



ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
ΔΕΟΝΤΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΗΘΙΚΗ ΣΤΙΣ ΒΙΟΪΑΤΡΙΚΕΣ ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ



*Μεταπτυχιακή Διπλωματική Εργασία*

*" Μελλοντικά υποσχόμενες θεραπείες καρδιαγγειακών νοσημάτων με μετάγγιση αναγεννητικών παραγόντων πλάσματος αίματος: Ηθικά και Δεοντολογικά διλήμματα "*

υπό

**ΗΛΙΑ ΚΑΝΕΛΛΟΥ**  
ΕΙΔΙΚΟΥ ΚΑΡΔΙΟΛΟΓΟΥ

Υπεβλήθη για την εκπλήρωση μέρους των  
απαιτήσεων για την απόκτηση του  
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης  
«Δεοντολογία και Ηθική στις Βιοϊατρικές Επιστήμες»

Λάρισα, 2022

**Επιβλέπουσα:**

Γεωργία Καϊάφα, Αν. Καθηγήτρια Αιματολογίας-θρομβοεμβολικών παθήσεων, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

**Τριμελής Συμβουλευτική Επιτροπή:**

1. Γεωργία Καϊάφα, Αν. Καθηγήτρια Αιματολογίας-θρομβοεμβολικών παθήσεων, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης-(Επιβλέπουσα)
2. Παρασκευή Κώτση, Αιματολόγος, Επίκουρη Καθηγήτρια Ιατρικής των Μεταγγίσεων, Ιατρικό Τμήμα, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας
3. Νικόλαος Γιαννακούλας, Επίκουρος Καθηγητής Παθολογίας – Αιματολογίας, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Θεσσαλίας

**Τίτλος εργασίας στα αγγλικά:**

“Novel promising treatments of cardiovascular diseases based on rejuvenating factors and blood transfusions. Ethical and deontological dilemmas”

## Πίνακας Περιεχομένων

### Κεφάλαιο 1. Εισαγωγή

1.1	Ιστορική αναδρομή.....σελ. 8
1.2	Μεταγγίσεις.....σελ. 9
1.3	Καρδιαγγειακά Νοσήματα-Καρδιακή Ανεπάρκεια.....σελ.11
1.4	Μεταγγίσεις, παραβίωση. Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης 11 (GDF11).....σελ. 15

### Κεφάλαιο 2. Σκοπός & Μεθοδολογία

2.1	Σκοπός.....σελ.16
2.2	Μεθοδολογία.....σελ.16
2.3	Διάγραμμα ροής, PICOS, PEDro Scales.....σελ.18

### Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα.....σελ. 23

### Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

4.1	Χορήγηση των μεταγγίσεων για παρούσες και για μελλοντικές θεραπείες των καρδιαγγειακών νοσημάτων.....σελ. 26
4.2	Βιοηθικές αρχές & διλήματα που διέπουν τις μεταγγίσεις.....σελ. 26

### Κεφάλαιο 5. Προτάσεις – Συμπεράσματα.....σελ. 31

Βιβλιογραφία.....σελ. 33
--------------------------

## Πρόλογος-ευχαριστίες

Η παρούσα διπλωματική εργασία πραγματοποιήθηκε στα πλαίσια του Μεταπτυχιακού Προγράμματος Σπουδών “Δεοντολογία και Ηθική στις Βιοϊατρικές Επιστήμες” του Τμήματος Ιατρικής της Σχολής Επιστημών Υγείας του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, κατά το ακαδημαϊκό έτος 2021-2022.

Οφείλω να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες, προς την επιβλέπουσα της διπλωματικής εργασίας, κ. Γεωργία Καϊάφα, Αν. Καθηγήτρια Αιματολογίας-Θρομβοεμβολικών Παθήσεων του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου Θεσσαλονίκης (ΑΠΘ), για την πολύτιμη καθοδήγηση της σε κάθε στάδιο εκπόνησης της διπλωματικής αυτής εργασίας.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την οικογένεια μου, για την πολύτιμη και πολυεπίπεδη υποστήριξή της, κατά την περίοδο της Ακαδημαϊκής μου εξέλιξης.

# Περίληψη

## Εισαγωγή

Η επιστημονική έρευνα και πρόοδος στον τομέα της αναγεννητικής ιατρικής και της καρδιαιματολογίας, είχε ως αποτέλεσμα την εφαρμογή καινοτόμων θεραπευτικών στρατηγικών και μεθόδων σε ασθενείς με καρδιαγγειακά νοσήματα. Πράγματι, το σύνολο των κλινικών εκδηλώσεων των καρδιολογικών νοσημάτων, το οποίο συνοψίζεται και περιγράφεται με τον γενικότερο όρο της καρδιακής ανεπάρκειας, συσχετίζεται με αιματολογικά νοσήματα και ιδιαίτερα με την αναιμία.

Η αναιμία χαρακτηρίζεται πλέον παράγοντας κινδύνου καρδιακής ανεπάρκειας και η διόρθωση της καλλιεργεί θεραπευτικές προσδοκίες. Ιδιαίτερα, η διόρθωση της αναιμίας με μετάγγιση, βελτιώνει τη συμπτωματολογία και αυξάνει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Παράλληλα, υπάρχουν μελέτες σε ζωικά μοντέλα (επίμυες) διαφορετικής ηλικίας με κοινή αιματική κυκλοφορία (τεχνική παραβίωσης), οι οποίες φέρουν ενδείξεις αναστροφής της καρδιακής ανεπάρκειας και ιδιαίτερα της καρδιακής υπερτροφίας. Παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν και σε μεταγγίσεις αίματος, όταν ο δότης ήταν νεαρής ηλικίας. Πράγματι, η αύξηση της συγκέντρωσης δύο συγκεκριμένων πρωτεϊνών στην αιματική κυκλοφορία (παράγοντας διαφοροποίησης I1 η/και μυοστατίνης), που παρατηρείται κατά την παραβίωση ή κατά τη μετάγγιση αίματος από νεαρό δότη, συσχετίζεται με αναστροφή των κυτταρικών βλαβών γήρανσης και συνεπώς και με αναστροφή της καρδιακής ανεπάρκειας.

Η χρονική παράταση της βιολογικής λειτουργίας της καρδιάς και συνεπώς η αύξηση του μέσου όρου ζωής με παρεμβάσεις (παραβίωση ή μετάγγιση), καλλιεργεί προσδοκίες στον τομέα της καρδιαιματολογίας και της αναγεννητικής ιατρικής, παράλληλα όμως εγείρει προβληματισμούς και προκλήσεις, ιδιαίτερα όσον αφορά τις μεταγγίσεις. Συγκεκριμένα, τίθενται ποικίλα βιοηθικά ερωτήματα αναφορικά με το κόστος, τη προέλευση των παραγώγων αίματος, τον δικαιούχο των μεταγγίσεων και τις κοινωνικοπολιτικές επιδράσεις που θα επιφέρει η αύξηση του μέσου όρου ζωής, ως απόρροια εφαρμογής των εν λόγω θεραπειών. Συνεπώς, εγείρονται διλήμματα κοινωνικά, οικονομικά και ηθικά, τα οποία ενισχύονται και από τοπικές πολιτισμικές και θρησκευτικές παραδόσεις (εστιάζονται περισσότερο στα πιστεύω τους ως αποδεκτή καθιερωμένη και ηθικά πρακτική, παρά στην αποδεδειγμένη ιατρική θεραπευτική πρακτική), αναφορικά με τις των εν λόγω θεραπείες, οπότε και θα πρέπει να αναθεωρηθεί το βιοηθικό πλαίσιο που τις διέπει.

## **Σκοπός**

Ο καθορισμός του βιοηθικού πλαισίου, που θα διέπει την εφαρμογή καινοτόμων θεραπειών καρδιακής ανεπάρκειας μέσω μετάγγισης. Συγκεκριμένα, η μετάγγιση στοχεύει στη διόρθωση της αναιμίας ή/και στην αύξηση αναγεννητικών παραγόντων πλάσματος αίματος (αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης 11 ή/και Μυοστατίνης όταν η μετάγγιση προέρχεται από δότες νεαρής ηλικίας).

## **Υλικά μέθοδοι**

Ανασκόπηση της βιβλιογραφίας από ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων παγκόσμιας ιατρικής βιβλιογραφίας (Pubmed, Google Scholar, Medline και Research Gate), όπου αναζητήθηκαν επιστημονικές εργασίες αναφορικά με βιοηθικά διλήμματα στην εφαρμογή καινοτόμων θεραπειών καρδιακής ανεπάρκειας, μέσω μετάγγισης ή μέσω αύξησης αναγεννητικών παραγόντων πλάσματος αίματος (στην περίπτωση δοτών αίματος νεαρής ηλικίας). Συγκεκριμένες λέξεις κλειδιά χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση της βιβλιογραφίας, ώστε να σχεδιαστεί και να οργανωθεί η δομή της διπλωματικής εργασίας. Αφού ολοκληρώθηκε η βιβλιογραφική αναζήτηση, επιλέχθηκαν με τη χρήση διαγράμματος ροής τα πλέον κατάλληλα, σχετικά και πρόσφατα άρθρα βασιζόμενα σε συγκεκριμένα ποιοτικά κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού.

## **Συμπέρασμα/Αποτελέσματα**

Πριν από την εφαρμογή καινοτόμων θεραπειών καρδιακής ανεπάρκειας μέσω μετάγγισης ή μέσω αύξησης αναγεννητικών παραγόντων πλάσματος αίματος στην περίπτωση δοτών νεαρής ηλικίας, κρίνεται αναγκαία η ορθολογιστική χρήση τους, λαμβάνοντας υπόψιν βασικές αρχές βιοηθικής και δεοντολογίας (αυτονομίας, συγκατάθεσης, ωφελείν ή μη βλάπτειν, ματαιότητας της θεραπείας και απόσυρσης, μη κλιμάκωσης ή/και της απόσυρσης της υποστηρικτικής αγωγής, δικαιοσύνης κ.α). Συνεπώς, ποικίλα ερωτήματα πρέπει να απαντηθούν, προκειμένου να καθοριστούν τα βιοηθικά κριτήρια έλλογης χρήσης των εν λόγω θεραπειών, αναφορικά με την παράταση της ζωής, ώστε τόσο ο ασθενής, όσο και το γενικότερο κοινωνικό σύνολο να διαφυλάσσουν την αξιοπρέπεια ή/και τα δικαιώματά τους.

**Λέξεις- Κλειδιά:** παραβίωση, παράγοντας διαφοροποίησης 11, μυοστατίνη, καρδιακή ανεπάρκεια, αναιμία, μεταγγίσεις, βιοηθική.

# Abstract

## Introduction

Technological advances and research progress in the field of regenerative medicine and in cardio-hematology, resulted the discovery of innovative treatment strategies and methods in patients with cardiovascular diseases. Indeed, clinical manifestations of cardiovascular diseases, summarized and described by the general term of heart failure, are correlated with hematological disorders and especially with anemia.

Anemia is considered as a potential risk factor for heart failure and so the improvement of anemia is correlated with therapeutic expectations and challenges. In particular, the correction of anemia by blood transfusion improves the symptoms and increases the survival rate and the quality of life in heart failure patients. Additionally, studies in animal models (laboratory mice) with different ages who shares artificially common blood circulation (parabiosis technique), reveled evidence of heart failure reverse remodeling and especially reverse of cardiac hypertrophy. The reverse was also proved during studies with blood transfusion from a young donor to an old one. Increased concentration of two specific circulating proteins (differentiating factor 11 and / or myostatin), observed in older subjects during transfusions from young donors or during parabiosis, was associated with the reverse of age-related cell damage and therefore with the reverse of heart failure.

In conclusion, chronical prolongation of heart's biological function and therefore increase of the average life expectancy with interventions (transfusion) is a challenging topic with expectations in the field of cardio-hematology and regenerative medicine, but at the same time raises bioethics concerns, especially regarding blood transfusions. Specifically, the spectrum of bioethical challenges includes issues regarding blood transductions (cost, donor, receiver) and also socio-cultural effects related with increased life expectancy (as a result of the implementation of these novel treatments).

Therefore, the variety of bioethics dilemmas regarding transfusions (cost, receiver, donor) and also the socio-cultural effects of the life expectancy prolongation, should be debated. In conclusion, social, economic, and moral dilemmas are arising and considering also cultural and religious traditions (focusing mainly on their beliefs as an accepted and ethical practice, rather than evidence-based medicine), they all complicate further the dilemmas of the novel treatments. In conclusion, the relative bioethic dilemmas should be firstly clarified in a revised bioethical framework, before starting the implementation of the relative novel treatments in the heart failure patients.

## **Scope**

Definition of the bioethical framework that will govern the implementation of innovative treatments for heart failure patients: transfusions of blood (increased concentration of plasma rejuvenating factors-growth differentiation factor -11 and/or Myostatin in case of young donors).

## **Methods**

Reviewing the literature from electronic databases of world medical literature (Pubmed, Google Scholar, Medline and research gate), where scientific papers were sought regarding bioethical dilemmas in application of innovative treatments of heart failure: transfusion of blood (plasma regenerative agents in case of young donors). Specific keywords were used during literature search, in order to design and organize the structure of the manuscript. After literature research, the most appropriate, relevant and recent articles were selected, using a flowchart, based on specific quality inclusion and exclusion criteria.

