



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΚΑΙ

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΑΘΗΝΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΜΑΙΕΥΤΙΚΗΣ



ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΕΡΕΥΝΑ ΣΤΗ ΓΥΝΑΙΚΕΙΑ ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΗ»

ΤΙΤΛΟΣ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗΣ ΕΡΓΑΣΙΑΣ:

ΓΟΝΙΜΟΤΗΤΑ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ

ΟΝΟΜΑΤΕΠΩΝΥΜΟ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗΣ ΦΟΙΤΗΤΡΙΑΣ:

ΚΑΛΛΙΣΘΕΝΗ ΛΕΩΝΙΔΟΥ

ΑΜ:20160698

ΑΘΗΝΑ, ΑΠΡΙΛΙΟΣ 2019

NATIONAL AND KAPODISTRIAN UNIVERSITY OF ATHENS

SCHOOL OF MEDICINE

AND

TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE OF ATHENS

DEPARTMENT OF OBSTETRICS

MASTER PROGRAM IN

“RESEARCH IN FEMALE REPRODUCTION”

TITLE OF STUDY:

FERTILITY OF PATIENTS WITH HOMOZYGOUS β -THALASSEMIA

POSTGRADUATED STUDENT: KALLISTHENI LEONIDOU

AM:20160698

ATHENS, APRIL 2019

Τριμελής εξεταστική επιτροπή:

1. Μαρία Παπαϊωάννου, Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Αιματολογίας, ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης (επιβλέπουσα).

2. Δημήτριος Γ. Γουλής, Αναπληρωτής Καθηγητής Ενδοκρινολογίας Αναπαραγωγής, Τμήμα Ιατρικής, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης

3. Θεόδωρος Θεοδωρίδης, Αναπληρωτής Καθηγητής Μαιευτικής -Γυναικολογίας, Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης.

Στο σύζυγό μου

Πρόλογος

Η παρούσα διπλωματική εργασία εκπονήθηκε στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας και το Αιματολογικό τμήμα της Α' Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ, υπό την επίβλεψη της αναπληρώτριας καθηγήτριας Αιματολογίας Μαρίας Παπαϊωάννου.

Ευχαριστώ θερμά την επιβλέπουσα καθηγήτριά μου, Μαρία Παπαϊωάννου, και τα άλλα δύο μέλη της τριμελούς επιτροπής, Δημήτριο Γ. Γουλή και Θεόδωρο Θεοδωρίδη για την επιστημονική καθοδήγηση, τη βοήθεια και την άψογη συνεργασία που μου προσέφεραν.

Ευχαριστώ πολύ για τη βοήθειά τους και την πολύ καλή συνεργασία μας την Δέσποινα Παντελίδου, Αιματολόγο, Διευθύντρια και ολόκληρη τη νοσηλευτική ομάδα της Μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας του ΠΓΝΘ ΑΧΕΠΑ.

Ευχαριστώ τον Γεώργιο Μαστοράκο, καθηγητή Ενδοκρινολογίας του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, όλους τους καθηγητές και τους ομιλητές του μεταπτυχιακού προγράμματος για τις πολύτιμες γνώσεις που μου προσέφεραν.

Ευχαριστώ επίσης την κα. Μαρία Ρήγα για τη βοήθεια, την καθοδήγηση και την άψογη συνεργασία μας.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω το σύζυγό μου, την οικογένειά μου και τους φίλους μου, για την αγάπη και τη στήριξη που μου χάρισαν σε αυτή μου τη προσπάθεια.

Καλλισθένη Λεωνίδου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Με τη συνεχή πρόοδο στη διαχείριση των ασθενών με β-Θαλασσαιμία έχει σημειωθεί σημαντική βελτίωση του προσδόκιμου επιβίωσης και της ποιότητας ζωής τους. Παράλληλα, με την καλύτερη κατανόηση της τεχνολογίας υποβοηθούμενης αναπαραγωγής έχουν σημειωθεί άλματα στην προσπάθεια αυτών των ασθενών για απόκτηση οικογένειας.

Στην παρούσα μελέτη καταγράφονται τα δεδομένα που αφορούν στη γονιμότητα 45 γυναικών με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία που παρακολουθούνται στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας (ΜΜΑ) του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Θεσσαλονίκης ΑΧΕΠΑ. Τα δεδομένα αυτά αφορούν την έμμηνη ρύση, την ορμονική κατάσταση, τις μεθόδους σύλληψης και τοκετού, την εξέλιξη και την έκβαση της κύησης λαμβάνοντας υπόψη τις μεταγγίσεις, το φορτίο σιδήρου και τη θεραπεία αποσιδήρωσης στις γυναίκες με επιτυχή εγκυμοσύνη. Τριάντα μία (31) από τις 45 γυναίκες της Μονάδας επιχείρησαν κύηση. Στις 26 από αυτές επιτεύχθηκαν 45 εγκυμοσύνες. Δύο από τις 26 γυναίκες είχαν αυτόματη αποβολή και παρέμειναν άτεκνες. Οι υπόλοιπες 5 γυναίκες παραμένουν επίσης άτεκνες. Δύο σύζυγοι από αυτές είχαν παθολογικό σπέρμα και η μία από αυτές είχε θρομβοφιλία, ενώ οι άλλες 3 είχαν αποτυχημένες προσπάθειες. Σε 7 από τις 45 κύσεις, προηγήθηκε πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας με τη χορήγηση γοναδοτροπινών. Σε 5 περιπτώσεις έγινε εξωσωματική γονιμοποίηση ενώ σε 9 ενδομήτρια σπερματέγχυση. Τέλος, 24 κύσεις επιτεύχθηκαν αυτόματα. Ομαλή εξέλιξη είχαν 32 από τις 45 κύσεις (71,1%). Από τις 32 κύσεις, επιτεύχθηκε τοκετός 34 νεογνών, έξι από τα οποία προέρχονται από δίδυμες κύσεις, ένα από τρίδυμη κύηση και ένα από τετράδυμη

κύηση. Είκοσι δύο νεογνά (64,7%) ήταν τελειόμηνα, ενώ δώδεκα(35,3%) πρόωρα. Η καισαρική τομή αποτέλεσε την κατεξοχήν μέθοδο τοκετού.

Συμπερασματικά, η κύηση στις γυναίκες με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία είναι εφικτή με την κατάλληλη υποστηρικτική αγωγή. Ωστόσο, πρέπει να θεωρείται υψηλού κινδύνου τόσο για τη μητέρα όσο και για το έμβρυο. Η ευνοϊκή έκβαση της κύησης είναι αποτέλεσμα της συνεχούς παρακολούθησης και διαχείρισης αυτής από ομάδα ειδικών στη β-Θαλασσαιμία τόσο πριν, όσο και κατά τη διάρκεια της κύησης και του τοκετού.

SUMMARY

With continuous developments in the management of β -Thalassemia, there has been a marked improvement in patient survival and quality of life. Meanwhile, with the better understanding of assisted reproductive technology (ART), there is a substantial increase in the ability of these patients to acquire a family.

This particular study records the data on the fertility of 45 women with homozygous β -thalassemia monitored at the Thalassemia Unit of the AHEPA University Hospital of Thessaloniki. These data relate to menstruation, hormonal status, attempts to achieve pregnancy with various methods of conception, and the results of these efforts. Then, we describe the methods of conception and childbirth, as well as the progression and outcome of pregnancy taking into account the transfusions carried out, iron load and chelation therapy in women with successful pregnancy. In particular, 31 of the 45 women underwent pregnancy. In 26 of these 31, 45 pregnancies were achieved. Two of the 26 women had automatic miscarriage and remained childless. The remaining 5 women also remain childless. The partners of two of them had unhealthy sperm and one of them had thrombophilia while the other three had failed attempts. Seven out of 45 pregnancies were preceded by ovulation induction by gonadotrophin administration. In five cases, in vitro fertilization (IVF) was carried out while in 9 intrauterine insemination. Finally, twenty-four pregnancies were achieved automatically. A smooth progression was seen in 32 of the 45 pregnancies (71.1%). Of the 32 pregnancies, a childbirth of 34 infants was achieved, six of which were derived from twin pregnancies, one from triple pregnancy and one from quadruplet pregnancy. Of the newborns, twenty two

(64.7%) were full-term and twelve (35.3%) preterm. The caesarean section was the primary method of delivery.

In conclusion, pregnancy in homozygous β -Thalassemia is feasible with appropriate supportive treatment. However, it must be considered as a high risk pregnancy for both the mother and the fetus. The favorable outcomes of pregnancy are the result of continuous monitoring and management by a team of β -Thalassemia experts both before and during pregnancy and postpartum.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

	Σελίδα
Γενικό Μέρος	14
Εισαγωγή.....	15
Β-Μεσογειακή Αναιμία.....	15
Ενδοκρινικό σύστημα – Υπογονιμότητα.....	19
I. Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός.....	19
Επιπλοκές κύησης β-θαλασσαιμίας.....	21
I. Καρδιαγγειακό σύστημα.....	21
II. Ανοσοποιητικό σύστημα.....	23
III. Ηπατική λειτουργία.....	24
IV. Νεφρική λειτουργία.....	24
V. Σακχαρώδης διαβήτης.....	25
VI. Θυρεοειδική λειτουργία.....	25
VII. Οστεοπενία και οστεοπόρωση.....	26
VIII. Αναιμία.....	26
IX. Αλλοανοσοποίηση.....	27
X. Διαταραχές πήξης.....	29

XI. Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης.....	30
XII. Άλλες επιπλοκές.....	31
Τρόπος ζωής γυναικών με β-Θαλασσαιμία κατά την κύηση.....	32
Φαρμακευτική αγωγή.....	33
Αγωγή αποσιδήρωσης.....	33
Επιπλοκές τοκετού.....	34
Θηλασμός.....	35
Μέθοδοι αντισύλληψης.....	35
Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.....	37
I. Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF).....	37
II. Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI).....	38
III. Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD).....	38
IV. Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών.....	39
V. Ενδομήτρια σπερματέγχυση.....	39
VI. Δωρεά σπέρματος –ωοκυττάρων.....	40
Ειδικό Μέρος.....	41

Σκοπός της μελέτης.....	42
Ασθενείς και μέθοδοι.....	42
Μεθοδολογία προσέγγισης.....	43
I. Προγεννητική συμβουλευτική.....	43
II. Κατάσταση γυναικών πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης.....	43
1) Έμμηνος ρύση και διαταραχές της.....	43
2) Ατομικό αναμνηστικό.....	43
3) Έλεγχος φορτίου σιδήρου.....	43
4) Έλεγχος λοιμώξεων και ενδοκρινικών διαταραχών.....	44
5) Διακοπή αγωγής αποσιδήρωσης.....	44
III. Υπολογισμός μεταγγίσεων.....	45
IV. Καταγραφή παραμέτρων κύησης/τοκετού.....	45
Αποτελέσματα.....	45
I. Έμμηνος ρύση.....	45
II. Προγεννητική συμβουλευτική.....	46
III. Κατάσταση γονιμότητας γυναικών.....	46
IV. Κατάσταση γονιμότητας ανδρών.....	46
V. Ατομικό ιστορικό γυναικών πριν τη κύηση.....	46
VI. Σύλληψη.....	48

VII. Πορεία και εξέλιξη της κύησης.....	48
VIII. Επιπλοκές τοκετού.....	50
IX. Θηλασμός.....	51
X. Μεταγγίσεις, φορτίο σιδήρου και αποσιδήρωση.....	51
Συζήτηση.....	53
Βιβλιογραφία.....	57

