής Καθηγητής

Αίτηση Συναίνεσης Δοκιμαζόμενου σε Ερευνητική Εργασία

1. Σκοπός της ερευνητικής εργασίας

Σκοπός αυτής της μελέτης είναι να εξεταστεί η συχνότητα εμφάνισης του συνδρόμου ανήσυχων ποδιών σε ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία, την επίπτωση του στους δείκτες γενικής υγείας και ποιότητας ζωής καθώς και να βρεθεί η πρωτογενής ή δευτερογενής αιτία του συνδρόμου με την βοήθεια του οικογενειακού ιστορικού των ασθενών.

Το σύνδρομο ανήσυχων ποδιών είναι μια κινητική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από μια ακατανίκητη επιθυμία των ασθενών να κουνούν τα άκρα τους ιδιαίτερα τα κάτω άκρα λόγω μιας ενοχλητικής ή δυσάρεστης αίσθησης. Τα συμπτώματα αυτά χειροτερεύουν στην ανάπαυση ιδίως το βράδυ προκαλώντας διαταραχή του ύπνου και περιστασιακά υπνηλία την ημέρα. Η συχνότητα του συνδρόμου αυτού είναι 3-10% στον γενικό πληθυσμό και διακρίνεται σε πρωτοπαθές και δευτεροπαθές.

2. Διαδικασία μετρήσεων

Αρχικά όλοι όσοι συμμετέχετε στην μελέτη θα απαντήσετε σε μια σειρά ερωτηματολογίων που θα αφορούν το ατομικό και οικογενειακό σας ιστορικό, την ποιότητα του ύπνου σας και αν εμφανίζετε τα συμπτώματα που οφείλονται στο σύνδρομο αυτό. Όσοι από τους ασθενείς έχετε το σύνδρομο, θα χρειασθεί να απαντήσετε και σε κάποιες επιπλέον ερωτήσεις ούτως ώστε να καθοριστεί η σοβαρότητα της κατάστασης σας, και αν το σύνδρομο έχει κάποια επίπτωση στην ποιότητα ζωής σας. Όσοι από τους ασθενείς που πάσχουν από το σύνδρομο θα ερωτηθούν επιπλέον εάν επιθυμούν να λάβουν μέρος σε μια «κατ' οίκον μελέτη ύπνου» για περαιτέρω διερεύνηση της ποιότητας και ποσότητας ύπνου. Όσοι δεν επιθυμούν να συμμετάσχουν στην μελέτη ύπνου θα συμπληρώσουν μόνο τα ερωτηματολόγια.

3. Κίνδυνοι και ενοχλήσεις

Θα γίνει ένας πλήρης εργαστηριακός έλεγχος ο οποίος θα γίνει προσπάθεια να συμπέσει με την ημέρα της μετάγγισης σας ούτως ώστε να αποφευχθεί ένα παραπάνω τρύπημα σας. Η αιμοληψία γίνεται από έμπειρο προσωπικό έτσι ώστε να ελαχιστοποιήσουμε τον κίνδυνο εμφάνισης μώλωπα στην περιοχή ή οποιασδήποτε άλλης ενόχλησης τοπικά.

4. Προσδοκώμενες ωφέλειες

Μέχρι σήμερα δεν έχει μελετηθεί το σύνδρομο αυτό στους πάσχοντες από β-μεσογειακή αναιμία. Αν με την μελέτη αυτή διαπιστωθεί ότι υπάρχει αυξημένη συχνότητα τότε ίσως οδηγείται ο γιατρός σας ευκολότερα στην διάγνωση του συνδρόμου και στην σωστή αντιμετώπιση του. Αυτό θα σημαίνει βελτίωση της ποιότητας ζωής και των διαταραχών του ύπνου στους ασθενείς με β-μεσογειακή αναιμία.

5. Δημοσίευση δεδομένων – αποτελεσμάτων

Η συμμετοχή σας στην έρευνα συνεπάγεται ότι συμφωνείτε με τη δημοσίευση των δεδομένων και των αποτελεσμάτων της, με την προϋπόθεση ότι οι πληροφορίες θα είναι ανώνυμες και δε θα αποκαλυφθούν τα ονόματα οποιουδήποτε από εσάς που συμμετέχετε. Τα δεδομένα που θα συγκεντρωθούν θα κωδικοποιηθούν με αριθμό, ώστε το όνομα σας δε θα φαίνεται πουθενά.

6. Πληροφορίες

Μη διστάσετε να κάνετε ερωτήσεις γύρω από το σκοπό, τον τρόπο πραγματοποίησης της εργασίας ή τον υπολογισμό της λειτουργικής σας ικανότητας. Αν έχετε κάποιες αμφιβολίες ή ερωτήσεις, ζητήστε μας να σας δώσουμε πρόσθετες εξηγήσεις. Μπορείτε να επικοινωνήσετε με την κα. Δημητριάδου στην μονάδα σας ή τον κ. Σακκά από το Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας στο 2431-500-911

7. Ελευθερία συναίνεσης

Συμμετέχετε στην εργασία εθελοντικά. Είστε ελεύθερος να μην συναινέσετε ή και να διακόψετε τη συμμετοχή σας όποτε επιθυμείτε. Η πιθανή σας άρνηση στην μελέτη δεν θα αλλάξει την ποιότητα της θεραπείας σας ούτε την σχέση σας με το προσωπικό της μονάδος.

Διάβασα το έντυπο αυτό και κατανοώ τις διαδικασίες που θα εκτελέσω. Συναινώ να συμμετέχω στην εργασία.

Ημερομηνία: __/__/__

Όνοματεπώνυμο και
υπογραφή συμμετέχοντος

Υπογραφή ερευνητή

Όνοματεπώνυμο και
υπογραφή παρατηρητή