## **Results/Conclusions**

Before implementing innovative treatments for heart failure through blood transfusion in anemic patients or through increasing of plasma regenerative agents (case of blood transfusion from young donors), is important to determine the indications for their rational use, considering basic principles of bioethics (autonomy, patient's express consent, benefit and non-harm, futility of treatment and withdrawal, moral justice etc). Therefore, a variety of questions need to be answered, in order to determine the bioethical criteria for reasonable use of the novel treatments (resulting life extension), in order to promote dignity and patient's rights.

**Key words:** Parabiosis, Growth Differentiating Factor 11, myostatin, heart failure, anemia, transfusions, bioethics.



## 1. Εισαγωγή

### 1.1. Ιστορική Αναδρομή

Οι πρώτες αναφορές μεταγγίσεων αίματος έχουν ως αφετηρία τον 15ο αιώνα σε φυλές των Ίνκας και ήταν συνήθως επιτυχείς, λόγω της επικράτησης της ομάδας αίματος όμικρον (O) στον εν λόγω απομονωμένο πληθυσμό [1]. Οι πρώτες καταγεγραμμένες πειραματικές προσπάθειες μεταγγίσεων στην Ευρώπη, πραγματοποιήθηκαν στις αρχές του 17ου αιώνα από τον William Harvey και στέφθηκαν με επιτυχία σε ζωικά μοντέλα. Την ίδια εποχή οποιαδήποτε προσπάθεια μετάγγισης αίματος στο ανθρώπινο είδος, είχε οδυνηρά και συχνά θανατηφόρα κατάληξη [2]. Επίσης την ίδια εποχή ο Richard Lower πειραματίστηκε με ζωικά μοντέλα και τα έθεσε με δικιά του ανατομική τεχνική σε κοινή αιματική κυκλοφορία, οπότε και ήταν ο πρώτος που πραγματοποίησε επιτυχημένη μετάγγιση αίματος μεταξύ ζωικών οργανισμών [3]. Ο ιατρός Δρ. Jean Baptiste Denys το 1667 πραγματοποίησε την πρώτη μετάγγιση από ζωικό μοντέλο σε άνθρωπο με επιτυχία [4], ενώ από τον 17<sup>ο</sup> έως και τον 19<sup>ο</sup> αιώνα δεν πραγματοποιήθηκαν πειραματικές προσπάθειες μεταγγίσεων, λόγω θρησκευτικών πεποιθήσεων που επικράτησαν στην Ευρώπη και εμπόδισαν την πρόοδο των επιστημών γενικότερα, οπότε και των μεταγγίσεων ειδικότερα.

Στις αρχές του 19<sup>ου</sup> αιώνα ο Δρ. Jamew Blundell, προκειμένου να αντιμετωπίσει την αιμορραγία, εφηύρε ειδική συσκευή μεταγγίσεων και πραγματοποίησε την πρώτη μετάγγιση ανάμεσα σε ανθρώπους [5]. Από εκεί και έπειτα πραγματοποιήθηκαν αρκετές προσπάθειες μεταγγίσεων μεταξύ ανθρώπων με επιτυχίες, αλλά και αποτυχίες, ενώ το Νοσοκομείο του Εδιμβούργου, που κατείχε σταδιακά τη μεγαλύτερη εμπειρία στις μεταγγίσεις, αργότερα έγινε το πρώτο Ειδικευμένο Κέντρο μεταγγίσεων με τράπεζα συλλογής αίματος [6].

Το 1901 ο αυστριακός Karl Landsteiner, ανακάλυψε την ύπαρξη των ομάδων αίματος, ενώ ο Jan Jansky ταξινόμησε το αίμα σε τέσσερις ομάδες, οπότε και άνοιξε τον δρόμο για ασφαλείς μεταγγίσεις. Κατά τη διάρκεια, αλλά και μετά τον δεύτερο παγκόσμιο πόλεμο, όπου οι ανάγκες για μεταγγίσεις ήταν αυξημένες, η μέθοδος των μεταγγίσεων εξελίχθηκε ραγδαία, οπότε και καθιερώθηκε ως ιατρικά επιστημονική πράξη. Παράλληλα όμως, η ευρεία χρήση των μεταγγίσεων ανέσυρε στην επιφάνεια πληθώρα βιοηθικών διλημμάτων, τα οποία ενισχύθηκαν και περιπλέχθηκαν περαιτέρω από θρησκευτικές και πολιτισμικές παραδόσεις και πεποιθήσεις [7].

## 1.2 Μεταγγίσεις

Οι μεταγγίσεις συχνότερα αφορούν: μετάγγιση ερυθρών αιμοσφαιρίων ή παραγώγων αίματος.

Οι μορφές των μεταγγιζόμενων ερυθρών αφορούν:

- Ολικό αίμα
- Συμπυκνωμένα ερυθρά (ΣΕ)
- Πλυμένα συμπυκνωμένα ερυθρά
- Λευκαφαιρεμένα συμπυκνωμένα ερυθρά
- Ακτινοβολημένα συμπυκνωμένα ερυθρά
- Κατεψυγμένα συμπυκνωμένα ερυθρά

Αναφορικά με τη μετάγγιση παραγώγων αίματος:

- Η μετάγγιση αίματος αποτελεί ένα είδος μεταμόσχευσης, καθώς ένας ξένος βιολογικός ιστός μεταφέρεται σε άλλο άτομο.
- Είναι αναμφισβήτητο ότι όταν εφαρμόζεται ορθολογικά μπορεί να είναι σωτήρια για την ανθρώπινη ζωή, αλλά δεν παύει να συνοδεύεται από επιπλοκές, μερικές φορές πολύ σοβαρές έως θανατηφόρες.
- Προκειμένου να περιοριστεί η έκθεση των ασθενών σε κινδύνους και να διασφαλιστεί η επάρκεια των παραγώγων αίματος, θα πρέπει η μετάγγιση παραγώγων αίματος να είναι επιστημονικά τεκμηριωμένη και βασισμένη σε διεθνείς κατευθυντήριες οδηγίες .

Οι ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τις μεταγγίσεις διακρίνονται σε άμεσες και απώτερες (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Ανεπιθύμητες αντιδράσεις κατά τις μεταγγίσεις.

ΑΜΕΣΕΣ	ΑΠΩΤΕΡΕΣ
<input type="checkbox"/> Οξείες αιμολυτικές αναιμίες	<input type="checkbox"/> Λοιμώξεις: Ιογενείς, μικρόβια, πρωτόζωα
<input type="checkbox"/> Πυρετικές αντιδράσεις	<input type="checkbox"/> Υπερφόρτωση με σίδηρο (Fe)
<input type="checkbox"/> Αλλεργικές αντιδράσεις	<input type="checkbox"/> Αλλοανοσοποίηση
<input type="checkbox"/> Αναφυλακτικές αντιδράσεις	<input type="checkbox"/> Πορφύρα μετά μετάγγιση
<input type="checkbox"/> Συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια	<input type="checkbox"/> Ανοσοκαταστολή (immunomodulation)
<input type="checkbox"/> Σηπτική καταπληξία	
<input type="checkbox"/> Εμβολή από αέρα	
<input type="checkbox"/> Υποθερμία, υποασβεστιαμία	
<input type="checkbox"/> Μη ανοσολογική αιμόλυση	

Οι ενδείξεις για μετάγγιση περιγράφονται στον Πίνακα 2.

Πίνακας 2. Ενδείξεις μεταγγίσεων.

Ενδείξεις μετάγγισης ερυθροκυττάρων	Ενδείξεις μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων (ΣΕ) σε οξεία αναιμία	Ενδείξεις μετάγγισης συμπυκνωμένων ερυθροκυττάρων (ΣΕ) σε χρόνια αναιμία	Ενδείξεις μετάγγισης σε μαζική αιμορραγία	Ενδείξεις μετάγγισης ΣΕ σε ασθενείς της ΜΕΘ
1. Οξεία αναιμία 2. Χρόνια αναιμία 3. Μαζική απώλεια αίματος 4. Καρδιαγγειακή Νόσος 5. Χειρουργικές επεμβάσεις 6. Μεταμόσχευση αιμοποιητικών κυττάρων. 7. Μεταμόσχευση συμπαγών οργάνων 8. Καρδιακή Ανεπάρκεια	1. Ασθενείς με αιμοσφαιρίνη: Hb<6-7 gr/dl 2. Σε ασθενείς με τιμές Hb:7-10 gr/dl απαιτείται εξατομίκευση της αντιμετώπισης του περιστατικού με βάση την κλινική κατάσταση (π.χ. καρδιαγγειακά νοσήματα κ.λ.π.) 3. Σε ασθενείς με Hb>10gr/dl σπάνια απαιτείται μετάγγιση	1. Διατήρηση αιμοσφαιρίνης σε επίπεδα που διασφαλίζουν έλλειψη συμπτωμάτων αναιμίας 2. Προσδιορισμός αιτίου και θεραπεία αποκατάστασης (πχ B12, Fe, φυλλικό κλπ) 3. Χορήγηση ερυθροποιητίνης 4. Σπάνια σε ασθενείς με Hb > 8 g/dl εκτός εάν συνυπάρχουν καρδιακές, αναπνευστικές διαταραχές 5. Σε χημειοθεραπεία και με όριο Hb=10 g/dl 6. Ομόζυγος μεσογειακή αναιμία: στόχος Hb=9-10 g/dl 7. Δρεπανοκυτταρική αναιμία : όριο Hb < 7 g/dl ή σε αγγειοαποφρακτική κρίση 8. Σοβαρή θρομβοπενία: διατήρηση Hct=30%	1. Διατήρηση όγκου αίματος 2. Ενεργοποίηση πρωτοκόλλου μαζικής μετάγγισης και ενημέρωση του προσωπικού που εμπλέκεται σ' αυτό 3. Διατήρηση αιμοσφαιρίνης>8gr/dl 4. Διατήρηση αριθμού αιμοπεταλίων >75.000 ή >100.000 σε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις 5. Διατήρηση χρόνου προθρομβίνης (PT) και Ενεργοποιημένος Χρόνος Μερικής Θρομβοπλαστίνης (APTT) σε τιμές <1,5x του φυσιολογικού	Εξατομίκευση της απόφασης λόγω της σοβαρότητας της κατάστασης των ασθενών • Τα γενικά όρια συμπεριλαμβάνουν: 1. Ασθενείς χωρίς ενεργό αιμορραγία: οριακή τιμή Hb=7 gr/dl 2. Ασθενείς με σηπτικό shock: οριακή τιμή Hb=8-10 gr/dl 3. Ασθενείς με χρόνια καρδιακή νόσο: οριακή τιμή Hb=7 gr/dl 4. Ασθενείς με οξεία καρδιακή νόσο: οριακή τιμή Hb=8-10 gr/dl

Οι ενδείξεις και οι αντενδείξεις για χορήγηση νωπού κατεψυγμένου πλάσματος (FFP) περιγράφονται στο Πίνακα 3.

Πίνακας 3. Ενδείξεις και αντενδείξεις χορήγησης νωπού κατεψυγμένου πλάσματος (FFP).

Ενδείξεις χορήγησης FFP	Αντενδείξεις χορήγησης FFP
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Θρομβωτική Θρομβοπενική Πορφύρα (TTP)</li> <li>• Ανεπάρκεια παραγόντων πήξης, όταν δεν υπάρχει ο κατάλληλος συμπυκνωμένος παράγοντας</li> <li>• Αφαιμαξομετάγγιση</li> <li>• Ανεπάρκεια πολλών παραγόντων πήξης που συνοδεύεται από σοβαρή αιμορραγία ή/και διάχυτη ενδοαγγειακή πήξη</li> <li>• Ηπατική ανεπάρκεια</li> <li>• Αναστροφή δράσης κουμαρινικών σε ασθενή με αιμορραγία, όταν δεν υπάρχει το κατάλληλο προθρομβινικό σύμπλεγμα</li> <li>• Μαζική μετάγγιση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Δυσανεξία στο πλάσμα</li> <li>• Έλλειψη ανοσοσφαιρίνης IgA</li> <li>• Καρδιακή ανεπάρκεια</li> <li>• Πνευμονικό οίδημα</li> </ul>

### 1.3 Καρδιαγγειακά Νοσήματα-Καρδιακή Ανεπάρκεια.

Οι κλινικές εκδηλώσεις των καρδιαγγειακών νοσημάτων περιγράφονται συνήθως με το γενικότερο όρο της καρδιακής ανεπάρκειας (ΚΑ). Η ΚΑ αποτελεί κλινική οντότητα, η οποία επιδημιολογικά λόγω της αύξησης του αριθμού, αλλά και της γήρανσης του πληθυσμού, τείνει να λάβει διαστάσεις επιδημίας, με την επίπτωση στις αναπτυσσόμενες χώρες να εκτιμάται στο 1-2% του γενικού πληθυσμού [8]. Η ΚΑ αποτελεί ένα σύνθετο κλινικό σύνδρομο, που συνοδεύεται από δυσλειτουργία του μυοκαρδίου με παράλληλη προοδευτική δυσπροσαρμοστικότητα στη νευροορμονική ενεργοποίηση του καρδιαγγειακού και του νεφρικού συστήματος, με αποτέλεσμα σταδιακά την κυκλοφοριακή ανεπάρκεια και συμφόρηση [8]. Οι εμπλεκόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί της ΚΑ αποτελούν αφορμή ύπαρξης πολλαπλών προτεινόμενων ορισμών του συνδρόμου, ωστόσο οι επικρατέστεροι και συνήθως προτεινόμενοι στην βιβλιογραφία ορισμοί είναι εξής:

α) Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες της Ευρωπαϊκής Καρδιολογικής Εταιρίας (European Society of Cardiology - ESC), με τον όρο ΚΑ περιγράφεται το κλινικό σύνδρομο, που χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη τυπικών συμπτωμάτων (δύσπνοια, οίδημα στα σφυρά κ.α.) και σημείων (υψηλή πίεση σφαγίτιδας φλέβας, περιφερικό οίδημα, πνευμονικοί τρίζοντες στην

ακρόαση κ.α.) ΚΑ [8], αποδιδόμενα σε δομική ή/και λειτουργική καρδιακή βλάβη, η οποία και προκαλεί μειωμένη καρδιακή παροχή ή/και υψηλές ενδοκαρδιακές πιέσεις στην ηρεμία ή στην κόπωση [9,10].

β) Σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες του Αμερικανικού Κολεγίου Καρδιολογίας και του Αμερικάνικου Συλλόγου Καρδιολογίας (ACCF/AHA), η ΚΑ ορίζεται ως σύνθετο κλινικό σύνδρομο, αποτέλεσμα δομικής ή λειτουργικής μυοκαρδιακής διαταραχής, το οποίο επηρεάζοντας την καρδιακή αντλητική ικανότητα (πλήρωση ή/κ εξώθηση), εκδηλώνεται με δύσπνοια και καταβολή δυνάμεων (περιορίζοντας την ικανότητα και την ανοχή στην άσκηση), καθώς και με κατακράτηση υγρών, οδηγώντας σε πνευμονική ή/και σπλαχνική αγγειακή συμφόρηση ή περιφερικά οιδήματα [11].

Από τους εν λόγω ορισμούς διαφαίνεται η απουσία συγκεκριμένης ειδικής διαγνωστικής μεθόδου για την ΚΑ, οπότε ο διαγνωστικός προσανατολισμός κατευθύνεται κυρίως σε χρήση κλινικών δεδομένων (ιστορικό και κλινική εξέταση). Παράλληλα, η ανάδειξη υποκείμενης καρδιακής νόσου από αντικειμενικά ευρήματα δομικής ή λειτουργικής καρδιακής δυσλειτουργίας, συνεικονούν στον κεντρικό διαγνωστικό άξονα της ΚΑ. Επιπρόσθετα, τελική αναγνώριση του υποκείμενου καρδιακού νοσήματος (διαταραχή της συστολικής ή/κ διαστολικής λειτουργίας, των καρδιακών βαλβίδων, του περικαρδίου, του ενδοκαρδίου και του ερεθισματογωγού συστήματος παραγωγής και αγωγής του ηλεκτρικού ερεθίσματος), η οποία και θα επιφέρει αδυναμία παροχής αίματος προς την περιφέρεια για την κάλυψη ιστικών μεταβολικών απαιτήσεων, θα αποτελέσει και τον καθοριστικό παράγοντα χάραξης θεραπευτικής προσέγγισης της ΚΑ.

Η ταξινόμηση της ΚΑ αποτελεί τη βάση για τον προσδιορισμό της πρόγνωσης, την επιλογή της θεραπείας καθώς και για την εκτίμηση της ανταπόκρισης στη θεραπεία. Η βιβλιογραφία αναδεικνύει τρία (3) κύρια συστήματα ταξινόμησης:

Α.Ταξινόμηση με βάση το κλάσμα εξωθήσεως (ΚΕ) (ejection fraction-EF) της αριστερής κοιλίας (LVEF).

Η ταξινόμηση με βάση το ΚΕ, χρησιμοποιήθηκε στις περισσότερες κλινικές μελέτες, όπου και προσδιορίστηκε αναίμακτα με τη χρήση δισδιάστατης ή/κ τρισδιάστατης διαθωρακικής υπερηχογραφίας.

Οπότε η ταξινόμηση της ΚΑ σύμφωνα με την ESC [1], έχει ως εξής:

- όταν το EF  $\geq 50\%$  τότε η ΚΑ ορίζεται ως ΚΑ διατηρημένου ΚΕ (ΚΑδΚΕ) (Heart failure preserved ejection fraction-HFpEF).
- όταν το EF  $< 40\%$  ως ΚΑ μειωμένου ΚΕ (ΚΑμΚΕ) (Heart failure reduced ejection fraction-HFrEF).

Σύμφωνα με την ESC πιθανότατα η ΚΑμΚΕ και η ΚΑδΚΕ αποτελούν δυο διακριτούς ξεχωριστούς φαινοτύπους της ΚΑ [12-15] ή διαδοχικά στάδια του ενιαίου συνδρόμου της ΚΑ [16,17].

- όταν το EF=40%-49% ως ΚΑ μέσου εύρους ΚΕ (ΚΑμεΚΕ) (Heart failure mid-range ejection fraction-HFmrEF). Οι ασθενείς με ΚΑμεΚΕ κατά πάσα πιθανότητα παρουσιάζουν κυρίως ήπια συστολική δυσλειτουργία, αλλά και χαρακτηριστικά διαστολικής [17].

Β. Ταξινόμηση με βάση τον χρόνο εμφάνισης, τον τρόπο εκδήλωσης και εξέλιξης της ΚΑ [11,1].

Οπότε διακρίνεται σε:

- Ασυμπτωματική ΚΑ (οι ασθενείς δεν έχουν εκδηλώσει τυπικά συμπτώματα ή σημεία ΚΑ).
- Οξεία νεοεμφανιζόμενη (πρώτη εκδήλωση ΚΑ με οξεία ή βραδεία έναρξη).
- Υποτροπιάζουσα ή παροξυσμική ΚΑ.
- Σταθερή χρόνια ΚΑ (τα συμπτώματα και τα σημεία παραμένουν ίδια χωρίς αλλαγή τουλάχιστον για χρονική διάρκεια 30 ημερών).
- Απορρυθμιζόμενη ΚΑ (τα συμπτώματα και τα σημεία μεταβάλλονται και αυξάνουν σε ένταση και συχνότητα εμφάνισης).
- Συμφορητική ΚΑ (οξεία ή χρόνια ΚΑ συνοδεία συμπτωμάτων καρδιαγγειακής κυκλοφορικής συμφόρησης σε έδαφος κατακράτησης ύδατος και νατρίου).

Γ. Ταξινόμηση με βάση τη σοβαρότητα της συμπτωματολογίας της ΚΑ.

Σύμφωνα με τη λειτουργική ταξινόμηση της ΚΑ κατά New York Heart Association (NYHA) [18] διακρίνονται τέσσερις κλάσεις:

Κλάση I: Κανένας περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα.

Κλάση II: Ήπιος περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα.

Κλάση III: Σημαντικός περιορισμός στη φυσική δραστηριότητα.

Κλάση IV: Αδυναμία εκτέλεσης οποιασδήποτε φυσικής δραστηριότητας χωρίς την εμφάνιση αισθήματος δυσφορίας. Ύπαρξη συμπτωματολογίας ακόμη και κατά την ηρεμία.

Η αντιμετώπιση και η πρόγνωση της ΚΑ εξαρτώνται από την αιτία πρόκλησής της. Ποικίλες δομικές, μηχανικές ή ηλεκτρικές δυσλειτουργίες καθώς και λοιμώδεις και γενετικοί παράγοντες αποτελούν τις κύριες αιτίες ΚΑ. Η ύπαρξη και η συχνότητα εμφάνισης των εν λόγω αιτιών διαφοροποιούνται γεωγραφικά μεταξύ αναπτυγμένων και αναπτυσσόμενων χωρών, ενώ επιπλέον η συχνότητα εμφάνισής τους έχει μεταβληθεί σε σχέση με το παρελθόν [19]. Στην ΚΑδΚΕ, παρατηρείται προοδευτική δυσλειτουργία του μυοκαρδίου σε έδαφος αντιστρεπτών και μη αιτιών. Συγκεκριμένα, η αύξηση της ηλικίας, το γυναικείο φύλο και οι γονιδιακές διαταραχές αποτελούν μη αντιστρεπτά αίτια, ενώ η οξεία ή χρόνια υπερφόρτιση όγκου ή πίεσης (λόγω βαλβιδοπαθειών, υπέρτασης, συγγενών καρδιοπαθειών κ.α.), ο διαβήτης, η παχυσαρκία, η υπέρταση και η κολπική μαρμαρυγή είναι αναστρέψιμα αίτια [20].

Ανεξάρτητα από το αρχικό αίτιο πρόκλησης, οι παθοφυσιολογικοί καθώς και οι σχετικοί αντιρροπιστικοί μηχανισμοί είναι παρόμοιοι στα διαφορετικά είδη ΚΑ. Συγκεκριμένα, το κύριο κοινό παθοφυσιολογικό χαρακτηριστικό είναι η καρδιακή αναδιαμόρφωση, η οποία ορίζεται ως η ιστολογική καρδιακή αναδιαμόρφωση, που επιφέρει αλλοιώσεις στη δομή και τη γεωμετρία της αριστερής κοιλίας (ΑΚ). Πράγματι η ΑΚ υπερτρέφεται ή/και διατείνεται, λαμβάνει σχήμα σφαιρικό, οπότε αυξάνεται το αιμοδυναμικό φορτίο στα τοιχώματά της, μειώνοντας τη μηχανική αντλητική της απόδοση και αυξάνοντας παράλληλα τη δευτεροπαθή προκληθείσα μιτροειδική ανεπάρκεια. Ο εν λόγω παθοφυσιολογικός κύκλος συνεχώς αυτό-ανατροφοδοτείται από την αλληλεπίδραση της αιμοδυναμικής και της δομικής συνιστώσας, οπότε τελικά μετά από συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, οι μηχανισμοί αντιρρόπησης της ΚΑ καταρρέουν (21-23).

Παρόλο που οι ακριβείς μοριακοί μηχανισμοί της διαδικασίας της αναδιαμόρφωσης καθώς και ο ρόλος και η σημασία τους στην εξέλιξη της ΚΑ δεν έχουν αποσαφηνιστεί πλήρως, οι γνωστές μορφές αναδιαμόρφωσης στην ΚΑ είναι οι εξής (21):

- Συγκεντρική υπερτροφική αναδιαμόρφωση, λόγω υπερτροφίας και αύξησης του πάχους των μυοκαρδιοκυττάρων (σε καταστάσεις υπερφόρτισης πίεσης)
- Έκκεντρη υπερτροφική αναδιαμόρφωση, λόγω επιμήκυνσης των μυοκαρδιοκυττάρων (σε καταστάσεις υπερφόρτισης όγκου)
- Αναδιαμόρφωση μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου: ανατομικές ισχαιμικές ζώνες του μυοκαρδίου περιέχουν νεκρωμένα κύτταρα που σταδιακά αντικαθίστανται από ουλώδη συνδετικό ιστό, οπότε διατείνονται αυξάνοντας τον όγκο της ΑΚ (διατεταμένη ΑΚ), ενώ το λοιπό υγιές μυοκάρδιο υφίσταται υπερφόρτιση πίεσης.

Το σύνολο των θεραπευτικών μεθόδων που χρησιμοποιούνται στη σύγχρονη εποχή, αναφορικά με την ΚΑ, αφορά κυρίως φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες έχουν ανακαλυφθεί στο πρόσφατο παρελθόν. Έκτοτε, η φαρμακευτική θεραπευτική στον τομέα της καρδιακής ΚΑ έχει παραμείνει στάσιμη, με αποτέλεσμα η επιβράδυνση της εξέλιξης της νόσου να μην επιτυγχάνεται σε ικανοποιητικό βαθμό. Τα τελευταία χρόνια η χορήγηση μεταγγίσεων για τη διόρθωση της αναιμίας σε ασθενείς με ΚΑ, είναι ελπιδοφόρα αφού επιφέρει αύξηση της ποιότητας ζωής αλλά και της επιβίωσης. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με νεότερα πειραματικά δεδομένα σε ζωικά μοντέλα, η χορήγηση μεταγγίσεων από νεαρό δότη σε δέκτη μεγαλύτερης ηλικίας, επιφέρει αύξηση του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης 11 (GDF11) η/και της μυοστατίνης, τα οποία πιθανόν αναστρέφουν την καρδιακή υπερτροφία και συνεπώς την ΚΑ.

Τα παραπάνω δεδομένα, αναφορικά με τις μεταγγίσεις και τη χρήση τους ως θεραπευτικό μέσο της ΚΑ, ενώ αρχικά επέφερα ενθουσιασμό, ελπίδα και προσδοκία, τη σκυτάλη διαδέχονται ηθικοί προβληματισμοί και διλήμματα. Ιδιαίτερα σήμερα, λόγω της δυναμικής ταχύτατης εξέλιξης και εφαρμογής καινοτόμων θεραπειών αύξησης της επιβίωσης και της ποιότητας ζωής, θεωρείται απαραίτητη η αναθεώρηση εισηγητικών προτάσεων αναφορικά με τον καθορισμό ηθικού πλαισίου θεραπευτικής χρήσης των μεταγγίσεων, παρέχοντας βέλτιστα θεραπευτικά οφέλη στους ασθενείς με ΚΑ.

#### **1.4 Μεταγγίσεις, παραβίωση. Αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης 11 (GDF 11).**

Ο αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης 11 (GDF11), επίσης γνωστός και ως μορφογενετική πρωτεΐνη οστού 11 (Bone Morphogenetic Protein - BMP-11), είναι μια πρωτεΐνη που στον άνθρωπο κωδικοποιείται από το γονίδιο του αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης 11 [24]. Ο GDF11 αποτελεί μέλος της οικογένειας των Βήτα αυξητικών παραγόντων διαφοροποίησης [25], δρα ως κυτοκίνη, η μοριακή του δομή είναι ταυτόσημη σε ανθρώπους, ποντίκια και αρουραίους και η έκφρασή του αυξάνεται σε νεαρής ηλικίας ζωικά μοντέλα.