Γενικό Μέρος

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

B-Μεσογειακή Αναιμία

Η β-Μεσογειακή αναιμία ή νόσος Cooley(β^0/β^0 ή β^0/β^+) χαρακτηρίζεται ως μια συγγενής σοβαρή υπόχρωμη μικροκυτταρική αναιμία που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου της β-σφαιρίνης στο χρωμόσωμα 11, μεταβιβάζεται ως αυτοσωματικό υπολειπόμενο γονίδιο, εμφανίζει συμπτώματα από την εμβρυϊκή και πρώιμη παιδική ηλικία και απαιτεί συχνές μεταγγίσεις. Υπάρχει γεωγραφική κατανομή, όχι μόνο στις χώρες της Μεσογείου, αλλά και στη Μέση Ανατολή και νότια Ασία. Ως β^0 ορίζεται η μηδενική σύνθεση της β-σφαιρίνης(1). Ασθενείς ομόζυγοι ή ετερόζυγοι για β^0 μετάλλαξη έχουν μείζονα θαλασσαιμία, και, καθώς δεν μπορούν να συνθέσουν αιμοσφαιρίνη A ($[\text{HbA}]_{\alpha_2/\beta_2}$), είναι εξαρτώμενοι από μεταγγίσεις. Ως β^+ ορίζεται η περιορισμένη σύνθεση β-σφαιρίνης(1). Ασθενείς ομόζυγοι για β^+ μετάλλαξη μπορούν να παράγουν αιμοσφαιρίνη A και έχουν ηπιότερη κλινική εικόνα από τους ασθενείς με β^0 μετάλλαξη. Αυτοί που φέρουν μία β^+ και μια β^0 μετάλλαξη έχουν μείζονα β-Θαλασσαιμία, ενώ αυτοί με 2 β^+ μεταλλάξεις έχουν ενδιάμεση β-Θαλασσαιμία. Οι ασθενείς με μία β^+ μετάλλαξη σε συνδυασμό με το φυσιολογικό γονίδιο της παραγωγής της β-σφαιρίνης έχουν ελάσσονα β-Θαλασσαιμία και καλούνται φορείς β-Μεσογειακής Αναιμίας. Η μείωση της σύνθεσης των αλυσίδων της β-σφαιρίνης οδηγεί σε έλλειψη ισορροπίας β/α σφαιρινικών αλυσίδων(2,3), όπου οι αλυσίδες α, οι οποίες βρίσκονται σε αφθονία, καθιζάνουν στο ερυθρά αιμοσφαίρια, τόσο στο μυελό των οστών όσο και στην περιφέρεια. Έτσι, προκαλούν μη αποτελεσματική ερυθροποίηση και αιμόλυση των πρώιμων ερυθρών στον μυελό όσο και εξωμυελικά, καθώς και εξωαγγειακή αιμόλυση με φαγοκυττάρωση και ελαττωμένη επιβίωση των ερυθρών

αιμοσφαιρίων στην περιφέρεια. Ενδομυελικός θάνατος των πρόδρομων ερυθρών αιμοσφαιρίων συμβαίνει σε ποσοστό 60 έως 75%(4). Η σοβαρή αναιμία που προκαλείται οδηγεί στην εξωμυελική αιμοποίηση και αύξηση της απορρόφησης σιδήρου. Τα φυσιολογικά πρόδρομα ερυθρά αιμοσφαίρια υφίστανται τη σωστή κυτταροσκελετική και μεμβρανική συνδεσιμότητα, η οποία περιλαμβάνει πρωτεΐνες, όπως η σπεκτρίνη, η ζώνη 4,1 και η ζώνη 3. Αντίθετα, τα ερυθρά στη β-θαλασσαιμία δεν ενσωματώνουν τις πρωτεΐνες αυτές σε σειρά και σωστά(5). Η οξείδωση που υφίστανται τα φυσιολογικά ερυθρά καθημερινά συμβαίνει με ρυθμό 0,5 έως 3%. Ωστόσο, η οξειδωμένη μορφή της αιμοσφαιρίνης (metHb: HbFe⁺⁺⁺) μειώνεται και επαναφέρεται στη φυσιολογική αιμοσφαιρίνη HbFe⁺⁺ μέσω του κυτοχρώματος b5 αναγωγάσης(6). Στα ερυθροκύτταρα της β-θαλασσαιμίας, οι απομονωμένες α- και β-αλυσίδες είναι ευαίσθητες στην οξείδωση και σχηματίζουν αιμηχρώματα, τα οποία αποτελούν σύμπλοκα μετουσιωμένης αιμοσφαιρίνης και ιστιδίνης, και δεν επιστρέφουν στην προηγούμενη μορφή (7). Αυτά τα αιμηχρώματα περιέχουν σίδηρο και μπορούν να παράγουν ελεύθερες ρίζες οξυγόνου (ROS), οι οποίες μπορούν να οξειδώνουν μεμβρανικές πρωτεΐνες και λιπίδια των γειτονικών ερυθρών αιμοσφαιρίων(8,9,10). Τα θαλασσαιμικά ερυθροκύτταρα περιέχουν λιγότερη αιμοσφαιρίνη και λιγότερο ύδωρ. Είναι αφυδατωμένα και έτσι εξηγείται η αυξημένη μέση συγκέντρωση αιμοσφαιρίνης (MCHC)(11,12,13). Τα ερυθρά αιμοσφαίρια αυτά είναι άκαμπτα όσο κινούνται στο αγγειακό και δικτυοενδοθηλιακό σύστημα, παγιδεύονται και καταστρέφονται στα δικτυοενδοθηλιακά μακροφάγα, στο σπλήνα και στο ήπαρ και μπορούν να πάρουν διάφορες μορφές, όπως στοχοκύτταρα, δακρυοκύτταρα, σχιστοκύτταρα και τρυπανοκύτταρα. Η βιωσιμότητά τους είναι μικρότερη σε σχέση με τα μη

θαλασσαιμικά ερυθροκύτταρα(14). Τα σήματα, τα οποία εκλαμβάνουν τα μακροφάγα για την καταστροφή τους αποτελούν:

A) Το μειωμένο σιαλικό οξύ της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων(15).

B) Τα μεμβρανικά φωσfolιπίδια, όπως η φωσφατιδυλοσερίνη (PS), είναι σήματα για φαγοκυττάρωση(16).

Γ) Αυτο-αντισώματα (Anti-RBC) παίρνουν τη μορφή μη φυσιολογικών μεμβρανικών πρωτεϊνών(17).

Δ) Οι οξειδωμένες α-αλυσίδες μπορούν να συνδεθούν με τη μεμβράνη και να αλλοιώσουν τη δομή της(14).

E) Η οξειδωτική βλάβη της αίμης, των αιμηχρωμάτων και του σιδήρου οδηγούν σε συσσώρευση των μεμβρανικών πρωτεϊνών και δημιουργούν νεοαντιγόνα(18).

Στ) Η αυξημένη παραγωγή κυτταροκινών, ιδιαίτερα του παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF), μπορεί να ενεργοποιήσει τη φαγοκυτταρική ιδιότητα των μονοκυττάρων και μακροφάγων(19).

Ο φαινότυπος της β-θαλασσαιμίας περιλαμβάνει την αναιμία, την υπερπλασία του μυελού των οστών, τις σκελετικές δυσμορφίες, τον περιορισμό της ανάπτυξης και την καθυστέρηση της σεξουαλικής ωριμότητας(20). Με την πρόοδο της φροντίδας των ασθενών με τις συχνές μεταγγίσεις και τη θεραπεία αποσιδήρωσης έχει βελτιωθεί το προσδόκιμο επιβίωσης και η ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών(21).

Μετά τις πρώτες περιπτώσεις κήσεων στα μέσα του 1960, αναφέρθηκε μεγάλος αριθμός αυτόματων συλλήψεων ή συλλήψεων με υποβοηθούμενη αναπαραγωγή

σε γυναίκες με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία(22, 23, 24, 25). Μετά το τέλος της δεκαετίας του 80' έχουν γίνει λίγες αναφορές σε έγκυες γυναίκες με β-Μεσογειακή αναιμία και ακόμα λιγότερες ολοκληρώθηκαν με επιτυχία. Από το 2000 μέχρι το 2017 περιγράφηκαν 417 κήσεις(26) και 2 μητρικοί θάνατοι (0,48%)(23). Η γενετική συμβουλευτική πρέπει να υφίσταται κατά τον προγραμματισμό της κύησης στις γυναίκες με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία. Στην περίπτωση που ο σύντροφος είναι ετεροζυγώτης, πρέπει να διεξάγεται προεμφυτευτική γενετική διάγνωση, η οποία εμπεριέχει τη συμβατική εξωσωματική γονιμοποίηση ή τη μικρο-γονιμοποίηση, τη βιοψία εμβρύου και τη μεταφορά των υγιών εμβρύων(27).

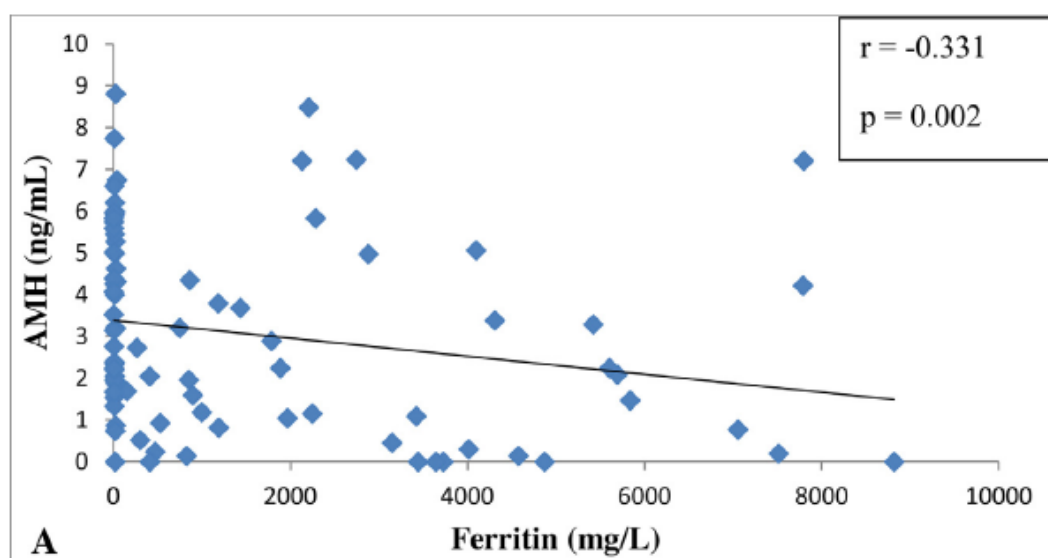
Ενδοκρινικό σύστημα και υπογονιμότητα σε ασθενείς με β-θαλασσαιμία

Η αυξημένη συχνότητα των μεταγγίσεων στους ασθενείς με β-θαλασσαιμία προκαλεί υπερφόρτωση με σίδηρο και εναπόθεσή του στα ενδοκρινικά όργανα προκαλώντας υπογονιμότητα και άλλες ενδοκρινοπάθειες. Η υπογονιμότητα εκφράζεται από την καθυστέρηση της έναρξης της ήβης και της εμμηναρχής ή από τη δευτεροπαθή αμηνόρροια(28).

I. Υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός

Η πιο συχνή ενδοκρινική διαταραχή που προκαλείται από την εναπόθεση σιδήρου είναι ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός, σε ποσοστό που κυμαίνεται από 40-90% σε μεταγγιζόμενους ασθενείς με ομόζυγη β-θαλασσαιμία(29). Αυτή η διαταραχή σχετίζεται άμεσα με τα επίπεδα της φερριτίνης ορού(28). Η βλάβη επηρεάζει τη λειτουργία του άξονα υποθαλάμου - πρόσθιας υπόφυσης - γονάδων(28). Η συσσώρευση σιδήρου στην πρόσθια υπόφυση, λόγω του αυξημένου αριθμού υποδοχέων τρανσφερρίνης, οδηγεί σε απελευθέρωση ενεργών ριζών οξυγόνου, μείωση ενζυματικών αντιοξειδωτικών μηχανισμών, καταστροφή των μιτοχονδρίων μειώνοντας την έκκριση γοναδοτροπινών και αυξητικής ορμόνης(27, 30). Επιπλέον η συσσώρευση σιδήρου μπορεί να παρατηρηθεί και στις ωοθήκες, όπου επίσης μπορεί να παραχθεί οξειδωτικό στρες, όταν υπάρχει έλλειψη ισορροπίας οξειδωτικών και αντιοξειδωτικών παραγόντων (32). Αυτό επηρεάζει πολλά μονοπάτια της ανάπτυξης του εμβρύου και την επιτυχία της εξωσωματικής

γονιμοποίησης(32, 33). Σύμφωνα με τους Singer και συνεργάτες, το μέγεθος των ωοθηκών στις μεταγγιζόμενες θαλασσαιμικές γυναίκες με μέση ηλικία τα 30,3 έτη ήταν σημαντικά μειωμένο σε σχέση με αυτό που παρατηρήθηκε στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες(35). Επιπλέον, τα αποθέματα της ωοθήκης διατηρούνται στις ασθενείς αυτές μέχρι την ηλικία των 30-35 ετών. Εκτός από τον μειωμένο αριθμό των ωοθυλακίων και του μειωμένου όγκου ωοθηκών, η αντιμυλλεριανή ορμόνη (AMH) θα μπορούσε να αποτελεί έναν ευαίσθητο δείκτη των αποθεμάτων της ωοθήκης, ανεξάρτητα από την επίδραση των γοναδοτροπινών, συσχετίζοντάς το με το μη δεσμευμένο με τρανσφερρίνη σίδηρο(35). Παρόλο που η μέτρηση των γοναδοτροπινών και της οιστραδιόλης μπορεί να διαγνώσουν τον υπογοναδισμό στη β-θαλασσαιμία, έχουν χαμηλή προγνωστική αξία για το δυναμικό γονιμότητας. Η AMH παράγεται από τα κοκκιώδη κύτταρα των πρώιμων ωοθυλακίων και έχει μικρή μεταβλητότητα μεταξύ και εντός των καταμήνιων κύκλων, καθιστώντας την ευαίσθητο δείκτη για τις ασθενείς αυτές. Οι Uysal και συνεργάτες συσχέτισαν τα επίπεδα της AMH με τις τιμές φερριτίνης στον ορό των γυναικών($p=0,002$)(Εικόνα 1)(30)



Εικόνα 1. Συσχέτιση των επιπέδων της AMH με τις τιμές φερριτίνης (Uysal et al 2017)

Παλμική έγχυση της εκλυτικής ορμόνης της γοναδοτροπίνης (GnRH) για πρόκληση ωοθυλακιωρρηξίας είναι δυνατή μόνο σε πρώιμο επίπεδο της υποθαλαμο-υποφυσιακής βλάβης. Στην πλειοψηφία των ασθενών με υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό και φυσιολογικές γονάδες καταστέλλεται η παλμικότητα αυτή, και οι ασθενείς ωφελούνται από τη χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης, η οποία εμφανίζει ποσοστό πρόκλησης ωοθυλακιωρρηξίας περί το 80% (37). Το ποσοστό αυτό αντικατοπτρίζει ένα βαθμό προστασίας της εφεδρείας των γονάδων.

Επιπρόσθετα, ο υπογοναδοτροπικός υπογοναδισμός σχετίζεται με την τοξικότητα του σιδήρου στον λιπώδη ιστό, επηρεάζοντας και μεταβάλλοντας το φυσιολογικό ρόλο της λεπτίνης, η οποία δρα ως μόριο-σηματοδότησης, επιτρέποντας την έναρξη της εφηβείας(37).

Επιπλοκές κύησης στη μείζονα β-Θαλασσαιμία

Μετά την επίτευξη κύησης, η εμφάνιση εμβρυϊκών και μητρικών επιπλοκών είναι υψηλότερη στις γυναίκες με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία σε σχέση με το γενικό πληθυσμό.

I. Καρδιαγγειακό σύστημα

Γενικότερα, η κύηση συσχετίζεται με δομικές αλλαγές της αριστερής κοιλίας της καρδιάς, λόγω των αυξημένων μεταβολικών απαιτήσεων τόσο της μητέρας όσο και του νεογνού και εξαιτίας της συνυπάρχουσας δευτεροπαθούς αιμοσιδήρωσης της

καρδιάς. Η περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια αποτελεί σπάνια κατάσταση, που εμφανίζεται κατά τον τελευταίο μήνα της κύησης ή μέσα στους πέντε πρώτους μήνες της λοχείας, και μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο(27). Ο πρόωρος τοκετός μπορεί να προκληθεί από την καρδιακή ανεπάρκεια. Επιπλέον, μπορούν να παρατηρηθούν ήπιες λειτουργικές ανεπάρκειες βαλβίδων. Οι καλοήθεις αρρυθμίες είναι επίσης συχνές(38). Αυτές οι αλλαγές είναι αναστρέψιμες εντός μερικών εβδομάδων από τον τοκετό(26). Γυναίκες με σοβαρές βλάβες, όπως πνευμονική υπέρταση, σοβαρές βαλβιδοπάθειες και πρώιμη περιγεννητική μυοκαρδιοπάθεια, θα πρέπει να αποτρέπονται από την κύηση, καθώς υπάρχει υψηλή συσχέτιση με αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα(39). Σύμφωνα με τους Tuck και συνεργάτες, παρατηρήθηκαν 2 θάνατοι λόγω καρδιακών συμβαμάτων, ο ένας 10 ημέρες και ο άλλος 9 μήνες μετά τον τοκετό(23). Εκτός από το καρδιακό φορτίο σιδήρου λόγω των συχνών μεταγγίσεων και της ανεπαρκούς αγωγής αποσιδήρωσης, οι ασθενείς με μεσογειακή αναιμία έχουν αυξημένη εντερική απορρόφηση σιδήρου σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό, λόγω της παράδοξης καταστολής της έκφρασης της πρωτεΐνης εψιδίνης(40). Στις γυναίκες με ομόζυγη β-θαλασσαιμία, το φορτίο σιδήρου αυξάνει το οξειδωτικό στρες της κύησης με κορύφωση κατά το δεύτερο τρίμηνο και πιθανότητα να προκληθεί βλάβη στο έμβρυο(41). Έτσι, προτείνεται η παρακολούθηση από ειδικό καρδιολόγο με ΗΚΓ, υπερηχογράφημα, 24ωρη καταγραφή του ρυθμού σε περίπτωση συμπτωμάτων(27). Οι Tsironi και συνεργάτες, συνιστούν μέτρηση MRIT2*(Magnetic Resonance Imaging T2*/Απεικόνιση Μαγνητικού Συντονισμού T2*) σε όλες τις ασθενείς που προγραμματίζουν κύηση(42). Γυναίκες με φυσιολογική καρδιακή λειτουργία και

εντατική θεραπεία αποσιδήρωσης πριν την κύηση επιτυγχάνουν κύηση και τοκετό χωρίς επιπλοκές(43).

II. Ανοσοποιητικό σύστημα

Κατά την κύηση, η άνοδος των οιστρογόνων, το αυξημένο φορτίο σιδήρου και η σπληνεκτομή σε μερικές θαλασσαιμικές γυναίκες οδηγεί σε εξασθένηση του ανοσοποιητικού συστήματος με αυξημένο κίνδυνο λοιμώξεων(26). Στη β-θαλασσαιμία, η αύξηση του φορτίου σιδήρου είναι ο κυριότερος βλαπτικός παράγοντας του ανοσοποιητικού συστήματος, λόγω του ότι η φλεγμονώδης διαδικασία επιδεινώνεται από τον ελεύθερο ενδοκυττάριο σίδηρο, αυξάνοντας αρχικά τις κυτταροκίνες (IL-1β), οι οποίες απελευθερώνουν σίδηρο από τη φερριτίνη ή από τα μιτοχόνδρια, αυξάνοντας τη σύνθεση της φερριτίνης. Επιπλέον, οι λοιμώξεις που μεταδίδονται με τις μεταγγίσεις αποτελούν υψηλό κίνδυνο. Όλες οι γυναίκες πρέπει να ελέγχονται για τους ιούς ηπατίτιδας Β και C, τον ιό επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας, τον κυτταρομεγαλοϊό, τον ανθρώπινο παρβοϊό Β19, τον ιό της ερυθράς, το τοξόπλασμα και τη σύφιλη, ιδιαίτερα στην ηλικία έναρξης κύησης(27). Οι γυναίκες που είναι θετικές στον ιό της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας πρέπει να λαμβάνουν αντιρετροϊκή θεραπεία, να έχουν τοκετό με καισαρική τομή και να αποφεύγουν το θηλασμό. Οι γυναίκες που είναι θετικές στον ιό της ηπατίτιδας C πρέπει να ξεκινούν Ιντερφερόνη ή Ριμπαβιρίνη για τον περιορισμό της εξάπλωσης του ιού. Τα φάρμακα αυτά πρέπει να διακόπτονται 6 μήνες πριν την εγκυμοσύνη(26). Προφυλακτικά, πρέπει να χορηγείται πενικιλλίνη στις γυναίκες που υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή(44).

III. Ηπατική λειτουργία

Η ηπατική λειτουργία μπορεί να επηρεαστεί κατά την κύηση. Οι αμινοτρανσφεράσες μπορεί να εμφανίσουν μικρή αύξηση, θέτοντας την υπόνοια λιπώδους ήπατος της κύησης ή συνδρόμου HELLP (hemolysis, elevated liver enzyme, low platelet count). Οι γυναίκες με β-Θαλασσαιμία είναι επιρρεπείς σε χολολιθίαση λόγω της αιμολυτικής αναιμίας και μεταγενέστερης χολοκυστίτιδας ενώ η ηπατική λειτουργία επηρεάζεται από την υπερφόρτωση με σίδηρο. Πριν τη διαδικασία για επίτευξη κύησης, πρέπει να γίνεται έλεγχος ήπατος και χοληδόχου κύστης με υπερηχογράφημα, ώστε να ανιχνευθεί ηπατική κίρρωση, ίνωση ή χολολιθίαση και να γίνει χολοκυστεκτομή(26). Συγκέντρωση σιδήρου στο ήπαρ άνω των 15 mg/g ξηρού βάρους συνδέεται με χαμηλό προσδόκιμο επιβίωσης(36). Προτείνεται η συγκέντρωση σιδήρου να είναι κάτω από 7 mg/g ξηρού βάρους πριν την κύηση. Στις περιπτώσεις που ξεπερνάται το όριο, γίνεται εντατική θεραπεία αποσιδήρωσης πριν τη σύλληψη(45).

IV. Νεφρική λειτουργία

Νεφρική νόσος μπορεί να εκδηλωθεί λόγω της εξωμυελικής αιμοποίησης που υφίσταται στο νεφρό και της υπερουριχαιμίας εξαιτίας της αυξημένης καταστροφής των αιμοποιητικών κυττάρων(46).

V. Σακχαρώδης διαβήτης

Εκτός από τον υπογοναδοτροπικό υπογοναδισμό, μπορεί να εκδηλωθούν διαταραχές άλλων οργάνων ως αποτέλεσμα της δευτεροπαθούς αιμοχρωμάτωσης.

Ο σακχαρώδης διαβήτης διαγιγνώσκεται πολύ συχνά λόγω της ινσουλινικής αντοχής, της εναπόθεσης σιδήρου στο πάγκρεας, άλλων γενετικών παραγόντων ή αυτοανοσίας(47). Η μέτρηση της αιμοσφαιρίνης A_{1c} δεν μπορεί να αξιολογηθεί σε διαβητικούς ασθενείς. Αυτό εξηγείται λόγω του ότι, σύμφωνα με μια τελευταία έρευνα, παρατηρείται πτώση της αιμοσφαιρίνης A_{1c} 3 ημέρες μετά από μετάγγιση 3 μονάδων ερυθρών, πιθανότερα λόγω αραίωσης της τιμής της σε διαβητικούς ασθενείς(48). Έτσι, μπορεί να χρησιμοποιηθεί για το σκοπό αυτό η συγκέντρωση της φρουκτοζαμίνης, με επιθυμητές τιμές κάτω των 300 nmol/l, για τουλάχιστον 3 μήνες πριν τη σύλληψη(27). Έλεγχος για διαβήτη κύησης πρέπει να γίνεται τη 16^η εβδομάδα και, αν είναι φυσιολογικός, να επαναλαμβάνεται κατά την 28^η εβδομάδα. Η βιταμίνη D φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης του διαβήτη της κύησης(49).

VI. Θυρεοειδική λειτουργία

Η θυρεοειδική λειτουργία πρέπει να εκτιμάται και να θεραπεύεται πριν την κύηση για την αποφυγή της μητρικής και νεογνικής νοσηρότητας και θνητότητας, καθώς και να εκτιμάται περιοδικά, μια φορά το μήνα, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης(50).

VII. Οστεοπενία και οστεοπόρωση

Η οστεοπενία και η οστεοπόρωση είναι συνήθεις στις θαλασσαιμικές ασθενείς(51) ως αποτέλεσμα της εξωμυελικής αιμοποίησης(38), της δυσλειτουργίας των παραθυρεοειδών αδένων, του υπογοναδισμού, της απέκκρισης ασβεστίου με την αγωγή αποσιδήρωσης, της υπερφόρτωσης σιδήρου σε μεταγγιζόμενους και της έλλειψης βιταμίνης D(52). Μέτρηση της οστικής πυκνότητας πρέπει να γίνεται σε όλες τις γυναίκες που προγραμματίζουν κύηση και να προτείνεται αγωγή υποκατάστασης με βιταμίνη D και ασβέστιο πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης(26).

Η έγκυος πρέπει να παρακολουθείται κάθε μήνα έως την 28^η εβδομάδα της κύησης και αργότερα ανά δύο εβδομάδες.

VIII. Αναιμία

Η αναιμία της γυναίκας επιδεινώνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η οποία συνήθως ολοκληρώνεται χωρίς συμβάντα. Η θαλασσαιμία σε συνδυασμό με την αναιμία της κύησης μπορεί να οδηγήσουν σε απώλεια του εμβρύου, πρόωρο τοκετό ή ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης (IUGR- fetal intrauterine growth restriction)(53). Τα περισσότερα κέντρα μεταγγίσεων στοχεύουν στη διατήρηση της τιμής της αιμοσφαιρίνης, πριν την επόμενη μετάγγιση, πάνω από το όριο των 10 g/dl για να διασφαλιστεί η απαιτούμενη ανάπτυξη του εμβρύου(25). Παρ' όλη την επίτευξη φυσιολογικών επιπέδων αιμοσφαιρίνης μπορεί να υπάρξει IUGR, αναδεικνύοντας το ρόλο και άλλων εμβρυοπλακουντικών και μητρικών

παραγόντων. Οι γυναίκες πρέπει να ελέγχονται πριν την κύηση για αντισώματα σχετιζόμενα με τη μετάγγιση(54).

Όπως προαναφέρθηκε, η αιμοσφαιρίνη κατά την κύηση πρέπει να διατηρείται πάνω από το επίπεδο των 10 g/dl, ώστε να μειώνεται ο κίνδυνος εμβρυϊκής υποξίας. Ωστόσο, οι συχνές μεταγγίσεις μπορεί να επιδεινώσουν την αιμοσιδήρωση, σε ασθενείς με αυξημένο φορτίο σιδήρου, και να οδηγήσουν σε διαταραχή οργάνων όπως η καρδιά. Μερικοί ασθενείς απαιτούν πιο συχνές, μικρότερου όγκου, μεταγγίσεις λόγω του αυξημένου μεταβολικού στρες της κύησης και της ενίσχυσης της οξυγόνωσης του εμβρύου (26).

ΙΧ. Αλλοανοσοποίηση

Η συχνότητα της αλλοανοσοποίησης στους πολυμεταγγιζόμενους ασθενείς με ομόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία κυμαίνεται από 5,2% έως 23,5% στις διάφορες έρευνες, αναλόγως του πληθυσμού που μελετάται και την ευαισθησία των μεθόδων ελέγχου(53-58). Οι Singer και συνεργάτες, αναφέρουν 25% ανεύρεση αυτοαντισωμάτων των ερυθρών αιμοσφαιρίων σε 64 θαλασσαιμικούς ασθενείς, από τους οποίους το 18% είχαν σημαντική κλινική αιμόλυση(54). Η αλλοανοσοποίηση συμβαίνει ενάντια στα αντιγόνα των ερυθρών αιμοσφαιρίων του δότη και των αντιγόνων του συστήματος Rhesus. Τα αντισώματα αυτά, κυρίως IgG, δρουν σε θερμοκρασία σώματος και θεωρούνται κλινικά σημαντικά. Μολονότι οι κλινικές διαφορές μεταξύ αιμόλυσης από αυτοαντισώματα και αλλοαντισώματα δεν έχουν μελετηθεί εκτενώς, βρέθηκε ότι αυξημένη συχνότητα αυτοαντισωμάτων

σχετίζεται με αλλοανοσοποίηση(59, 60). Εν αντιθέσει με τους ασθενείς με ενδιάμεση β-Θαλασσαιμία, η συχνότητα της αυτοάνοσης αιμολυτικής αναιμίας (ΑΙΗΑ) είναι πολύ μικρή. Για την αντιμετώπισή της απαιτείται ανοσοκατασταλτική αγωγή ή σπληνεκτομή. Αυξημένες δόσεις ενδοφλέβιας ανοσοσφαιρίνης είναι αποτελεσματικές στη θεραπεία της ΑΙΗΑ. Η ενδοφλέβια χορήγηση ανοσοσφαιρίνης μπορεί να μειώσει την παραγωγή αντισωμάτων κατά των ερυθροκυττάρων και να αποκλείσει το δικτυοενδοθηλιακό υποδοχέα Fc(62). Γενικότερα, συνιστάται η εκτεταμένη φαινοτυπική ανάλυση των αντιγόνων των ερυθρών αιμοσφαιρίων του δότη πριν την έναρξη της μετάγγισης. Η αντιστοιχία για Rh και Kell μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο αλλοανοσοποίησης στο 53%(38). Τέλος προτείνεται η χορήγηση λευκαφαιρεμένων, ακτινοβολημένων και πλυμένων ερυθρών.

Οι αλλοάνοσες κυήσεις θεωρούνται υψηλού κινδύνου για πρόκληση εμβρυϊκής ισχαιμίας, ύδρωπα ή εμβρυϊκού θανάτου. Παραδοσιακά, διαγιγνώσκονταν μέσω αντισωμάτων στο αίμα της μητέρας, με αμνιοκέντηση και μέσω του υπερηχογραφήματος. Υπερηχογραφικά ευρήματα μπορεί να είναι η αύξηση του μεγέθους του δεξιού καρδιακού κόλπου, η αύξηση της ταχύτητας της ομφαλικής φλέβας, της κοιλιακής περιφέρειας, της διαμέτρου του ήπατος και σπλήνα και η ύπαρξη ύδρωπα χοληδόχου. Η αμνιοκέντηση ωστόσο μπορεί να έχει ψευδώς θετικά αποτελέσματα λόγω μηκωνίου ή αίματος στο αμνιακό υγρό. Μπορεί επίσης να δώσει μειωμένες τιμές μετά από ακούσια έκθεση στο φως ή από Kell αλλοαντισώματα(63). Η αμνιοκέντηση μπορεί να επιπλακεί από λοίμωξη, πρόωρο τοκετό, κολπική αιμορραγία, πρώιμη ρήξη εμβρυϊκών υμένων και απώλεια του εμβρύου. Η Mari περιέγραψε μία μη επεμβατική μέθοδο για τη διάγνωση της

εμβρυϊκής αναιμίας μετρώντας τη μέγιστη συστολική ταχύτητα της μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας(MCA-PSV) με Doppler υπερηχογράφημα (64). Μέτρηση που αντιστοιχεί σε πάνω από 1,5 φορά το μέσο όριο της ηλικίας της κύησης ανιχνεύει εμβρυϊκή αναιμία με ευαισθησία 100% και 12% πιθανότητα ψευδώς θετικού αποτελέσματος. Η ειδικότητα της μεθόδου, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία, κυμαίνεται από 71% έως 80%(64, 65). Άλλες κλινικές δοκιμές έδειξαν την αποτελεσματικότητα της μέτρησης της MCA-PSV στη διαχείριση των αλλοάνοσων κύσεων(65, 66). Η MCA-PSV δεν ενέχει τους κινδύνους που έχει η αμνιοκέντηση. Ο Bullock έδειξε ότι η MCA-PSV και η συμβατική μέθοδος έχουν παρόμοια ακρίβεια στην ανεύρεση της εμβρυϊκής αναιμίας αλλά, εξαιτίας του κινδύνου αποβολής ή προώρου τοκετού, προτιμάται η MCA-PSV ως μέθοδος ανίχνευσης (screening)(67).

Η ελεύθερη αιμοσφαιρίνη που παράγεται από τη χρόνια αιμόλυση δεσμεύει το νιτρικό οξείδιο στην κυκλοφορία συμβάλλοντας στην περιφερική αγγειοσυστολή και την πνευμονική υπέρταση, οδηγώντας σε δεξιά καρδιακή ανεπάρκεια(38).

X. Διαταραχές πήξης

Η κύηση αποτελεί κατάσταση υπερπηκτικότητας με αυξημένο κίνδυνο θρομβοεμβολικών επεισοδίων και πνευμονικής εμβολής(68). Σε μια έρευνα της Bajoria αναφέρεται ποσοστό 9,1%(37). Ο ακριβής μηχανισμός δεν είναι γνωστός, αλλά προτείνεται ότι η αυξημένη φωσφατιδυλοσερίνη στο έξω περίβλημα της μεμβράνης των ερυθροκυττάρων ενεργοποιεί τα ενδοθηλιακά κύτταρα (69) που, μαζί με τις ανωμαλίες των αιμοπεταλίων, την ανεπάρκεια αναστολέων πήξης, την

καρδιακή και ηπατική δυσλειτουργία και τις ορμονικές διαταραχές, αποτελούν τους παράγοντες που συμβάλλουν στην υπερπηκτική κατάσταση κατά την κύηση σε θαλασσαιμικές γυναίκες. Επίσης, στην κύηση, αυξάνεται φυσιολογικά η ινική και οι πηκτικοί παράγοντες και μειώνεται η ινωδολυτική δραστηριότητα και η πρωτεΐνη S(27). Αν στην κατάσταση αυτή προστεθούν η μειωμένη ταχύτητα φλεβικής ροής που παρατηρείται κατά την κύηση, οι κληρονομούμενες θρομβοφιλίες, το αντιφωσφολιπιδικό σύνδρομο και το προηγούμενο ιστορικό θρομβώσεων, ο κίνδυνος αυτός πολλαπλασιάζεται. Οι γυναίκες με ενδιάμεση β-Θαλασσαιμία, ειδικότερα αυτές με σπληνεκτομή, έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο θρομβώσεων (70),ειδικά αυτές που δεν μεταγγίζονται. Η ομόζυγη β-Θαλασσαιμία φαίνεται να έχει λιγότερες πιθανότητες για θρομβοεμβολικό επεισόδιο σε σχέση με την ενδιάμεση(53). Σε γυναίκες με ιστορικό αυτόματων αποβολών ή που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή, μπορεί να χορηγηθεί θρομβοπροφύλαξη κατά την κύηση και τη λοχεία. Μικρή δόση ασπιρίνης κατά την κύηση και χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης περιγεννητικά χορηγείται σε θαλασσαιμικές γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε σπληνεκτομή για πρόληψη της προεκλαμψίας, του πρόωρου τοκετού και της IUGR σε γυναίκες υψηλού κινδύνου. Η προφυλακτική αγωγή με χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνη πρέπει να συνεχίζεται έως 7 ημέρες μετά τον φυσιολογικό τοκετό και έως 6 εβδομάδες μετά την καισαρική τομή(71).