Επιπρόσθετα, σε πειραματικά ζωικά μοντέλα έχει παρατηρηθεί για τον GDF11:

- Εξωγενής χορήγηση GDF11 σε ηλικιωμένους επίμυες με τη μέθοδο της παραβίωσης (πειραματική χειρουργική τεχνική που αποβλέπει στην επίτευξη κοινής αιματικής κυκλοφορίας μεταξύ δύο ζωικών οργανισμών), αποκατάστησε τον GDF11 σε νεανικά επίπεδα και επέφερε αντιστροφή της κυτταρικής γήρανσης και αντιστροφή της καρδιακής υπερτροφίας της σχετιζόμενης με την αύξηση της ηλικίας [26]
- Ο GDF11 σχετίζεται στενά με τη μυοστατίνη, έναν αρνητικό ρυθμιστή της ανάπτυξης των μυών [27,28], ενώ τόσο η μυοστατίνη όσο και ο GDF11 εμπλέκονται στη ρύθμιση του πολλαπλασιασμού των καρδιομυοκυττάρων και συγκεκριμένα ο GDF11 έχει



αναγνωριστεί ως παράγοντας κυκλοφορίας του αίματος που έχει την ικανότητα να αντιστρέψει την καρδιακή υπερτροφία τη σχετιζόμενη με την ηλικία σε επίμυες.

- Η έκφραση του γονιδίου του GDF11 και συνεπώς τα επίπεδά του στο πλάσμα μειώνονται με την ηλικία, ενώ πιθανή επαναφορά των νεανικών επιπέδων στο πλάσμα του GDF11 σε ηλικιωμένους επίμυες με παραβίωση, έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί αναγέννηση των καρδιομυοκυττάρων και μείωση του εγκεφαλικού και του κολπικού νατριουρητικού πεπτιδίου (BNP και ANP αντίστοιχα).
- Ο GDF11 προκαλεί επίσης αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης SERCA-2, ένα ένζυμο απαραίτητο για χάλαση κατά την καρδιακή διαστολική λειτουργία [26].

Το σύνολο των παραπάνω επιδράσεων αναστρέφει τη διαδικασία της υπερτροφίας του μυοκαρδίου, η οποία σχετίζεται με την ηλικία [26].

## **2. Σκοπός & Μεθοδολογία**

### **2.1 Σκοπός**

Ο καθορισμός του βιοηθικού πλαισίου που θα διέπει την εφαρμογή καινοτόμων θεραπειών ΚΑ (μέσω διόρθωσης της αναιμίας από την μετάγγιση ή/και μέσω έμμεσης αύξησης αναγεννητικών παραγόντων πλάσματος αίματος-αυξητικού παράγοντα διαφοροποίησης 11 ή/και Μυοστατίνης σε περίπτωση δότη μετάγγισης νεαρής ηλικίας), ώστε ο ασθενής να μην υποφέρει ή να προσβάλλεται η αξιοπρέπεια ή/και τα δικαιώματά του, καθώς εγείρονται ποικίλα διλήμματα οικονομικά, ηθικά αλλά και θρησκευτικά, αναφορικά με τις μεταγγίσεις. Ιδιαίτερα σήμερα, λόγω της δυναμικής ταχύτατης εξέλιξης και εφαρμογής καινοτόμων θεραπειών στην ΚΑ, θεωρείται απαραίτητη η αναθεώρηση εισηγητικών προτάσεων αναφορικά με τον καθορισμό ηθικού πλαισίου ενδείξεων χρήσης των μεταγγίσεων στην ΚΑ, παρέχοντας βέλτιστα θεραπευτικά οφέλη προς τους ασθενείς.

### **2.2 Μεθοδολογία**

Για την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας χρησιμοποιήθηκαν οι ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων παγκόσμιας ιατρικής βιβλιογραφίας (Pubmed, Google Scholar, Medline και Research Gate), όπου αναζητήθηκαν επιστημονικές εργασίες αναφορικά με τα βιοηθικά διλήμματα που διέπουν τις μεταγγίσεις και την καρδιακή ανεπάρκεια. Οι λέξεις κλειδιά, που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση της βιβλιογραφίας, ώστε να σχεδιαστεί και να οργανωθεί η δομή της διπλωματικής εργασίας ήταν οι εξής: παραβίωση, αναιμία, ΚΑ, μεταγγίσεις, αυξητικός παράγοντας διαφοροποίησης 11, μυοστατίνη, βιοηθική. Αφού ολοκληρώθηκε η βιβλιογραφική αναζήτηση,

επιλέχθηκαν με τη χρήση διαγράμματος ροής (Σχήμα 1) τα πλέον κατάλληλα, σχετικά και πρόσφατα άρθρα, βασιζόμενα σε συγκεκριμένα ποιότητα κριτήρια επιλογής και αποκλεισμού.

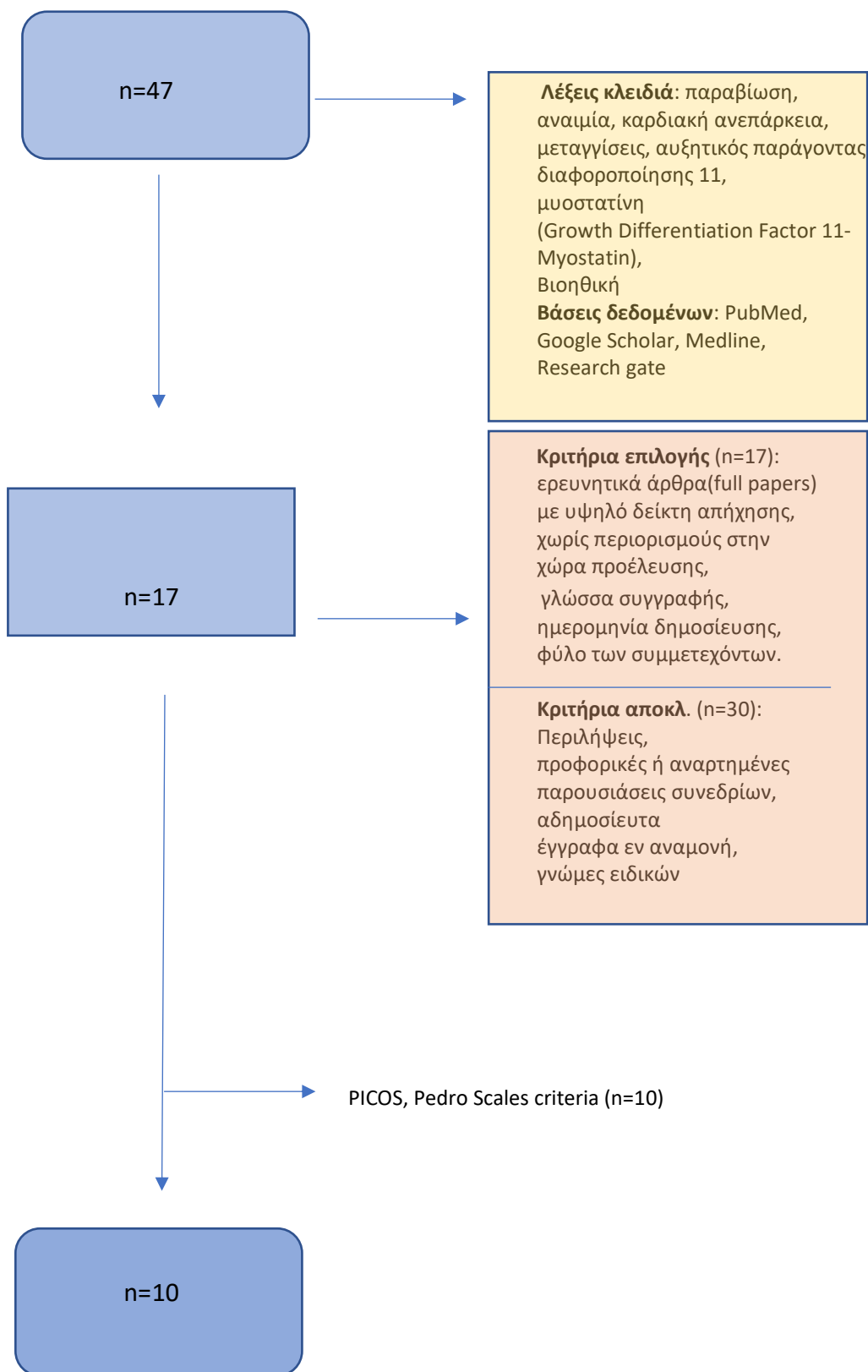
Συγκεκριμένα τα κριτήρια ώστε να επιλεγεί μία επιστημονική δημοσίευση και να συμπεριληφθεί στην διπλωματική εργασία ήταν: ερευνητικά άρθρα (full papers) που δημοσιεύθηκαν σε αξιολογικά πιστοποιημένα διεθνή επιστημονικά περιοδικά (με υψηλό δείκτη απήχησης - impact factor - IF), χωρίς περιορισμούς στη χώρα προέλευσης, γλώσσα συγγραφής, ημερομηνία δημοσίευσης ή το φύλο των συμμετεχόντων.

Αποκλείστηκαν από τα αποτελέσματα της επιλογής της βιβλιογραφίας: περιλήψεις (Abstracts), προφορικές ή αναρτημένες παρουσιάσεις συνεδρίων (conference oral presentations or posters), αδημοσίευτα έγγραφα εν αναμονή (unpublished papers) και τέλος γνώμες ειδικών (expert opinion-editorial).

Μετά την πρώτη διαλογή, προκειμένου να επιτευχθεί η μεταξύ των εναπομεινάντων άρθρων θεματική συσχέτιση και αλληλοεπικάλυψη, η τελική επιλογή των κατάλληλων προς ένταξη στη μελέτη άρθρων βασίστηκε στα κριτήρια PICOS (Population, Intervention, Comparison and Outcomes) (Πίνακας 4), καθώς και στην ποιοτική αξιολόγηση των επιλεγμένων μελετών με τη κλίμακα PEDro (Physiotherapy Evidence Database to determine the quality of clinical trials) (Πίνακας 5), από όπου προσδιορίστηκαν τα τελικά κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού των μελετών

## 2.3 Διάγραμμα ροής, PICOS, PEDro Scales. [29,30]

Σχήμα 1. Διάγραμμα Ροής (Flow chart)



Πίνακας 4.Κριτήρια PICOS (Population, Intervention, Comparison and Outcomes).

Μελέτες (συγγραφέας, έτος)	Πληθυσμός/Ασθενείς/ομάδα Ελέγχου/Παρέμβαση/Σύγκριση	Αποτελέσματα
G. Kaiafa et al, 2015. [31]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανασκόπηση</li> <li>• ομάδες ασθενών με χρήση ενδοφλέβιου και από του στόματος σιδήρου, με μετάγγιση και με χρήση ερυθροποιητίνης.</li> <li>• Σύγκριση στην επιβίωση και στην ποιότητα ζωής μεταξύ των ομάδων</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η αναιμία θεωρείται παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και η διόρθωσή της (με χορήγηση σιδήρου, μεταγγίσεων ή ερυθροποιητίνης) βελτιώνει τη ποιότητα ζωής και αυξάνει την επιβίωση σε ασθενείς με ΚΑ.</li> </ul>
E. O'Meara et al, 2006. [32]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολυπαραγοντική μελέτη</li> <li>• 2653 ασθενείς</li> <li>• Δύο ομάδες ασθενών, η μια με HFpEF και η άλλη με HFrEF</li> <li>• Σύγκριση των ομάδων αναφορικά με τα βιοχημικά αποτελέσματα αιμοσφαιρίνης και των κλινικών χαρακτηριστικών ΚΑ</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Η αναιμία είναι κοινό χαρακτηριστικό ανεξάρτητα από το κλάσμα εξωθήσεως σε ασθενείς με ΚΑ.</li> <li>• Η διόρθωση της αναιμίας στην ΚΑ, βελτιώνει τη ποιότητα ζωής και αυξάνει την επιβίωση σε ασθενείς με ΚΑ, ανεξάρτητα από την τιμή του κλάσματος εξωθήσεως.</li> </ul>
Ankur Sandhu et al, 2010. [33]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ανασκόπηση</li> <li>• Ομάδα ασθενών με ΚΑ και νεφρική ανεπάρκεια</li> <li>• χορήγηση μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων σε καρδιονεφρικό σύνδρομο</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Βραχύ θεραπευτικό παράθυρο βέλτιστων επιπέδων αιμοσφαιρίνης ή αιματοκρίτη (Hct), στο οποίο οι ασθενείς θα επωφεληθούν, ενώ τιμές Hct&lt;28% ή &gt;35%, έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και θνησιμότητας σε ΚΑμΚΕ.</li> <li>• Οι εν λόγω ασθενείς ωφελούνται όταν η μετάγγιση δεν επαναφέρει τον Hct σε φυσιολογικά επίπεδα, αλλά τον διατηρηθεί σε τιμές μικρότερες από 40%</li> </ul>