XI. Ενδομήτρια καθυστέρηση της ανάπτυξης

Μετά την 24^ηεβδομάδα της κύησης το έμβρυο πρέπει να παρακολουθείται κάθε μήνα για την πιθανότητα ύπαρξης μικρού για την ηλικία της κύησης εμβρύου (SGA)

λόγω της χρόνιας μητρικής αναιμίας και της έλλειψης θρεπτικών στοιχείων. Το ποσοστό των κύσεων που επιπλέκονται με IUGR ποικίλει στις διάφορες έρευνες, όσον αφορά τις αυτόματες αποβολές, τις περιπτώσεις εξωσωματικής γονιμοποίησης και των μονήρων και πολύδυμων κύσεων(25, 38). Οι εμβρυϊκές επιπλοκές, όπως πρόωρος τοκετός και η γέννηση SGA εμφανίζονται στο 40% των κύσεων, σε ασθενείς με ομόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία. Στη βιβλιογραφία, το ποσοστό των αυτόματων αποβολών και των αποβολών φαρμακευτικής αιτιολογίας κυμαίνεται από 9 έως 33%(25, 36, 52). Καθώς ο έλεγχος της ομφαλικής αρτηρίας με Doppler μετά την 28^η εβδομάδα ανιχνεύει τα νεογνά που θα επωφελούνταν από τον πρόωρο τοκετό, η εξέταση συνιστάται για όλες τις ασθενείς με αιμοσφαιρινοπάθεια(72).

XII. Άλλες επιπλοκές

Η κύηση μπορεί να επιπλακεί λόγω πλακουντικής ισχαιμίας, πρόωρης αποκόλλησης πλακούντα, πολύδυμης κύησης, υπέρτασης της κύησης, διαβήτη της κύησης, ουρολοίμωξης, νεφρολιθίασης ή χολολιθίασης(27). Οι Mancuso και συναργάτες, αναφέρουν έναν ενδομήτριο θάνατο σε γυναίκα που εμφάνισε κολικό νεφρού κατά την κύηση(43). Η προεκλαμψία που παρατηρείται σε κάποιες έρευνες πιθανολογείται ότι σχετίζεται με τη μείωση του μονοξειδίου του αζώτου (NO) λόγω δέσμευσής του από την ελεύθερη αιμοσφαιρίνη που παράγεται από τα ερυθροκύτταρα που αιμολύονται(38). Η σπληνομεγαλία μπορεί να εμποδίζει τη μεγέθυνση της μήτρας και να επιπλακεί με υπερσπληνισμό, οδηγώντας στην ανάγκη για σπληνεκτομή κατά τη διάρκεια της κύησης ή μετά τον τοκετό(73). Το

ποσοστό των αποβολών και εμβρυϊκού θανάτου κυμαίνεται από 9%(37) έως 33,3%(73). Τα αίτια είναι πολλά αλλά τα κυριότερα είναι η IUGR(43) και η λοίμωξη με τον ιό της επίκτητης ανοσολογικής ανεπάρκειας(74). Το ποσοστό των πολύδυμων κύσεων είναι αυξημένο, πιθανόν λόγω της αυξημένης χρήσης της υποβοηθούμενης αναπαραγωγής. Ο πρόωρος τοκετός εμφανίζεται με συχνότητα 1-4 στα 10 νεογνά, και αυτό σχετίζεται με την κατάσταση της μητέρας, τις επιπλοκές της κύησης, το υψηλό ποσοστό πολύδυμων κύσεων και της HIV-λοίμωξης(75). Η αυξημένη επικράτηση της γέννησης εμβρύου μικρού για την ηλικία της κύησης προκύπτει ως επίπτωση της μητρικής αναιμίας, των επιπλοκών της κύησης και της αυξημένης συχνότητας πολύδυμης κύησης. Σε μια έρευνα των Origa και συνεργατών, αναφέρεται IUGR σε ποσοστό 36,8% στα πρόωρα νεογνά και 12,8% στα τελειόμηνα(25).

Τρόπος ζωής των γυναικών με β-Θαλασσαιμία κατά την κύηση

Οι γυναίκες κατά την κύηση πρέπει να τροποποιούν τον τρόπο ζωής τους και τη διαίτά τους αποφεύγοντας το κάπνισμα και το αλκοόλ, και να λαμβάνουν φυλλικό οξύ, ασβέστιο και βιταμίνη D. Κατά την περίοδο του θηλασμού πρέπει να συνιστάται συνέχιση της λήψης ασβεστίου και βιταμίνης D ειδικότερα στις θαλασσαιμικές γυναίκες λόγω της οστεοπόρωσης και ανεπάρκειας της βιταμίνης στον ορό τους. Επίσης, η λήψη 5mg φυλλικού οξέος την ημέρα, μεγαλύτερη από τη δόση του 1mg που συνιστάται στη φυσιολογική κύηση, είναι αναγκαία για την πρόληψη βλαβών του νευρικού σωλήνα του εμβρύου(27).

Φαρμακευτική αγωγή

Όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή, η αγωγή αποσιδήρωσης, τα διφωσφονικά, οι αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης, η βιταμίνη C και *peros* υπογλυκαιμικοί παράγοντες πρέπει να διακόπτονται μόλις γίνει αντιληπτή η κύηση(26). Η ιντερφερόνη, η ριμπαβιρίνη και η υδροξουρία πρέπει να διακόπτονται 6 μήνες πριν την προσπάθεια για σύλληψη(27). Στις γυναίκες που λαμβάνουν δεφερασιρόξη ή δεφεριπρόνη, πρέπει να συνιστάται τροποποίησή τους σε δεσφεροξαμίνη πριν την πρόκληση ωοθυλακιορρηξίας(76). Αντιθέτως, πρέπει να συνιστάται η έναρξη φυλλικού οξέος, ασβεστίου, βιταμίνης D, και η μετατροπή των υπογλυκαιμικών παραγόντων σε ινσουλίνη. Η επανέναρξη της αγωγής αποσιδήρωσης να γίνεται το συντομότερο δυνατό (2-3 εβδομάδες μετά τον τοκετό) (26). Στις γυναίκες με υποθυρεοειδισμό υπό αγωγή θα πρέπει να αυξάνεται η δόση θυροξίνης.

Αγωγή αποσιδήρωσης

Η αγωγή αποσιδήρωσης θα μπορούσε να μειώσει το οξειδωτικό φορτίο και τη φλεγμονώδη διαδικασία, αλλά η εμβρυοτοξικότητα της δεσφεροξαμίνης δεν έχει καθοριστεί ακόμα. Μολονότι οι έρευνες σε πειραματόζωα έδειξαν τερατογόνο δράση και σκελετικές ανωμαλίες, το μεγάλο μοριακό μέγεθος και το φορτίο της δεσφεροξαμίνης κάνει τη διαπερατότητά της μέσω του πλακούντα αμφίβολη(27). Διάφορες βιβλιογραφικές αναφορές περιγράφουν τη χρήση της στην αρχή της

κύησης, όπως και άλλες περιπτώσεις 32 θαλασσαιμικών γυναικών που έκαναν χρήση της στο δεύτερο και τρίτο τρίμηνο με ευνοϊκά αποτελέσματα για το έμβρυο(77). Η δεσφεροξαμίνη πρέπει να αποφεύγεται κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου αλλά η υποδόρια χορήγηση μπορεί να προταθεί στις ασθενείς με σοβαρή ένδειξη για θεραπεία(27). Εάν παρατηρηθούν καρδιολογικά συμβάντα κατά την κύηση, η έγκυος πρέπει να εκτιμάται από καρδιολόγο με εξειδίκευση στη Θαλασσαιμία, ώστε να εκτιμηθούν οι κίνδυνοι και τα οφέλη της έναρξης αγωγής αποσιδήρωσης. Γενικά, είναι αμφιλεγόμενη η χρήση οποιουδήποτε σκευάσματος αποσιδήρωσης κατά τη διάρκεια της κύησης(26). Κατά τη διάρκεια του τοκετού, μπορούν να χορηγηθούν 2gr δεσφεροξαμίνης σε ένα 24ωρο σε γυναίκες με αυξημένο καρδιακό φορτίο σιδήρου, ώστε να μειωθεί ο κίνδυνος αρρυθμίας ή απορρύθμισης της καρδιακής λειτουργίας(27). Στις τελευταίες έρευνες προτείνεται με ασφάλεια η χρήση της δεσφεροξαμίνης κατά τη διάρκεια του θηλασμού, αλλά είναι λίγες οι έρευνες που έχουν μελετήσει τη μεταφορά της μέσω του μητρικού γάλακτος(26).

Επιπλοκές τοκετού

Όσον αφορά τον τοκετό, οι περισσότερες κυήσεις (περίπου 80%) καταλήγουν σε καισαρική τομή(23, 25, 52) , λόγω της μεγάλης συχνότητας κεφαλοπυελικής δυσαναλογίας, του κοντού αναστήματος (25), της οστεοπενίας ή οστεοπόρωσης (43) και των σκελετικών δυσμορφιών της μητέρας σε συνδυασμό με το φυσιολογικό μέγεθος του εμβρύου. Σε μία ιρανική έρευνα από δύο κέντρα, όπου οι γυναίκες μεταγγίζονταν και λάμβαναν αγωγή αποσιδήρωσης, το ποσοστό καισαρικών τομών

ήταν 19%(75). Εάν αποφασισθεί φυσιολογικός τοκετός απαιτείται μεγάλη προσοχή κατά το τρίτο στάδιο του τοκετού, καθώς αυτή η παρέμβαση αναμένεται να μειώσει την απώλεια αίματος(78).

Γενικά, δεν προτιμάται η γενική αναισθησία λόγω της πιθανότητας επιπλοκών της διασωλήνωσης και του αερισμού, εξαιτίας των γναθοπροσωπικών ανωμαλιών(79). Η επισκληρίδια αναισθησία χρήζει επίσης προσοχής, λόγω των περιπτώσεων σκολίωσης και οστεοπόρωσης(26). Μετά τον τοκετό, συνιστάται η χορήγηση αντιβιοτικών λόγω του αυξημένου κινδύνου λοιμώξεων, ιδίως σε γυναίκες που υποβλήθηκαν σε σπληνεκτομή(80).

Θηλασμός

Οι θαλασσαιμικές γυναίκες πρέπει να ενθαρρύνονται στο θηλασμό, εκτός αν είναι θετικές σε HIV, ηπατίτιδα C με θετικό RNA ή HbsAg, λόγω του κινδύνου μετάδοσης μέσω του μητρικού γάλακτος(27). Πολλές έρευνες έχουν δείξει χαμηλό ποσοστό θηλασμού, λόγω της άμεσης ανάγκης έναρξης αγωγής αποσιδήρωσης.