<p>Hebert PC et al, 1999. [34]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου</li> <li>• 838 ασθενείς</li> <li>• 418 ασθενείς στην μονάδα εντατικής θεραπείας με αναιμία και αιμοσφαιρίνη Hb&lt;7.0-9.0g/dl, έλαβαν μετάγγιση με συμπτωκνωμένα ερυθρά</li> <li>• 420 ασθενείς στην μονάδα εντατικής θεραπείας με αναιμία και αιμοσφαιρίνη Hb&lt;10-12g/dl, έλαβαν μετάγγιση με συμπτωκνωμένα ερυθρά</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στηθάγχη και σοβαρού βαθμού αναιμία (Ht&lt;30%), η στρατηγική άμεσης μετάγγισης επιφέρει αύξηση της επιβίωσης στις 30 μέρες.</li> </ul>
<p>Rao SV et al, 2004. [35]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Μετανάλυση</li> <li>• 24.112 ασθενείς σύνολο</li> <li>• Τουλάχιστον μια μετάγγιση κατά τη νοσηλεία ασθενών με ΚΑ.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Σε ηλικιωμένους ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια και οξύ καρδιαγγειακό επεισόδιο, η μετάγγιση (ιδιαίτερα σε πολύ χαμηλή τιμή αιματοκρίτη &lt;25%) συσχετίζεται με υψηλότερη θνητότητα στις 30 ημέρες μετά τη νοσηλεία.</li> <li>• Σύσταση για προσοχή στη χορήγηση μεταγγίσεων και διατήρηση του αιματοκρίτη σε σταθερά (έστω και μέτρια) επίπεδα σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια.</li> </ul>
<p>Añón-Hidalgo et al, 2018. [36]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 126 άνδρες και 193 γυναίκες</li> <li>• Ηλικίας 18-79 ετών</li> <li>• Μέτρηση επιπέδων GDF11 μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων (40-50, 50-60, 60-70, 70-80 ετών).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ο GDF-11 φυσιολογικά ανιχνεύεται αρχικά σε υψηλές συγκεντρώσεις σε νεαρά άτομα όπου πιθανότατα επιδρά στο μυοκάρδιο προφυλάσσοντας από υπερτροφία, ενώ με την αύξηση της ηλικίας σταδιακά μειώνεται και καταλήγει σε μηδενικά επίπεδα</li> </ul>
<p>Yang KV et al, 2019. [37]</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 37 ζωικά μοντέλα</li> <li>• 16 με φυσιολογική καρδιαγγειακή λειτουργία, 14 με υπερτροφική καρδιοπάθεια, 7 με υπερτροφική μυοκαρδιοπάθεια και συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια</li> <li>• Σύγκριση των επιπέδων πλάσματος του GDF-11 και του GDF-8 μεταξύ των ομάδων.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τα επίπεδα του GDF11 στο πλάσμα των ζωικών μοντέλων, δεν συσχετίζονται με την ηλικία ή/και με την καρδιακή υπερτροφία.</li> </ul>

Loffredo SF et al, 2013. [38]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Πειραματική μελέτη</li> <li>• Παραβίωση μεταξύ νεαρών και ηλικιωμένων ζωικών μοντέλων με την τεχνική της παραβίωσης</li> <li>• Σύγκριση των επιπέδων του GDF11 και της καρδιακής υπερτροφίας πριν και μετά την παραβίωση</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αποκατάσταση των επιπέδων του GDF11 σε υψηλά επίπεδα στα ηλικιωμένα άτομα με την τεχνική της παραβίωσης ή με μετάγγιση από νεαρό δότη, σχετίζεται με αναστροφή της καρδιακής υπερτροφίας.</li> </ul>
Cahana A et al, 2008. [39]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ερωτηματολόγιο</li> <li>• Τήρηση ή όχι του δικαιώματος της αυτονομίας του ασθενούς από χειρουργικές ειδικότητες ιατρών.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 16 από τους 29 (59%) αναισθησιολόγους και 12 από τους 41 (30%) χειρουργούς θα χορηγούσαν μετάγγιση ακόμα και εάν ο ασθενής είχε αρνηθεί και δε θα λάμβαναν υπόψη το δικαίωμα της αυτονομίας του ασθενούς</li> </ul>
Ukachi N et al, 2013. [40]	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Αναφορά περιστατικών</li> <li>•</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Τήρηση του δικαιώματος της αυτονομίας του ασθενούς σε χειρουργείο αιμαγγειώματος και σε περιστατικό δρεπανοκυτταρικής αναιμίας.</li> </ul>

Για να επιτευχθεί και να καταγραφεί η αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών, καθώς και για την επιλογή των κατάλληλων ερευνητικών μελετών στην παρούσα διπλωματική μελέτη ανασκόπησης, χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα PEDro. Η συγκεκριμένη κλίμακα αποτελεί έναν τρόπο αξιολόγησης τυχαιοποιημένων κλινικών δοκιμών και δημιουργήθηκε ειδικά για την αξιολόγηση μελετών στο αντικείμενο της φυσικοθεραπείας και της ιατρικής, οπότε είναι ευρέως γνωστή και επιστημονικά αποδεκτή. Λόγω της φύσης της παρέμβασης στις συγκεκριμένες κλινικές μελέτες, τα κριτήρια 5 και 6 (τυφλότητα ως προς τους ασθενείς και τυφλότητα ως προς τους ιατρούς) δεν είναι εφικτό να πληρούνται, οπότε η μέγιστη βαθμολογία που μπορεί να λάβει η κάθε μελέτη, είναι 7. Ακολουθούν οι βαθμολογίες των μελετών, που χρησιμοποιήθηκαν στον Πίνακα 5.

Το μέσο σκορ στη κλίμακα PEDro των κλινικών μελετών που χρησιμοποιήθηκαν στην διπλωματική αυτή εργασία είναι 7. Όλες οι μελέτες-έρευνες, που εισήχθησαν σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση, είχαν σαφή περιγραφή των κριτηρίων συμμετοχής και αποκλεισμού από τη μελέτη.

Πίνακας 5. Αξιολόγηση της ποιότητας των μελετών μέσω της κλίμακας PEDro. Πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση όλων των άρθρων, σύγκριση των καταγραφών και έλεγχος βαθμολογίας στο επίσημο site της PEDro (<https://www.pedro.org.au/>) για όσες ερευνητικές μελέτες οι βαθμολογίες ήταν διαθέσιμες.

Μελέτη	καθορίστηκαν κριτήρια επιλεξιμότητας	Οι συμμετέχοντες κατανέμονται τυχαία σε ομάδες (σε μια μελέτη crossover, στα άτομα χορηγήθηκε τυχαία μια σειρά με την οποία ελήφθησαν θεραπείες)	η κατανομή αποκρύφθηκε	οι ομάδες ήταν παρόμοιες στην αρχή, όσον αφορά τους πιο σημαντικούς προγνωστικούς δείκτες	τυφλοποίηση συμμετεχόντων	Τυφλοποίηση των θεραπειών που παρείχαν τη θεραπευτική παρέμβαση	Τυφλοποίηση των αξιολογητών που μετρήσαν τουλάχιστον ένα βασικό αποτέλεσμα της μελέτης	μετρήσεις που λήφθηκαν αναφορικά με ένα τουλάχιστον από τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης, αφορούσαν >85% των συμμετεχόντων που είχαν αρχικά καταναμηθεί σε ομάδες	συμμετέχοντες για τους οποίους ήταν διαθέσιμες οι μετρήσεις έκβασης διαχωρίστηκαν σε ομάδες παρέμβασης-θεραπείας-πρόθεσης για τουλάχιστον ένα κύριο αποτέλεσμα της μελέτης και ομάδες ελέγχου	τα αποτελέσματα των στατιστικών συγκρίσεων μεταξύ ομάδων αναφέρονται σε τουλάχιστον ένα από τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης	Η μελέτη παρέχει γενικές και ειδικές μετρήσεις αλλά και μέτρα μεταβλητότητας για τουλάχιστον ένα από τα κύρια αποτελέσματα της μελέτης
G. Kaiafa et al, 2015.	NAI	OXI	OXI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI
E. O'Meara et al, 2006.	NAI	OXI	OXI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI
Ankur Sandhu et al, 2010.	NAI	OXI	OXI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI
Hebert PC et al, 1999.	NAI	OXI	OXI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI
Rao SV et al, 2004.	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI	NAI
Añón-Hidalgo et al, 2018.	NAI	OXI	OXI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI

Yang KV et al, 2019.	NAI	OXI	OXI	NAI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI
Loffredo SF et al, 2013.	NAI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI
Ukachi N et al, 2013.	NAI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI
Cahana A et al, 2008.	NAI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	OXI	NAI	NAI	NAI	NAI

### 3. Αποτελέσματα

Καρδιαγγειακές και μη συννοσηρότητες περιπλέκουν τη φυσική πορεία της ΚΑ με αρνητικές επιπτώσεις στην κλινική εξέλιξη, τη συμπτωματολογία και το προσδόκιμο επιβίωσης [8,41]. Πράγματι, νοσήματα όπως η νεφρική ανεπάρκεια, η αναπνευστική ανεπάρκεια, ο διαβήτης, η υπέρταση κ.α., αυξάνουν τη θνητότητα και μειώνουν την ποιότητα ζωής στην περίπτωση ασθενών με ΚΑ. Από τις εν λόγω συννοσηρότητες, η αναιμία εμφανίζεται συχνά στους ασθενείς με ΚΑ, προκαλώντας επιβαρυντικές συνέπειες, τόσο σε κλινικό, όσο και σε προγνωστικό επίπεδο [42-44]. Συγκεκριμένα, η παρουσία αναιμίας σε ασθενείς με ΚΑ σχετίζεται με επιδείνωση της κλινικής συμπτωματολογίας και της λειτουργικής κατάστασης, με μεγαλύτερη πιθανότητα επανανοσηλείας, καθώς και με μειωμένη επιβίωση (αυξημένη θνησιμότητα ή/και θνητότητα) [8].

Επιπρόσθετα, η αναιμία δύναται να είναι είτε το αποτέλεσμα, είτε η αιτία της ΚΑ και η εμφάνισή της στους εν λόγω ασθενείς, συνοδεύεται από αύξηση της θνητότητας, ανεξάρτητα από την τιμή του κλάσματος εξωθήσεως της αριστερής καρδιακής κοιλίας [42,44,45,46], ενώ συνδέεται και με χειρότερη πρόγνωση [45,47]. Η αναιμία δύναται να χαρακτηριστεί ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου [31], ενώ η διόρθωσή της επιφέρει κλινικά οφέλη, τόσο σε επίπεδο πρόληψης, όσο και σε επίπεδο πρόγνωσης και επιπλοκών [32]. Πράγματι, σύμφωνα με μια ανασκόπηση από την G.Kaiafa et al, [31] η αναιμία θεωρείται παράγοντας κινδύνου για καρδιαγγειακή νόσο και η διόρθωσή της (με χορήγηση σιδήρου, μεταγγίσεων ή ερυθροποιητίνης) βελτιώνει την ποιότητα ζωής και αυξάνει την επιβίωση σε ασθενείς με ΚΑ.

Σε μια μελέτη ανασκόπησης από τον Ankur Sandhu et al, [33] σε αναιμικούς ασθενείς με ΚΑμΚΕ και νεφρική ανεπάρκεια, υπάρχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα αναφορικά με τη



χορήγηση μετάγγισης ερυθρών αιμοσφαιρίων. Ειδικότερα, διακρίνεται βραχύ θεραπευτικό παράθυρο βέλτιστων επιπέδων αιμοσφαιρίνης ή αιματοκρίτη (Hct), στο οποίο οι εν λόγω ασθενείς θα επωφεληθούν, ενώ τιμές  $Hct < 28\%$  ή  $> 35\%$ , έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο θνητότητας και θνησιμότητας σε ΚΑμΚΕ. Οπότε, οι εν λόγω ασθενείς ωφελούνται όταν η μετάγγιση δεν επιφέρει τον Hct σε φυσιολογικά επίπεδα, αλλά τον διατηρηθεί σε τιμές μικρότερες από 40%.

Σε μια πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη ελέγχου που πραγματοποιήθηκε από τον Hebert PC et al, [34] συμμετείχαν 838 ασθενείς και χωρίστηκαν σε δύο ομάδες. Στη μια ομάδα 418 ασθενείς εισήχθησαν στην μονάδα εντατικής θεραπείας με αναιμία και αιμοσφαιρίνη  $Hb < 7.0-9.0\text{g/dl}$ , και έλαβαν μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά, ενώ στη δεύτερη 420 ασθενείς, επίσης στην μονάδα εντατικής θεραπείας, με αναιμία και αιμοσφαιρίνη  $Hb < 10-12\text{g/dl}$  και έλαβαν μετάγγιση με συμπυκνωμένα ερυθρά. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, σε οξύ έμφραγμα του μυοκαρδίου ή στηθάγχη και σοβαρού βαθμού αναιμία ( $Ht < 30\%$ ) η μετάγγιση επιφέρει αύξηση της επιβίωσης στις 30 μέρες.

Σύμφωνα με μια πολυπαραγοντική μελέτη από τον E. O'Meara et al, [32] στην οποία συμμετείχαν 2653 ασθενείς, δύο ομάδες ασθενών, η πρώτη με HFpEF και η δεύτερη με HFrEF, συγκρίθηκαν μεταξύ τους, σχετικά με τα βιοχημικά αποτελέσματα της αιμοσφαιρίνης και των κλινικών χαρακτηριστικών της ΚΑ. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της εν λόγω μελέτης, αποδείχθηκε ότι η αναιμία είναι κοινό χαρακτηριστικό, ανεξάρτητα από το κλάσμα εξωθήσεως, σε ασθενείς με ΚΑ και ότι η διόρθωση της αναιμίας στην ΚΑ, βελτιώνει τη ποιότητα ζωής και αυξάνει την επιβίωση ανεξάρτητα από την τιμή του κλάσματος εξωθήσεως.