Μέθοδοι αντισύλληψης

Όσον αφορά τις μεθόδους αντισύλληψης, τα δεδομένα είναι ελάχιστα. Προτείνεται μόνο η χορήγηση προγεστερόνης ως από του στόματος αντισυλληπτικό χάπι. Τα οιστρογόνα μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο θρομβοεμβολικού επεισοδίου, ενώ οι ενδομήτριοι συσκευές πρέπει να αποφεύγονται λόγω του κινδύνου λοιμώξεων(26).

Από τις έρευνες που έχουν διεξαχθεί έως σήμερα έχει βρεθεί ότι με την πρόοδο της παιδιατρικής και αιματολογικής φροντίδας οι θαλασσαιμικές ασθενείς έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης και βελτιωμένη ποιότητα ζωής σε σχέση με το παρελθόν. Έτσι, με μία αυστηρά τηρούμενη θεραπευτική αγωγή, συχνές μεταγγίσεις και λήψη αγωγής για απομάκρυνση του σιδήρου, οι γυναίκες αυτές μπορούν να επιτύχουν κύηση.

Μέθοδοι υποβοηθούμενης αναπαραγωγής

I. Εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF)

Παρ' όλο που κάποιες γυναίκες επιτυγχάνουν κύηση αυτόματα ή μετά από επαγωγή ωοθυλακιορρηξίας με ορμονική αγωγή, σε άλλες απαιτείται τεχνολογία υποβοηθούμενης αναπαραγωγής(80). Η εξωσωματική γονιμοποίηση (IVF) αποτελεί μέθοδο αναπαραγωγής, η οποία εμφανίζει το πλεονέκτημα της καλύτερης, ανά κύκλο, επιτυχίας σε σύγκριση με άλλες μεθόδους. Δεν εμπεριέχει τους κινδύνους της χειρουργικής παρέμβασης και μπορεί να υπερκαλύψει άλλους παράγοντες υπογονιμότητας (π.χ. ανδρικό παράγοντα). Από την άλλη μεριά, αποτελεί ακριβότερη μέθοδο, ανά κύκλο προσπάθειας, έχει αυξημένες πιθανότητες πολύδυμης κύησης και πρόκλησης συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών και έχει ελαφρώς υψηλότερο απόλυτο κίνδυνο ανεπιθύμητης περιγεννητικής έκβασης από ότι η φυσιολογική σύλληψη. Μέσω διακολπικής, κατευθυνόμενης με υπερηχογράφημα τεχνικής, αναρροφώνται τα ωάρια από τα ωοθυλάκια. Η διαδικασία εκτελείται υπό αναισθησία, 34 - 36 ώρες μετά τη χορήγηση ανθρώπινης χοριακής γοναδοτροπίνης(81). Για την επίτευξη της γονιμοποίησης, αφήνονται τα ωοκύτταρα μαζί με τα σπερματοζωάρια σε μέσο καλλιέργειας. Για τα ζευγάρια στα οποία υπάρχει ήπια ανδρική υπογονιμότητα, η πιθανότητα γονιμοποίησης μπορεί να αυξηθεί με επώαση του σπέρματος σε ρυθμιστικά διαλύματα(82). Η επίπτωση της αποτυχίας γονιμοποίησης με φυσιολογικό σπέρμα κυμαίνεται από 4 έως 16% και η πιθανότητα επανειλημμένων αποτυχημένων προσπαθειών IVF σε 30%(83).

II. Ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπέρματος (ICSI)

Σε περίπτωση αποτυχίας της IVF ή όταν υπάρχει ανδρική υπογονιμότητα προτείνεται η ενδοκυτταροπλασματική έγχυση σπερματοζωαρίων (ICSI)(84), η χρήση της οποίας οδήγησε σε παρόμοιες πιθανότητες επίτευξης εγκυμοσύνης, όπως τα ζευγάρια χωρίς ανδρική υπογονιμότητα. Το ποσοστό γονιμοποίησης με ICSI είναι 70%. Αντίθετα, τα ζευγάρια χωρίς ανδρική υπογονιμότητα δεν έχουν να επωφεληθούν από την ICSI(85). Αφού επιτευχθεί γονιμοποίηση, γίνεται επιλογή των εμβρύων που θα μεταφερθούν, λαμβάνοντας υπόψη κάποια μορφολογικά χαρακτηριστικά. Η κύηση διαγιγνώσκεται με αύξηση της τιμής της β-χοριακής γοναδοτροπίνης μετά τη μεταφορά του εμβρύου.

III. Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση

Προεμφυτευτική γενετική διάγνωση (PGD) για μονογονιδιακά νοσήματα και αναγκαστική επιλογή της εξωσωματικής γονιμοποίησης ως μεθόδου επίτευξης κύησης, γίνεται σε ασθενείς με ομόζυγη β-θαλασσαιμία και όταν ο πατέρας είναι ετερόζυγος και το ζευγάρι δεν επιθυμεί διακοπή της κύησης. Η PGD έχει ως στόχο τον περιορισμό της μετάδοσης του νοσήματος, επιλέγοντας τα ετερόζυγα ως προς το γονίδιο έμβρυα προς μεταφορά.

IV. Σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών

Πρέπει να δίνεται έμφαση στην πρόληψη του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών σε γυναίκες που πρόκειται να υποβληθούν σε IVF ή σε επαγωγή ωοθυλακιορρηξίας. Για αυτό, η επαγωγή συνιστάται να γίνεται από έμπειρη ομάδα ειδικών. Πρόκειται για σύνδρομο το οποίο εμφανίζεται 5-10 ημέρες μετά τη χορήγηση της πρώτης δόσης επαγωγής ωοθυλακιορρηξίας και μπορεί να έχει ήπια μορφή, με κατακράτηση υγρών, ναυτία, εμέτους, διάρροιες, αύξηση του σωματικού βάρους, ήπιο επιγαστρικό άλγος και υποχώρηση εντός μίας εβδομάδας. Η σοβαρή μορφή του επιπλέκεται με αναπνευστική, νεφρική ανεπάρκεια και υπογκαιμική καταπληξία και μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο(86). Η ήπια μορφή εμφανίζεται στο 25% των ασθενών, ενώ η σοβαρή μορφή στο 0,1-0,2% των κύκλων IVF(87).

V. Ενδομήτρια σπερματέγχυση

Η ενδομήτρια σπερματέγχυση αποτελεί μία οικονομική διαδικασία επίτευξης εγκυμοσύνης, στην οποία τοποθετείται εντός της μήτρας συμπυκνωμένο υψηλής κινητικότητας σπέρμα, ώστε να αυξηθούν οι πιθανότητες εγκυμοσύνης. Βασικές προϋποθέσεις αποτελούν η ωοθυλακιορρηξία κατά τη διεξαγωγή της διαδικασίας, η βατότητα μίας τουλάχιστον σάλπιγγας και η απουσία τεκμηριωμένης ή ύποπτης ενεργού τραχηλικής, ενδομήτριας ή πυελικής φλεγμονής. Προτείνεται σε περιπτώσεις σεξουαλικών διαταραχών, αποφυγής μετάδοσης σεξουαλικά μεταδιδόμενων νοσημάτων, σε διαταραχή της εκσπερμάτισης και σε περιπτώσεις χειρουργείου του τραχήλου της μήτρας με ανάπτυξη τραχηλικών συμφύσεων.

Μπορεί να προηγηθεί είτε επαγωγή ωθυλακιορρηξίας με γοναδοτροπίνες, GnRH ή κλομιφαίνη είτε φυσική ωθυλακιορρηξία. Τα ποσοστά επιτυχίας μειώνονται μετά τον τρίτο κύκλο, ανεξάρτητα από τη μέθοδο επαγωγής ωθυλακιορρηξίας(88).

VI. Δωρεά σπέρματος ή ωοκυττάρων

Εάν και οι δύο γονείς είναι ομόζυγοι για τη β-Θαλασσαιμία, προτείνεται η χρήση γαμετών από δότες. Προτιμάται η δωρεά σπέρματος λόγω της διαθεσιμότητας σε τράπεζες σπέρματος, εν αντιθέσει με τη δωρεά ωοκυττάρων που αποτελεί πολύπλοκη διαδικασία με απρόβλεπτο ποσοστό επιτυχίας (89).

Ειδικό Μέρος

Σκοπός της μελέτης

Σκοπό της μελέτης αποτελεί η καταγραφή και η ανάλυση δεδομένων που αφορούν τη γονιμότητα των γυναικών που πάσχουν από ομόζυγη β-Μεσογειακή Αναιμία και παρακολουθούνται στη Μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του ΠΓΝ ΑΧΕΠΑ.

Ασθενείς και μέθοδοι

Στην παρούσα αναδρομική μελέτη καταγράφουμε τα δεδομένα που αφορούν την χρονική στιγμή έναρξης της έμμηνης ρύσης, την ορμονική κατάσταση, την προσπάθεια για γονιμότητα και τα αποτελέσματά τους, καθώς και τη διαχείριση και την έκβαση 45 περιπτώσεων εγκυμοσύνης σε 26 γυναίκες με ομόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία, που παρακολουθούνται στη μονάδα Μεσογειακής Αναιμίας, της Α΄ Παθολογικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου ΑΧΕΠΑ. Αναλυτικότερα, καταγράφεται και αναλύεται το ατομικό ιστορικό, η κατάσταση γονιμότητας των γυναικών σε συνδυασμό με τον έλεγχο για ικανότητα τεκνοποίησης των ανδρών, οι μέθοδοι σύλληψης, η πορεία της κύησης και οι επιπλοκές της και οι μέθοδοι τοκετού και οι επιπλοκές του.

Μεθοδολογία

I. Προγεννητική συμβουλευτική

Αρχικά ελέγχθηκαν όλοι οι σύζυγοι των γυναικών για β-Θαλασσαιμία, καθώς έγινε προγεννητική συμβουλευτική.

II. Κατάσταση γυναικών πριν την προσπάθεια τεκνοποίησης

1. Έμμηνος ρύση και διαταραχές της

Αρχικά καταγράφηκε η χρονική στιγμή στην οποία οι γυναίκες με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία εμφάνισαν έμμηνο ρύση και εάν είχαν πρωτοπαθή αμηνόρροια (δηλαδή εάν εμφάνισαν έμμηνη ρύση υποβοηθούμενη με γοναδοτροπίνες) ή δευτεροπαθή (δηλαδή η έμμηνος ρύση ξεκίνησε αυτόματα χωρίς αγωγή και έπειτα διακόπηκε).

2. Ατομικό αναμνηστικό

Καταγράφηκαν δεδομένα που αφορούν άλλες παθολογικές καταστάσεις, όπως τη σπληνεκτομή, το ιστορικό χολολιθίασης ή νεφρολιθίασης.

3. Έλεγχος φορτίου σιδήρου

Από το ιστορικό των ασθενών συλλέχθηκαν δεδομένα που αφορούσαν το φορτίο σιδήρου στο αίμα, στην καρδιά, στο ήπαρ και στους ενδοκρινείς αδένες. Πιο

συγκεκριμένα, έγινε μέτρηση της φερριτίνης ορού κάθε μήνα, της συγκέντρωσης σιδήρου στην καρδιά με ηλεκτροκαρδιογράφημα, υπερηχοκαρδιογράφημα και μαγνητική τομογραφία καρδιάς. MRIT2* κάτω από 20ms (milliseconds) θεωρήθηκε ενδεικτικό για μυοκαρδιακή υπερφόρτωση σιδήρου και κάτω από 10ms ενδεικτικό για σοβαρό καρδιακό φορτίο σιδήρου. Έγινε έλεγχος των ηπατικών παραμέτρων, τρανσαμινασών, υπερηχογράφημα και MRI άνω κοιλίας για τον έλεγχο κίρρωσης, νεφρολιθίασης ή χολολιθίασης για την πιθανή υποβολή σε χολοκυστεκτομή πριν την κύηση. MRIT2* κάτω από 6,3ms θεωρήθηκε ενδεικτικό για ήπια αύξηση φορτίου σιδήρου ήπατος, ενώ τιμές κάτω από 1,4 ms για σοβαρή αύξηση.