Σε μια μελέτη μετανάλυσης από τον Rao SV et al, [35] 24.112 ασθενείς με ΚΑ έλαβαν τουλάχιστον μια μετάγγιση κατά τη νοσηλεία τους και αξιολογήθηκε η ασφάλεια των μεταγγίσεων. Συγκεκριμένα, σε ηλικιωμένους ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια και οξύ καρδιαγγειακό επεισόδιο, η μετάγγιση (ιδιαίτερα σε πολύ χαμηλή τιμή αιματοκρίτη  $Hct < 25\%$ ) συσχετίστηκε με υψηλότερη θνητότητα στις 30 ημέρες μετά τη νοσηλεία. Συνεπώς, συστήνεται προσοχή στη χορήγηση μεταγγίσεων και προσπάθεια αποφυγής απότομων διακυμάνσεων του αιματοκρίτη σε νοσηλευόμενους με ΚΑ (διατήρηση του αιματοκρίτη σε σταθερά, έστω και μέτρια επίπεδα), καθώς και σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια.

Σύμφωνα με μια μελέτη από τον Añón-Hidalgo et al, [36] σε 126 άνδρες και 193 γυναίκες ηλικίας 18-79 ετών, μετρήθηκαν τα επίπεδα του GDF11 μεταξύ των διαφόρων ηλικιακών ομάδων (40-50, 50-60, 60-70, 70-80 ετών). Με βάση τα αποτελέσματα της μελέτης, προέκυψε ότι ο GDF-11 φυσιολογικά ανιχνεύεται αρχικά σε υψηλές συγκεντρώσεις σε νεαρά άτομα, όπου πιθανότατα επιδρά στο μυοκάρδιο προφυλάσσοντας από υπερτροφία, ενώ με την αύξηση της ηλικίας σταδιακά

μειώνεται και καταλήγει σε μηδενικά επίπεδα. Οπότε, σε πειράματα ζωικών μοντέλων στα οποία πραγματοποιήθηκε μετάγγιση αίματος από δότη νεαρής ηλικίας, σε δέκτη μεγαλύτερης μετρήθηκαν υψηλά επίπεδα GDF11 και παρατηρήθηκε παράλληλα μείωση της καρδιακής υπερτροφίας στο δέκτη [48-50].

Άλλωστε, σύμφωνα με πρόσθετες πρόσφατες μελέτες σε ζωικά μοντέλα, αποκατάσταση των επιπέδων του GDF11 σε υψηλά επίπεδα στα ηλικιωμένα άτομα, με την τεχνική της παραβίωσης ή με μετάγγιση από νεαρό δότη [38,51], σχετίζεται με υποστροφή της υπερτροφίας και κατ'επέκταση και της διαστολικής δυσλειτουργίας [37,53].

Μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε από τον Cahana A et al, [39] κατέγραψε με ερωτηματολόγιο την πιθανή συμπεριφορά των αναισθησιολόγων και των χειρουργών, σε περιστατικά ασθενών οι οποίοι δεν θα επιθυμούσαν να λάβουν μετάγγιση κατά τη διάρκεια χειρουργικών επεμβάσεων. Συγκεκριμένα, ερωτήθηκαν 29 αναισθησιολόγοι και 41 χειρουργοί και οι απαντήσεις τους καταγράφηκαν. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα, 16 από τους 29 (59%) αναισθησιολόγους και 12 από τους 41 (30%) χειρουργούς, θα χορηγούσαν μετάγγιση ακόμα και εάν ο ασθενής είχε αρνηθεί και δε θα λάμβαναν υπόψη το δικαίωμα της αυτονομίας του ασθενούς. Σε δευτερεύον ερωτηματολόγιο, ερωτήθηκαν εάν θα άλλαζαν γνώμη αναφορικά με τις αποφάσεις τους, εάν τους γνωστοποιούνταν ότι παραβαίνουν τη βιοηθική αρχή της αυτονομίας και η απάντηση ήταν ότι θα τηρούσαν την αρχική τους απόφαση.

Στην ίδια μελέτη του Cahana A et al, [39] αναφέρεται και η περίπτωση ενός περιστατικού, στο οποίο ο ασθενής αρνείτο να λάβει μετάγγιση σε περίπτωση που αυτό ήταν απαραίτητη κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης. Συγκεκριμένα, γυναίκα 40 ετών διεγνώσθη με αιμαγγείωμα στο δεξιό άνω άκρο και συστήθηκε χειρουργική αντιμετώπιση. Κατά τη διάρκεια του προεγχειρητικού ελέγχου και προετοιμασίας, οι αναισθησιολόγοι ενημέρωσαν την ασθενή για την πιθανότητα χρήσης μετάγγισης κατά τη διάρκεια του χειρουργείου. Η ασθενής όμως, παρόλο που της εξηγήθηκαν οι κίνδυνοι κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης, αρνήθηκε να συναινέσει στην πιθανότητα χορήγησης μετάγγισης κατά ή και μετά την επέμβαση, διότι οι θρησκευτικές της πεποιθήσεις της το απαγόρευαν. Συνεπώς, στην περίπτωση αυτή οι ιατροί όφειλαν να σεβαστούν την επιθυμία της και το δικαίωμα της αυτονομίας της, θέτοντας όμως παράλληλα αρκετά προσωπικά, ηθικά και ιατρικά διλήμματα κατά τη διάρκεια του χειρουργείου.

Σε μια μελέτη από τον Ukachi N et al, [40] αναφέρεται και η περίπτωση ενός περιστατικού, όπου γυναίκα ηλικίας 18 ετών με δρεπανοκυτταρική αναιμία, η οποία γεννήθηκε σε οικογένεια με θρησκευτικά πιστεύω που δεν επιτρέπουν τις μεταγγίσεις. Η εν λόγω ασθενής σε μια κρίση δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (αιμοσφαιρίνη 3,8 g/dL) εισήχθη στη μονάδα εντατικής θεραπείας με αιμοδυναμική αστάθεια και συστήθηκε άμεσα μετάγγιση, η ασθενής όμως αρνήθηκε και

αντιμετωπίστηκε με ενδοφλέβιο σίδηρο και Κλενβουτερόλη. Η ζωή της απειλήθηκε άμεσα, καθώς επακολούθησε πνευμονικό οίδημα, όμως οι θεράποντες ιατροί έπρεπε να σεβαστούν το δικαίωμα της αυτονομίας της.

#### **4. Συζήτηση**

##### **4.1. Χορήγηση των μεταγγίσεων για παρούσες και για μελλοντικές θεραπείες των καρδιαγγειακών νοσημάτων.**

Η χορήγηση μεταγγίσεων σε ασθενείς με ΚΑ συσχετίζεται με βελτίωση της ποιότητας της ζωής, αλλά και με μείωση της θνητότητας, τόσο στην ΚΑδΚΕ όσο και στην ΚΑμΚΕ, ιδιαίτερα στην περίπτωση συνυπάρχουσας αναιμίας και υπό την προϋπόθεση συγκεκριμένου ορίου διόρθωσης του αιματοκρίτη ( $Hct > 28\%$  ή  $< 35\%$ ). Πρόσφατες πειραματικές μελέτες σε ζωικά μοντέλα, αλλά και σε ανθρώπους, αναφορικά με τις μεταγγίσεις από νεότερο δότη σε δέκτη μεγαλύτερης ηλικίας, συσχετίστηκαν με υποστροφή της υπερτροφίας του μυοκαρδίου και επομένως της ΚΑ. Πράγματι, μετά από την πραγματοποίηση των εν λόγω μεταγγίσεων παρατηρήθηκε η αύξηση στο πλάσμα μιας συγκεκριμένης πρωτεΐνης, που ονομάζεται GDF11 και έχει αναγεννητικές κυτταρικές ιδιότητες, αφού αντιστρέφει τους μηχανισμούς κυτταρικής γήρανσης. Η GDF11 βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα νεαρών ενηλίκων, ενώ η συγκέντρωση της σταδιακά μειώνεται με την ηλικία, στερώντας από τα κύτταρα την αναγεννητική της δράση, ιδιαίτερα στον καρδιακό μυ, ο οποίος υπερτρέφεται οδηγώντας σε ΚΑ, τη σχετιζόμενη με την αύξηση της ηλικία κατά τα τελευταία έτη της ζωής. Η έμμεση αύξηση της GDF11, μέσω μετάγγισης από νεαρό δότη σε ηλικιωμένη δέκτη, αποτελεί ελπιδοφόρα θεραπευτική μελλοντική πρακτική για την ΚΑ (κυρίως της υπερτροφικής ΚΑδΚΕ που οφείλεται στη φυσιολογική γήρανση) επιμηκύνοντας με αυτό τον τρόπο την πιθανότητα επιβίωσης και συνεπώς το μέσο όρο ζωής.

Παράλληλα όμως με τα παραπάνω, εγείρονται και ποικίλα ερωτηματικά, αναφορικά με τους βιοηθικούς προβληματισμούς που προκύπτουν από τη χορήγηση των μεταγγίσεων, είτε για παρούσες, είτε για μελλοντικές θεραπείες των καρδιαγγειακών νοσημάτων.

##### **4.2 Βιοηθικές αρχές & διλήμματα που διέπουν τις μεταγγίσεις**

Αρχή του ωφελείν: Η ιατρική παρέμβαση η οποία έχει ως σκοπό να προάγει την πρόληψη, τη θεραπεία καθώς και την ανακούφιση από τον πόνο και συμπτώματα. Η διατήρηση της βιολογικής λειτουργίας του σώματος, η διόρθωση των βλαβών και η αποκατάσταση των φυσιολογικών λειτουργιών των οργάνων του σώματος ανταποκρίνονται πλήρως στην αρχή του ωφελείν.

Αρχή του μη-βλάπτειν: αποφυγή πρόκλησης βλάβης από τον ιατρό στον ασθενή.

Αρχή του σεβασμού της αυτονομίας: το δικαίωμα αποδοχής ή άρνησης διενέργειας διαγνωστικής ή θεραπευτικής πράξης από τον ασθενή, αφού προηγουμένως έλαβε σαφή και κατανοητή πληροφόρηση από το θεράποντα ιατρό. Προϋπόθεση άσκησης του δικαιώματος της αυτονομίας, είναι η ικανότητα του ασθενή να λαμβάνει αποφάσεις, να έχει επικοινωνία με το περιβάλλον, ώστε να εκφραστεί, να κατανοεί και να επεξεργάζεται λογικά τις παρεχόμενες πληροφορίες, καθώς και να έχει αντίληψη και συναίσθηση της κατάστασής του και των επιδράσεων των προτεινόμενων θεραπειών.

Ο θεράπων ιατρός αφού εξηγήσει λεπτομερώς και με κατανοητό τρόπο στον ασθενή το προτεινόμενο θεραπευτικό σχήμα, λαμβάνει την συγκατάθεση και τη συναίνεσή του και μετά την εφαρμόζει. Συναίνεση δεν απαιτείται στην περίπτωση επείγοντος περιστατικού, όπου η λήψη συναίνεσης είναι αδύνατη και πρέπει να ληφθούν άμεσα θεραπευτικές παρεμβάσεις προκειμένου να σωθεί η ζωή του ασθενούς, καθώς επίσης και στην περίπτωση απόπειρας αυτοκτονίας. Επιπρόσθετα, συναίνεση δεν απαιτείται όταν οι γονείς ανήλικου ασθενή, ο οποίος χρήζει άμεσης παρέμβασης προκειμένου να σωθεί η ζωή του, αρνούνται να συναινέσουν. Η ίδια τακτική εφαρμόζεται και στην περίπτωση που συγγενείς ενήλικου ασθενή ή τρίτοι, που έχουν την επιμέλεια συναίνεσης για τον ασθενή, δεν δίνουν τη συγκατάθεσή τους για θεραπεία και παρέμβαση σε εξαιρετικά επείγουσα κατάσταση, η οποία μπορεί να αποβεί μοιραία για τη ζωή του ασθενούς.

Υπάρχουν περιπτώσεις, όπου η συναίνεση του ασθενούς είτε παρέχεται από τον ίδιο, είτε από πληρεξούσιους, είναι αντίθετη από τις προτάσεις των θεράποντων ιατρών. Στις εν λόγω περιπτώσεις η συναίνεση θεωρείται αμφιλεγόμενη και έρχεται σε αντίθεση με την αρχή της δικαιοσύνης και του μη βλάπτειν, προκαλώντας ποικίλα βιοηθικά διλήμματα στους θεράποντες ιατρούς και το λοιπό παραϊατρικό προσωπικό. Παρόλο που η γνώμη των ασθενών και η απόφασή τους για τα προτεινόμενα θεραπευτικά σχήματα είναι ενάντια στην γνώμη των ιατρών, η αυτονομία των ενηλίκων ασθενών πρέπει να διαφυλαχθεί και να εξασφαλισθεί ο σεβασμός των επιθυμιών τους. Προκειμένου να εξασφαλιστεί η αυτονομία τους καθιερώθηκε και μια επιπρόσθετη δικλείδα ασφαλείας, που ορίζεται με τον όρο: προκαταβολικές οδηγίες. Προκαταβολική οδηγία ορίζεται ως η προφορική ή γραπτή δήλωση, σε χρόνο που προηγείται της εκπτώσεως των νοητικών λειτουργιών, στην οποία περιγράφεται με ακρίβεια το είδος των θεραπειών που επιθυμεί να ακολουθήσει, σε περίπτωση που ο ασθενής αδυνατεί να λάβει αποφάσεις. Παραλλαγή της προκαταβολικής οδηγίας αποτελεί ο διορισμός πληρεξουσίου, όπου ο ασθενής εξουσιοδοτεί οικείο άτομο να λαμβάνει αποφάσεις αντί αυτού, σε περίπτωση που στο μέλλον ο ασθενής έχει διαταραγμένο επίπεδο συνειδήσεως.