4. Έλεγχος λοιμώξεων και ενδοκρινικών διαταραχών

Ελέγχθηκαν αντισώματα για ερυθρά, CMV, Toxoplasma, σύφιλη, HCV, HBV, HIV και αυστραλιανό αντιγόνο. Επίσης, σε όλες τις γυναίκες έγινε έλεγχος θρομβοφιλίας (VLeiden Factor, Prothrombin 20210 G>A, MTHFR C677T, Antithrombin III, Protein S, Protein C). Αξιολογήθηκε η θυρεοειδική λειτουργία με τη μέτρηση της TSH, έγινε έλεγχος για σακχαρώδη διαβήτη με τη μέτρηση της γλυκόζης αίματος και για οστεοπόρωση με μέτρηση της οστικής πυκνότητας.

5. Διακοπή αγωγής αποσιδήρωσης

Η αγωγή για απομάκρυνση σιδήρου διακόπηκε σε όλες τις εγκύους, εκτός από δύο γυναίκες, οι οποίες συνέχιζαν να λαμβάνουν την αγωγή, για προσωπικούς λόγους.

III. Υπολογισμός μεταγγίσεων

Μετρήθηκε το σύνολο των μεταγγίσεων που έλαβαν οι γυναίκες καθ' όλη τη διάρκεια της κύησης (εκφρασμένο σε γραμμάρια) και έγινε έλεγχος για αλλοανοσοποίηση.

IV. Καταγραφή παραμέτρων κύησης /τοκετού

Τέλος αξιολογήθηκε η μέθοδος σύλληψης, η εξέλιξη της κύησης και οι επιπλοκές της, οι μέθοδοι τοκετού καθώς και η έναρξη θηλασμού.

Αποτελέσματα

I. Έμμηνος ρύση

Από τις 45 γυναίκες της μονάδας Μεσογειακής Αναιμίας (MMA), οι 29 εμφάνισαν έμμηνη ρύση χωρίς την ανάγκη έναρξης ορμονικής αγωγής, και η μέση ηλικία τους ήταν 13,3 ετών. Έντεκα από αυτές έλαβαν ορμονοθεραπεία για δευτεροπαθή αμηνόρροια (24%). Δεκαοχτώ γυναίκες δεν είχαν διαταραχές έμμηνης ρύσης (40,5%). Δεκαέξι γυναίκες είχαν πρωτοπαθή αμηνόρροια και έχρηζαν θεραπείας υποκατάστασης για την έναρξη έμμηνης ρύσης (35,5%). Στις γυναίκες αυτές, παρουσιάστηκε έμμηνος ρύση στην ηλικία των 16,5 ετών κατά μέσο όρο.

II. Προγεννητική συμβουλευτική

Από όλους τους συζύγους που ελέγχθηκαν για ετεροζυγωτία για το γονίδιο της β-θαλασσαιμίας, κανείς δεν έφερε τη μετάλλαξη.

III. Κατάσταση γονιμότητας γυναικών

Τριάντα μία από τις 45 γυναίκες της μονάδας επιχείρησαν κύηση. Οι 26 από τις 31 αυτές γυναίκες πραγματοποίησαν κύηση, αλλά μόνο οι 24 κατάφεραν να τεκνοποιήσουν λόγω αυτόματων αποβολών.

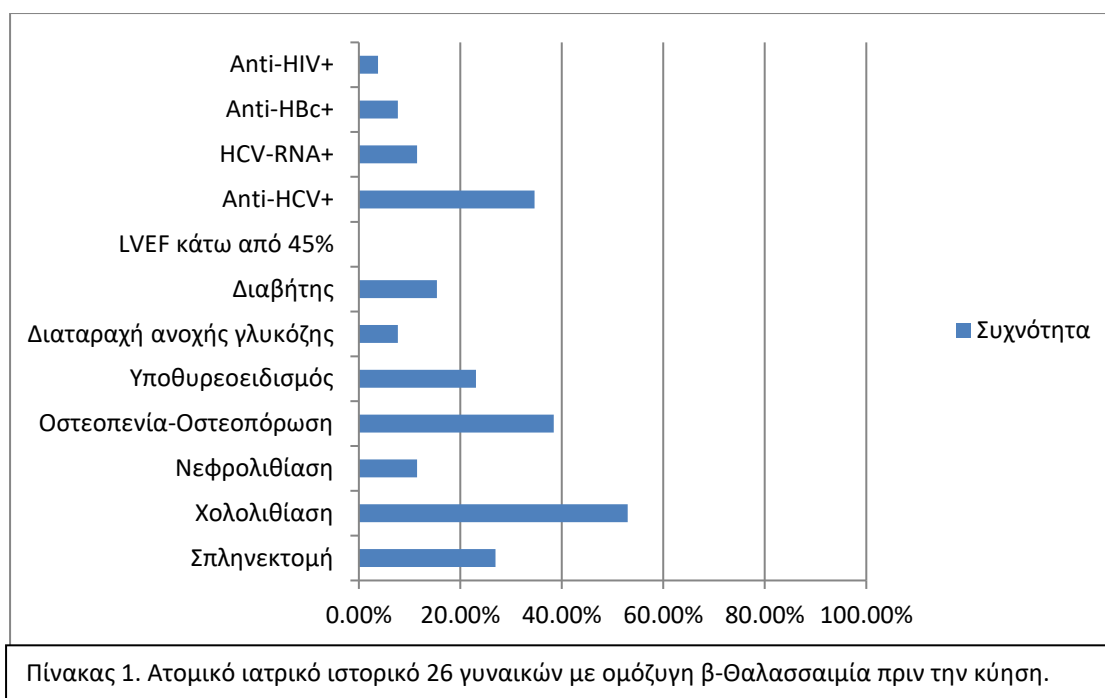
IV. Κατάσταση γονιμότητας ανδρών

Από τις 7 γυναίκες που παραμένουν άτεκνες, οι σύζυγοι δύο εξ αυτών είχαν παθολογικό σπέρμα.

V. Ατομικό ιστορικό γυναικών πριν την κύηση

Από τις 26 γυναίκες με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία που πραγματοποίησαν κύηση, η μέση τιμή ηλικίας έναρξης της πρώτης κύησης ήταν 31,4 ετών. Όλες οι γυναίκες λάμβαναν συχνά μεταγγίσεις από την ηλικία των 22 μηνών κατά μέσο όρο, ενώ θεραπεία αποσιδήρωσης ξεκίνησαν στην ηλικία των 8,8 ετών. Από αυτές, 14 λάμβαναν αγωγή με δεσφεροξαμίνη, 9 με δεσφεροξαμίνη και δεφεριπρόνη και μία

με δεφερασιρόξη. Στον Πίνακα 1 απεικονίζεται το ατομικό ιστορικό των γυναικών με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία πριν την κύηση.

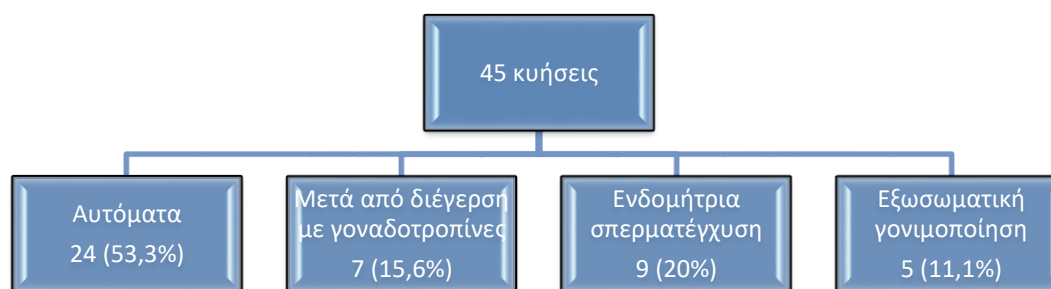


Επτά από τις 26 γυναίκες είχαν υποβληθεί σε σπληνεκτομή πριν την έναρξη κύησης, δεκατέσσερις είχαν χολολιθίαση σε έλεγχο με υπερηχογράφημα άνω κοιλίας και 8 από αυτές υποβλήθηκαν σε χολοκυστεκτομή. Τρεις εκ των γυναικών είχαν παλαιά λοίμωξη με HBV. Σε εννιά γυναίκες βρέθηκαν θετικά αντισώματα Anti-HCV και τρεις από αυτές είχαν θετικό HCV-RNA. Μια γυναίκα είχε θετικά αντισώματα Anti-HIV. Σε δέκα γυναίκες διαπιστώθηκε οστεοπενία. Διαταραγμένη ανοχή γλυκόζης είχαν δύο γυναίκες ενώ σακχαρώδη διαβήτη τέσσερις. Έξι ασθενείς εμφάνισαν υποθυρεοειδισμό πριν την κύηση. Πέντε ασθενείς ήταν ετεροζυγώτες για το γονίδιο ανεπάρκειας ρεδουκτάσης μεθυλενοτετραϋδροφυλικού (MTHFR) ενώ δύο ήταν ομοζυγώτες.

VI. Σύλληψη

Από τις 45 κηήσεις που επιτεύχθηκαν, η σύλληψη ήταν αυτόματη στις 24. Αυτές οι αυτόματες κηήσεις προήλθαν από 11 ευμνηοροϊκές γυναίκες, δύο με πρωτοπαθή και μια με δευτεροπαθή αμνηόροια. Εφτά κηήσεις επιτεύχθηκαν μετά από διέγερση με γοναδοτροπίνες.

Ενδομήτρια σπερματέγχυση υλοποιήθηκε σε εννέα περιπτώσεις κηήσεων, ενώ εξωσωματική γονιμοποίηση με εμβρυομεταφορά σε πέντε περιπτώσεις (λόγω επανειλημμένων αποτυχιών ενδομήτριας σπερματέγχυσης). Παρατηρήθηκε ένα περιστατικό συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών.



Εικόνα 2. Το γράφημα εκφράζει το ποσοστά των διαφόρων μεθόδων κηήσης.

VII. Πορεία και εξέλιξη της κηήσης

Ο πίνακας 2 παρουσιάζει τις επιπλοκές της κηήσης. Παρατηρήθηκαν πέντε περιστατικά προεκλαμψίας, μια περίπτωση κολικού νεφρού, η οποία είχε νεφρολιθίαση σε υπερηχογραφικό έλεγχο πριν την κηήση, και μια περίπτωση κολικού χοληφόρων, η οποία υπέστη χολοκυστεκτομή πριν την εγκυμοσύνη. Δεν παρατηρήθηκαν περιστατικά θρομβώσεων κατά την κηήση ή τη λοχεία, παρ' όλο

που διαπιστώθηκαν περιπτώσεις με μετάλλαξη του γονιδίου MTHFR(7), χαμηλή πρωτεΐνη C (9 ασθενείς) και χαμηλή πρωτεΐνη S (13 ασθενείς). Στο σύνολο, εννέα ασθενείς είχαν περισσότερες από δύο μεταλλάξεις ταυτόχρονα. Η μέση τιμή του κλάσματος εξώθησης της αριστερής κοιλίας ήταν 70,5% πριν την κύηση και 71% σε έλεγχο μετά τον τοκετό. MRI T2* υπήρχε στις περισσότερες από τις ασθενείς σε έλεγχο ρουτίνας πριν την κύηση και η μέση τιμή των μετρήσεων ήταν 24,8 ms ενώ μετά την κύηση η μέση τιμή ήταν στα 20,3 ms. Καρδιαγγειακά συμβάντα δεν παρατηρήθηκαν.