Η αρχή της δικαιοσύνης: επιβάλλει α) την ισότητα στην παροχή περίθαλψης, ανεξαρτήτως φύλου, φυλής, εθνικότητας και κοινωνικής τάξης β) τη δίκαιη κατανομή των διαθέσιμων πόρων. Όταν οι διαθέσιμοι πόροι είναι πεπερασμένοι, πρέπει να αξιοποιούνται κατά προτεραιότητα για τη θεραπεία ασθενών με τη μεγαλύτερη πιθανότητα να ωφεληθούν από τη χρήση τους. Η ενασχόληση και η υποστήριξη (φαρμακευτική ή μηχανική) με ασθενείς που έχουν ελάχιστες πιθανότητες επιβίωσης ή προβλεπόμενη χαμηλή ποιότητας ζωής (στην περίπτωση που επιβιώσουν), δεσμεύει ανθρώπινους και υλικούς πόρους, που θα μπορούσαν να αναλωθούν σε ασθενείς με μεγαλύτερες πιθανότητες επιβίωσης οπότε και αποβαίνει σε βάρος του συνόλου.

Το σύνολο των βιοηθικών αρχών που διέπουν τη χορήγηση μεταγγίσεων βάλλεται από το σύστημα αξιών, τις φιλοσοφικές-θρησκευτικές πεποιθήσεις, την αντίληψη περί ποιότητας ζωής και το πολιτιστικό πλαίσιο του κάθε ασθενούς αλλά και του ιατρού. Πράγματι, από την πλευρά των ιατρών, παράγοντες που σχετίζονται με τη θρησκεία, την προσωπικότητα, τον ψυχισμό, την κριτική σκέψη αλλά και με το επίπεδο των γνώσεων, δύνανται να επηρεάσουν την απόφαση για χορήγηση μετάγγισης ή όχι. Από την πλευρά των ασθενών ή του οικογενειακού περιβάλλοντος ή του πληρεξουσίου, η συγκατάθεσή για χορήγηση μετάγγισης επηρεάζεται επίσης από το θρησκευτικό, κοινωνικό, οικονομικό και μορφωτικό επίπεδο, καθώς και από δευτερογενείς γνωμοδοτήσεις φίλων, συγγενών και οικογενειακών ιατρών. Οι ασθενείς ή οι πληρεξούσιοι τους, ιδίως σε περίπτωση προγραμματισμένου χειρουργείου, αλλά και στην περίπτωση αιματολογικών ή άλλων νοσημάτων που απαιτείται μετάγγιση, θα πρέπει να ενημερώνονται για τα κλινικά δεδομένα, το προσδόκιμο και την προβλεπόμενη έκβαση και την επιβίωση, σε περίπτωση που αρνηθούν τη χορήγηση μετάγγισης. Πράγματι, η αυτονομία του ασθενούς παραμένει πρωταρχική ηθική αρχή από την οποία προέρχονται και επιπλέον ηθικά αξιώματα, όμως ο σεβασμός της αυτονομίας του ασθενούς δεν πρέπει να ερμηνεύεται λανθασμένα από τους ασθενείς ή τους πληρεξούσιους, ως υποχρέωση του ιατρού να προβεί σε πράξη, η οποία πιθανότατα θα επιφέρει το θάνατο.

Σε περιπτώσεις επείγουσας προσέλευσης περιστατικού, το οποίο χρήζει άμεσης χορήγησης μετάγγισης, και ο ασθενής ή οι συγγενείς του (σε περίπτωση που ο ίδιος δεν έχει συνειδητή επικοινωνία) δε συναινούν με τη χορήγηση, ο χρόνος συζήτησης με τους ιατρούς, προκειμένου να τους αλλάξουν γνώμη είναι ελάχιστος, οπότε και οι ιατροί επιφορτίζονται από ιατρικά και ηθικά διλήμματα. Συνεπώς, προκύπτουν ποικίλα ερωτηματικά και διλήμματα, στην περίπτωση που ο ασθενής ή/και οι συγγενείς δεν επιθυμούν χορήγηση μετάγγισης, ιδιαίτερα όταν οι πιθανότητες επιβίωσης είναι χαμηλές ή όταν η πιθανολογούμενη επιβίωση χωρίς μετάγγιση είναι επίσης χαμηλή.

Στον αντίποδα, υπάρχουν αρκετές περιπτώσεις, όπου η χορήγηση μετάγγισης θεωρείται κλινικά μάταιη (π.χ. σε περιπτώσεις ανιάτων νοσημάτων) και πρέπει να διακοπεί (για

εξοικονόμηση πόρων αλλά και προς αποφυγή παράτασης της επιφόρτισης του ασθενούς). Ο ασθενής ή/και οι πληρεξούσιοι δύναται να μην συμφωνήσουν με τη διακοπή της, οδηγώντας σε αδιέξοδο τους ιατρούς και τη διοίκηση του νοσοκομείου, στερώντας ταυτόχρονα τη μετάγγιση από ασθενή που την έχει ανάγκη, παρατείνοντας παράλληλα την ταλαιπωρία του ασθενή που οδεύει σε σίγουρο θάνατο. Σύμφωνα με μελέτες, υπάρχουν δεδομένα σύμφωνα με τα οποίες, ασθενείς τελικού σταδίου νοσήματος (ιδιαίτερα αιματολογικών κακοηθειών), οι οποίοι βρίσκονται διασωληνωμένοι στη μονάδα εντατικής θεραπείας, ίσως έχουν αντίληψη της κατάστασής τους και οπότε υποφέρουν σε περίπτωση μάταιης υποστήριξης με μετάγγιση. Συνεπώς, η απόσυρση της μετάγγισης έρχεται σε συμφωνία με την Αρχή του ωφελείν, του μη-βλάπτειν και την αρχή της δικαιοσύνης, προς ανακούφιση του ασθενούς και αποφυγή περιττής ταλαιπωρίας.

Η απόσυρση έχει επίσης νόημα όταν η διατήρηση της ζωής συνοδεύεται από ιδιαίτερα χαμηλά επίπεδα ποιότητας ζωής στην περίπτωση που ο ασθενής επιβιώσει, οπότε ο ασθενής και το υποστηρικτικό οικογενειακό περιβάλλον ταλαιπωρούνται ιδιαίτερα και επιφορτίζονται σωματικά και ψυχολογικά. Άλλωστε, στην προκειμένη περίπτωση το ιατρικό και λοιπό νοσηλευτικό και παραϊατρικό προσωπικό, επιφορτίζεται και διαχειρίζεται μια ιδιαίτερα απαιτητική κατάσταση, με αποτέλεσμα το ανθρώπινο δυναμικό υποστήριξης να επιφορτίζεται ιδιαίτερα με ταυτόχρονη κατανάλωση οικονομικών πόρων χωρίς νόημα, προσβάλλοντας την αρχή του ωφελείν, του μη-βλάπτειν και της δικαιοσύνης. Τα παραπάνω έρχονται σε σύγκρουση με την αρχή της αυτονομίας του ασθενούς στην περίπτωση που ο ασθενής ή οι πληρεξούσιοι του δεν επιθυμούν την απόσυρση της μετάγγισης. Εάν συμβεί αυτό, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο αναζήτησης δεύτερης γνώμης από ανεξάρτητους ειδικούς και πραγματοποίηση ιατρικού συμβουλίου με συμμετοχή της νοσοκομειακής επιτροπής δεοντολογίας, εμπλέκοντας την οικογένεια με την διοίκηση του νοσοκομείου, καθώς η διακοπή της εγείρει ηθικά αλλά ταυτόχρονα και νομικά ζητήματα. Συνεπώς, στην περίπτωση αυτή, οι θεράποντες ιατροί πριν αποφασίσουν τη διακοπή χορήγησης μετάγγισης, θα πρέπει να συνυπολογίσουν τη γνώμη τους ασθενούς ή και των συγγενών, τις νομικές και ηθικές διαστάσεις, την οικονομική επιβάρυνση και επίπτωση, καθώς και τα τοπικά πολιτισμικά και κοινωνικά πρότυπα.

Πίνακας 6. Βιοηθικά διλήμματα που προκύπτουν με τη μετάγγιση ασθενών με ΚΑ.

Ηθική αρχή	Ηθικά ζητήματα που προκύπτουν
<p>Αυτονομία του ασθενούς</p>	<p>Σε επείγον περιστατικό και σε περίπτωση άρνησης μετάγγισης διακρίνεται έλλειψη χρόνου απαραίτητου για συζήτηση με τους θεράποντες</p> <p>Σε περίπτωση χειρουργείων συχνά παραμέληση της αρχής της αυτονομίας (ιδιαίτερα από χειρουργικές ειδικότητες)</p> <p>Δικαίωμα (αρνητικό ή θετικό) άρνησης μετάγγισης από ιατρούς έναντι θετικής απαίτησης από ασθενή ή πληρεξούσιο για ενδεχομένη μάταιη θεραπεία.</p> <p>Νομικά ζητήματα που αφορούν τη δικαιοδοσία λήψης αποφάσεων</p>
<p>Επαγγελματική Αυτονομία-Ιατρική φροντίδα Ωφελείν, μη-βλάπτειν</p>	<p>Καθήκον η απόσυρση μετάγγισης σε περίπτωση που βλάπτει μάταια τον ασθενή</p> <p>Η παράταση του θανάτου και η ταλαιπωρία ασθενούς</p> <p>Δυσκολία αξιολόγησης διαφορετικών τύπων ισοζυγίου βλάβης οφέλους αναφορικά με την ποιότητα ζωής σε περίπτωση επιβίωσης</p> <p>Συνειδησιακή άρνηση, συνέχιση εφαρμογής από ιατρούς και νοσηλευτικό προσωπικό μάταιης μετάγγισης-θεραπείας</p>
<p>Ματαιότητα-Απόσυρση</p>	<p>Εκ διαμέτρου αντίθετες απόψεις στην προσπάθεια προσδιορισμού της ματαιότητας, μεταξύ επαγγελματιών υγείας και μεταξύ των ασθενών (ή των πληρεξουσίων συγγενών) ή/και μεταξύ των λοιπών επαγγελματιών υγείας αναφορικά με τις μεταγγίσεις</p> <p>Έλλειψη θεσμικής ιδρυματικής πολιτικής ορισμού της ιατρικής ματαιότητας</p> <p>Ανομοιογενής νομική μεταχείριση απόσυρσης έναντι ανάληψης αναφορικά με τις μεταγγίσεις</p>

Δικαιοσύνη-Ανακατανομή πόρων	<p>Δίκαιη μεταχείριση</p> <p>Δίκαιη κατανομή μεταγγίσεων</p> <p>Σπατάλη ανθρώπινου δυναμικού και πόρων σε μη ευημερούντες ασθενείς με συνέχιση μεταγγίσεων</p>
------------------------------	--

## 5. Προτάσεις/Συμπεράσματα

Το σύνολο των καρδιακών νοσημάτων, που ορίζεται πλέον με το γενικότερο όρο της ΚΑ, συσχετίζεται με την αναιμία και η διόρθωσή της, κυρίως μέσω μεταγγίσεων, αυξάνει την επιβίωση και την ποιότητα ζωής. Παράλληλα, πειραματικά δεδομένα σε ζωικά μοντέλα, υποστηρίζουν την αντιστροφή της ΚΑ, μέσω μεταγγίσεων και έμμεσης αύξησης του GDF11, ως υποσχόμενη μελλοντική θεραπευτική τακτική, κυρίως της ΚΑδΚΕ. Ποικίλα ερωτηματικά, προβληματισμοί και ηθικά διλήμματα προκύπτουν αναφορικά με την απόφαση χορήγησης μεταγγίσεων, διότι η εν λόγω απόφαση δύναται να επηρεαστεί από θρησκευτικά, πολιτισμικά και κοινωνικά πιστεύω, τα οποία αρνούνται τη χορήγηση μετάγγισης. Επιπρόσθετα, σε περίπτωση μάταιης μετάγγισης και προς αποφυγή ταλαιπωρίας του ασθενούς, των ιατρών και του συγγενικού περιβάλλοντος και απόφαση απόσυρσης, ποικίλες αντιθέσεις προκύπτουν τόσο μεταξύ των θεράποντων ιατρών, όσο και μεταξύ ασθενών ή πληρεξούσιων και ιατρικού προσωπικού, οδηγώντας συχνά σε προσωπικές και νομικές αντιπαλότητες. Κατ'επέκταση οι αρχές της βιοηθικής στο σύνολό τους επηρεάζονται από τα παραπάνω και θέτονται υπό αμφισβήτηση και συνεχή διάλογο. Προκειμένου να γίνει ένα βήμα προς την κατεύθυνση της βιοηθικής ωρίμανσης και ορθολογικής χρήσης της μετάγγισης, ώστε οι ασθενείς να επωφελούνται τα μέγιστα με ρεαλιστικές προσδοκίες, αλλά και για το σεβασμό πολιτισμικών και θρησκευτικών πιστεύω, συστήνονται συγκεκριμένες προτάσεις (Πίνακας 7). Οι εν λόγω προτάσεις πιθανότατα θα επιφέρουν την πολυπόθητη βιοηθική ισορροπία αναφορικά με τις μεταγγίσεις στην ΚΑ, ασθενών (ή πληρεξουσίων) και ιατρικού-νοσηλευτικού προσωπικού και θα χρησιμοποιηθούν και ως πλοηγός και για μελλοντικά θεραπευτικά σχήματα της νόσου.



Πίνακας 7. Προτάσεις και συστάσεις αναφορικά με τα ηθικά & Δεοντολογικά διλήμματα που προκύπτουν από τη μετάγγιση ασθενών με ΚΑ

Πρόταση	Αντιμετώπιση προβλημάτων
<p>Ενίσχυση της επιτροπής δεοντολογίας με διαβουλεύσεις και θεσμική υποστήριξη της αναφορικά με τις μεταγγίσεις.</p>	<p><b>Αυτονομία:</b> σύνταξη συγκεκριμένου νομικού πλαισίου αναφορικά με την αρχή της λήψης αποφάσεων στην περίπτωση άρνησης μετάγγισης, ιδιαίτερα στην περίπτωση άρνησης λήψης λόγω προσωπικών πεποιθήσεων</p> <p><b>ωφελείν / μη βλάπτειν:</b> διευκρίνιση θετικών και αρνητικών επιπτώσεων συνέχισης μεταγγίσεων και πιθανότητα επιβίωσης αλλά με χαμηλό επίπεδο ποιότητας ζωής, επεξήγηση στους συγγενείς των ασθενών των ηθικών θεσμών και των κλινικών ορίων του εκάστοτε νοσηλευτικού ιδρύματος.</p> <p><b>Ματαιότητα:</b> επικοινωνία και συζήτηση διαφορετικών αντιλήψεων αναφορικά με τις μεταγγίσεις και την ιατρική ματαιότητα, μεταξύ των εμπλεκόμενων φορέων (ιατροί, νοσηλευτές, συγγενείς)</p> <p><b>Ηθική δυσφορία:</b> παροχή θεσμικής υποστήριξης αναφορικά με τους ηθικούς φραγμούς των κλινικών ιατρών σε περίπτωση άρνησης μετάγγισης λόγω προσωπικών αντιλήψεων ή άσκοπης μάταιης μετάγγισης</p> <p><b>Δικαιοσύνη:</b> προβολή των ερωτημάτων και των δεδομένων που προκύπτουν αναφορικά με τη χρήση ή κατάχρηση των μεταγγίσεων σε βαρέως πάσχοντες</p>
<p>Διευκρίνιση κανόνων απόσυρσης ή μη κλιμάκωσης της θεραπείας αναφορικά με τη χορήγηση μεταγγίσεων</p>	<p><b>Αυτονομία:</b> καθιέρωση και διευκρίνιση της πολιτικής που εφαρμόζουν τα νοσηλευτικά ιδρύματα σχετικά με την αρχή λήψης αποφάσεων στις μεταγγίσεις</p> <p><b>ωφελείν / μη βλάπτειν:</b> διασφάλιση ότι η ταλαιπωρία του ασθενούς ελαχιστοποιείται, έναντι της αργής βασανιστικής πορείας προς σίγουρο θάνατο ή της χαμηλής ποιότητας ζωής (εάν επιβιώσει) μετά από μετάγγιση</p> <p><b>Ματαιότητα:</b> καθιέρωση και διευκρίνιση της πολιτικής που εφαρμόζουν τα νοσηλευτικά ιδρύματα σχετικά με περιστατικά όπου κλινικά η συνέχιση της μετάγγισης θεωρείται μάταιη</p> <p><b>Ηθική δυσφορία:</b> μείωση της ηθικής δυσφορίας της ομάδας υποστήριξης του ασθενούς μέσω της μείωσης των περιπτώσεων που περιλαμβάνουν μάταιη μετάγγιση και περαιτέρω φροντίδα του επιβαρυνμένου κλινικά ασθενούς</p> <p><b>Δικαιοσύνη:</b> αντιμετώπιση της πιθανής κατάχρησης ή υπερβολικής χρήσης μεταγγίσεων μέσω οριοθέτησης και διευκρίνισης συγκεκριμένων δεδομένων (κλινικών, βιοχημικών, απεικονιστικών), τα οποία υποστηρίζουν την απόσυρση ή την μη κλιμάκωση.</p>

## Βιβλιογραφία

- 1.Lee, Rupert (2016). *The Eureka! Moment: 100 Key Scientific Discoveries of the 20th Century*.
- 2.Scientific American. Munn & Company. 1869-02-20. p. 122.
- 3.M. Rivera; K. W. S. Trauss; A.Van Zundert; E. Mortier. "The history of peripheral intravenous catheters: How little plastic tubes revolutionized medicine". *Acta Anaesthesiologica Belgica*. 56 (3): 271–82.
- 4.This Month in Anesthesia History. Archived from the original on July 20, 2011. Retrieved 2016-03-05.
- 5.Ellis, H. Surgical Anniversaries: James Blundell, pioneer of blood transfusion *British Journal of Hospital Medicine*, August 2007, Vol 68.
- 6.Masson, Alastair (1993). *The History of the Blood Transfusion Service in Edinburgh*. Edinburgh.
- 7.Hillyer, Christopher D.; Shaz, Beth H.; Zimring, James C.; Abshire, Thomas C. (2009-06-09). *Transfusion Medicine and Hemostasis: Clinical and Laboratory Aspects*. Elsevier. p. 279.
- 8.Ponikowski P, Voors A. A, Anker D. S et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European Heart Journal* (2016) 37, 2129–2200.
- 9.Wang TJ. Natural history of asymptomatic left ventricular systolic dysfunction in the community. *Circulation* 2003; 108:977–982.
- 10.Davie P, Francis CM, Caruana L, et al. Assessing diagnosis in heart failure: which features are any use? *QJM* 1997; 90:335–339.
- 11.Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2013.
- 12.Bishu K, Deswal A, Chen HH, et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J* 2012;164: 763-70. e3.
- 13.Brouwers FP, Hillege HL, van Gilst WH, et al. Comparing new onset heart failure with reduced ejection fraction and new onset heart failure with preserved ejection fraction: an epidemiologic perspective. *Curr Heart Fail Rep* 2012; 9:363-8.
- 14.Bishu K, Deswal A, Chen HH, et al. Biomarkers in acutely decompensated heart failure with preserved or reduced ejection fraction. *Am Heart J* 2012;164: 763-70. e3.
- 15.Borlaug BA, Redfield MM. Diastolic and systolic heart failure are distinct phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011; 123:2006-13; discussion 14.

16. Bronzwaer JGF, Paulus WJ. Diastolic and systolic heart failure: different stages or distinct phenotypes of the heart failure syndrome? *Curr Heart Fail Rep* 2009; 6:281-6.
17. De Keulenaer GW, Brutsaert DL. Systolic and diastolic heart failure are overlapping phenotypes within the heart failure spectrum. *Circulation* 2011; 123:1996-2004; discussion 5.
18. Dolgin M, Association NYH, Fox AC, et al. New York Heart Association. Criteria Committee. Nomenclature and criteria for diagnosis of diseases of the heart and great vessels. 9th ed. Boston, MA: Lippincott Williams and Wilkins; March 1, 1994.
19. Samara MA, Tang WHW. Heart Failure with Systolic Dysfunction. In: Griffin BP, ed. *Manual of Cardiovascular Medicine*. 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2013:126.
20. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, et al. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med* 2006; 355:251-259.
21. Kitzman DW. Understanding results of trials in heart failure with preserved ejection fraction: remembering forgotten lessons and enduring principles. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57:1687-9.
22. Bajraktari G, Batalli A, Poniku A, et al. Left ventricular markers of global dyssynchrony predict limited exercise capacity in heart failure, but not in patients with preserved ejection fraction. *Cardiovasc Ultrasound* 2012; 10:36.
23. Carluccio E, Biagioli P, Alunni G, et al. Advantages of deformation indices over systolic velocities in assessment of longitudinal systolic function in patients with heart failure and normal ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 2011; 13:292-302.
24. Ge G, Hopkins DR, Ho WB, et al. "GDF11 forms a bone morphogenetic protein 1-activated latent complex that can modulate nerve growth factor-induced differentiation of PC12 cells". *Molecular and Cellular Biology*. 25 (14): 5846-58.
25. Simoni-Nieves A, Gerardo-Ramírez M, Pedraza-Vázquez G, et al. "GDF11 Implications in Cancer Biology and Metabolism. Facts and Controversies". *Frontiers in Oncology*. 9: 1039.
26. Loffredo FS, Steinhauser ML, Jay SM, et al. "Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy". *Cell*. 153 (4): 828-39.
27. McPherron AC, Lee SJ. "Double muscling in cattle due to mutations in the myostatin gene". *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 94 (23): 12457-61.
28. Lee SJ, McPherron AC. "Myostatin and the control of skeletal muscle mass". *Current Opinion in Genetics & Development*. 9 (5): 604-7.
29. Schardt C, Adams MB, Owens T, et al. "Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions". *BMC Med Inform Decis Mak*. 2007; 7: 16.
30. De Morton, NA. The PEDro scale is a valid measure of the methodological quality of clinical trials: a demographic study. *Aust J Physiother* 2009;55(2):129-33.

31. G Kaiafa, I Kanellos, C Savopoulos, et al. Is anemia a new cardiovascular risk factor? *Int J Cardiol.* 2015; 186:117-24.
32. O'Meara E, Clayton T, McEntegart, et al. Clinical correlates and consequences of anemia in a broad spectrum of patients with heart failure: results of the candesartan in heart failure: assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation.* 2006; 113: 986-994.
33. A Sandhu, S Soman, M Hudson, et al. Managing anemia in patients with chronic heart failure: what do we know? *Vasc Health Risk Manag.* 2010; 6: 237–252.
34. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med.* 1999;340(6):409–417.
35. Rao SV, Jollis JG, Harrington RA, et al. Relationship of blood transfusion and clinical outcomes in patients with acute coronary syndromes. *JAMA.* 2004; 292:1555–1562.
36. Añón-Hidalgo J, Catalán V, Rodríguez, et al. Circulating GDF11 levels are decreased with age but are unchanged with obesity and type 2 diabetes. *Aging (Albany NY).* 2019 Mar 21;11(6):1733-1744.
37. Yang KV, Rush EJ, Bhasin S, et al. Plasma growth differentiation factors 8 and 11 levels in cats with congestive heart failure secondary to hypertrophic cardiomyopathy. *J Vet Cardiol.* 2019 Oct; 25:41-51.
38. Loffredo FS, Steinhilber ML, Jay SM, Gannon J, et al. "Growth differentiation factor 11 is a circulating factor that reverses age-related cardiac hypertrophy". *Cell.* 153 (4): 828–39.
39. A Cahana, H Weibel, SA Hurst, et al. Ethical Decision-Making: Do Anesthesiologists, Surgeons, Nurse Anesthetists, and Surgical Nurses Reason Similarly? *Pain Medicine, Volume 9, Issue 6, September 2008, Pages 728–736.*
40. Ukachi, N, Morrison, W, VanHorn, S, et al. A Young Adult Jehovah's Witness With Severe Anemia. *PEDIATRICS, 132(3), 547–551.*
41. Van Deursen VM, Urso R, Laroche C, et al. Co-morbidities in patients with heart failure: an analysis of the European Heart Failure Pilot Survey. *Eur J Heart Fail* 2014; 16:103–111.
42. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency: an ominous sign in patients with systolic chronic heart failure. *Eur Heart J* 2010; 31:1872–1880.
43. Jankowska EA, Rozentryt P, Witkowska A, et al. Iron deficiency predicts impaired exercise capacity in patients with systolic chronic heart failure. *J Card Fail* 2011;17: 899–906.
44. Okonko DO, Mandal AK, Missouris CG, et al. Disordered iron homeostasis in chronic heart failure prevalence, predictors, and relation to anemia, exercise capacity, and survival. *J Am Coll Cardiol* 2011; 58:1241–1251.

45. Jankowska EA, Malyszko J, Ardehali H, et al. Iron status in patients with chronic heart failure. *Eur Heart J* 2013; 34:827–834.
46. Kasner M, Aleksandrov AS, Westermann D, et al. Functional iron deficiency and diastolic function in heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Cardiol* 2013; 168:4652–4657.
47. Jankowska EA, Kasztura M, Sokolski M, et al. Iron deficiency defined as depleted iron stores accompanied by unmet cellular iron requirements identifies patients at the highest risk of death after an episode of acute heart failure. *European Heart Journal* (2014) 35, 2468–2476.
48. Brack SA. Ageing of the heart reversed by youthful systemic factors! *EMBO J*. 2013 Aug 14;32(16):2189-90.
49. Scudellari M. Ageing research: Blood to blood. *Nature*. 2015 Jan 22;517(7535):426-9.
50. Kalampouka I, Bekhoven VA, Elliott TB. Differing Effects of Younger and Older Human Plasma on C2C12 Myocytes in Vitro. *Front Physiol*. 2018 Feb 27; 9:152.
51. McPherron CA. Through thick and thin: a circulating growth factor inhibits age-related cardiac hypertrophy. *Circ Res*. 2013 Aug 16;113(5):487-91.
52. Garrido-Moreno V, Díaz-Vegas A, López-Crisosto C. GDF-11 prevents cardiomyocyte hypertrophy by maintaining the sarcoplasmic reticulum-mitochondria communication. *Pharmacol Res*. 2019 Aug; 146:104273.
53. Duran J, Troncoso FM, Lagos D, et al. GDF11 Modulates Ca<sup>2+</sup>-Dependent Smad2/3 Signaling to Prevent Cardiomyocyte Hypertrophy. *Int J Mol Sci*. 2018 May 18;19(5):1508.