Επιπλοκές κύησης	Αριθμός κυήσεων
Προεκλαμψία	5
Κολικός νεφρού	1
Κολικός χοληφόρων	1
Ουρολοίμωξη	1
Θρόμβωση	-
Πρόωρα νεογνά	12
Αυτόματες αποβολές	10
Ενδομήτριος θάνατος	1

Πίνακας 2. Επιπλοκές κύησης.

Όσον αφορά την απεικόνιση του ήπατος με MRIT2*, η μέση τιμή ήταν 6,9 ms πριν την κύηση ενώ κατέβηκε στα 2,7 ms σε έλεγχο που έγινε μετά την κύηση. Δέκα από τις 45 κυήσεις (22,2%) οδηγήθηκαν σε αυτόματη αποβολή. Δύο γυναίκες (4,4%) απέβαλαν διότι συνέχιζαν να λαμβάνουν αγωγή αποσιδήρωσης κατά την κύηση. Επίσης υπήρχε ένας ενδομήτριος θάνατος (2,2%). Το ποσοστό των αποβολών συνάδει με αυτό που αναφέρεται στη βιβλιογραφία και κυμαίνεται από 9 έως 33%. Οι υπόλοιπες 32 κυήσεις (71,1%) οδήγησαν στη γέννηση 34 νεογνών, από τα οποία, τα έξι προέρχονταν από δίδυμη κύηση, το ένα από τρίδυμη κύηση (δύο μειώσεις)

και το ένα νεογνό από τετράδυμη κύηση (δύο μειώσεις και ένας ενδομήτριος θάνατος).

VIII. Επιπλοκές τοκετού

Από τις 32 κυήσεις που ολοκληρώθηκαν, στις 31 επιτεύχθηκε τοκετός με καισαρική τομή. Από τις 31 αυτές κυήσεις, στις 26 έγινε καισαρική εξαιτίας μαιευτικών λόγων, μια γυναίκα εμφάνισε αρρυθμία στο τρίτο τρίμηνο και κατέληξε σε πρόωρο τοκετό με καισαρική, μία ήταν θετική για HIV, ενώ τρεις γυναίκες επέλεξαν την καισαρική ως μέθοδο τοκετού για προσωπικούς λόγους. Με φυσιολογικό τοκετό γέννησε μόνο μια γυναίκα.

Περιγεννητικά, στις είκοσι από τις 45 κυήσεις έγινε λήψη χαμηλού μοριακού βάρους ηπαρίνης ενώ στις δέκα ακετυλοσαλικυλικό οξύ.

Είκοσι δύο νεογνά (64,7%) ήταν τελειόμηνα και δώδεκα (35,3%) πρόωρα, επτά από τα οποία ήταν λόγω πολύδυμης κύησης. Με τον όρο *τελειόμηνα* εννοούμε τη γέννηση ενός νεογνού μετά την 37^η εβδομάδα της κύησης, ενώ με τον όρο *πρόωρα* πριν την 37^η εβδομάδα. Ήταν αναγκαία η εισαγωγή πέντε πρόωρων νεογνών σε μονάδα εντατικής νοσηλείας νεογνών (MENN) εξαιτίας του χαμηλού βάρους γέννησης τους, ένα εκ των οποίων άνηκε σε τρίδυμη κύηση (με μείωση των υπολοίπων δύο εμβρύων) και ένα σε δίδυμη κύηση, στο οποίο παρατηρήθηκε και υπογλυκαιμία. Δύο τελειόμηνα νεογνά έπρεπε να νοσηλευτούν στη μονάδα, το ένα λόγω αναπνευστικής δυσχέρειας και το δεύτερο εξαιτίας της υπογλυκαιμίας που παρουσίασε.

ΙΧ. Θηλασμός

Ο θηλασμός ξεκίνησε άμεσα μετά τον τοκετό σε 19 νεογνά (59,4%). Σε πέντε νεογνά διακόπηκε στους 3-5 μήνες λόγω ανάγκης έναρξης αγωγής αποσιδήρωσης στη μητέρα, σε ένα στις 40 ημέρες λόγω εμφάνισης μαστίτιδας της μητέρας, σε τρία λόγω άλλης λοίμωξης της μητέρας εντός 6 μηνών και σε ένα στις 10 ημέρες λόγω πιθανής αλλεργίας του νεογνού σε ηπαρίνη χαμηλού μοριακού βάρους που λάμβανε η γυναίκα. Σε τέσσερα διακόπηκε λόγω επιθυμίας της μητέρας. Από τα νεογνά που δεν θήλασαν, σε τρεις μητέρες είχε ανευρεθεί θετικό HCV-RNA στο παρελθόν, ενώ μια μητέρα είχε αναπτύξει θετικά Anti-HCV κατά την κύηση.

Παρ' όλο που σε τρεις γυναίκες πριν την κύηση είχε βρεθεί θετικό HCV-RNA, κανένα από τα νεογνά που ελέγχθηκαν για αντισώματα HCV και RNA δεν ήταν θετικό. Το ίδιο ισχύει και για τη γυναίκα με θετικά Anti-HIV, στο νεογνό της οποίας δεν ανευρέθησαν.

X. Μεταγγίσεις, φορτίο σιδήρου και αποσιδήρωση

Τόσο πριν την έναρξη κύησης όσο και κατά τη διάρκεια της κύησης καθώς και μετά την επίτευξη του τοκετού έγιναν τακτικές μετρήσεις φερριτίνης ορού. Η διάμεση τιμή φερριτίνης στις γυναίκες πριν την κύηση ήταν 1.207ng/ml, ενώ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης με την αυξημένη συχνότητα μεταγγίσεων και την άμεση διακοπή της θεραπείας αποσιδήρωσης η φερριτίνη ανέβηκε κατά 142 μονάδες δηλαδή 1.349ng/ml, ενώ μετά τον τοκετό η διάμεση τιμή ανήλθε στα 2.456 ng/ml. Ο αριθμός των γυναικών που μελετήθηκαν δεν ήταν αρκετός ώστε να γίνει στατιστική ανάλυση των αποτελεσμάτων.

Συζήτηση

Η παρούσα αναδρομική μελέτη αναδεικνύει έναν μεγάλο αριθμό επιτυχών κυήσεων σε γυναίκες με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία, παρά την ανάγκη διέγερσης ωοθηκών, σε μεγάλο βαθμό, για την επίτευξή της. Από το σύνολο των γυναικών, με

ομόζυγη β-Θαλασσαιμία, 40,5% είχαν φυσιολογική έμμηνη ρύση, 35,5% είχαν πρωτοπαθή αμηνόρροια ενώ 24% δευτεροπαθή. Οι Shamshirsaz και συν., σε μια ιρανική έρευνα, αναφέρουν ποσοστό 32,8% με πρωτοπαθή αμηνόρροια και 5% με δευτεροπαθή(90). Από τις 31 γυναίκες που επιχείρησαν κύηση, σε 26 (84%) αυτή ήταν εφικτή ενώ 7 (22%) γυναίκες παραμένουν ακόμα άτεκνες. Για αυτό ευθύνονται διάφοροι παράγοντες. Δύο από τις 26 γυναίκες είχαν αυτόματη αποβολή. Οι άνδρες δύο γυναικών ήταν υπογόνιμοι, ενώ η μια από αυτές έχει ιστορικό θρομβοφιλίας. Οι υπόλοιπες τρεις γυναίκες είχαν αποτυχημένες προσπάθειες με την παραδοσιακή μέθοδο, με διέγερση ή σπερματέγχυση. Είναι προφανής η συμβολή και άλλων παραγόντων στην αδυναμία επίτευξης κύησης.

Οι επιπλοκές της κύησης και του τοκετού που αναφέρονται στη βιβλιογραφία αφορούν το υψηλό ποσοστό του συνδρόμου υπερδιέγερσης ωοθηκών, τις κρίσεις υπερσπληνισμού, την επιδείνωση της καρδιακής λειτουργίας, τις ανώμαλες προβολές εμβρύου και τις αυτόματες αποβολές. Ο κίνδυνος για το σύνδρομο υπερδιέγερσης ωοθηκών είναι στις μέρες μας μικρότερος, λόγω της καλύτερης κατανόησης της επίδρασης των γοναδοτροπινών στο αναπαραγωγικό σύστημα των γυναικών με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία. Ωστόσο, η κύρια συνέπεια της διέγερσης ωοθηκών αφορά τον υψηλό αριθμό των δίδυμων και τρίδυμων κυήσεων, και τον δυνητικό κίνδυνο που σχετίζεται με τις πολύδυμες κυήσεις. Στη μελέτη μας το ποσοστό των αυτόματων αποβολών ήταν 22% και είναι συγκρίσιμο με αυτό που αναφέρεται στη βιβλιογραφία, το οποίο κυμαίνεται από 9 μέχρι 33%(26, 37, 53). Επίσης, παρατηρήθηκε αυξημένος αριθμός πρόωρων τοκετών και αυξημένος αριθμός αποβολών που αφορούσε κυρίως πολύδυμες κυήσεις.

Η καρδιακή λειτουργία δεν επηρεάστηκε κατά τη διάρκεια της κήσης και αυτό εξηγείται από το καλό καρδιακό προφίλ όλων των ασθενών πριν τη σύλληψη. Παρατηρήθηκε, ωστόσο, γρήγορη αύξηση του φορτίου σιδήρου στις γυναίκες αυτές λόγω αυξημένης ανάγκης για μετάγγιση και διακοπής της αγωγής αποσιδήρωσης. Έχοντας υπόψη τους κινδύνους που αποφέρει το αυξημένο φορτίο σιδήρου στην εγκυμοσύνη, συνιστάται, οι γυναίκες με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία, οι οποίες επιθυμούν να κυοφορήσουν, να υποβάλλονται σε έναν πλήρη έλεγχο του οργανικού φορτίου σιδήρου, που περιλαμβάνει και διενέργεια MRIT2* πριν την κήση(25). Επειδή πολλοί είναι οι παράγοντες που μπορούν να επηρεάσουν την καρδιακή λειτουργία κατά τη διάρκεια της κήσης (π.χ. ο αυξημένος όγκος πλάσματος, οι αλλαγές στην αρτηριακή πίεση και τον καρδιακό ρυθμό, το καρδιακό μεταφορτίο, η διακοπή της αγωγής αποσιδήρωσης), σε ασθενείς με σοβαρό μυοκαρδιακό φορτίο, η σύλληψη πρέπει να καθυστερήσει έως ότου περάσει μια εύλογη περίοδος εντατικής θεραπείας απομάκρυνσης του φορτίου αυτού(25). Στην έρευνά μας, δύο γυναίκες οι οποίες λάμβαναν αγωγή αποσιδήρωσης κατά την έναρξη της κήσης απέβαλαν, γεγονός που ενισχύει την άποψη ότι η δεφεριπρόνη και η δεφερασιρόξη έχουν τερατογόνο δράση. Έτσι, η διακοπή της αγωγής αυτής θα πρέπει να συνιστάται με την έναρξη της κήσης.

Όπως αναμενόταν, με τη διακοπή της αγωγής αποσιδήρωσης και λόγω των αυξημένων αναγκών μετάγγισης, παρατηρήθηκε αύξηση της φερριτίνης ορού σχεδόν σε όλες τις περιπτώσεις, με ευρεία διακύμανση. Ανεξάρτητα από αυτό, δεν έχουν παρατηρηθεί δευτεροπαθείς επιπλοκές από το αυξημένο φορτίο σιδήρου καθ' όλη τη διάρκεια της κήσης.

Θα πρέπει να υπογραμμίσουμε επίσης ότι στη μελέτη μας η επιλογή της καισαρικής τομής ήταν αρκετά υψηλότερη (σε 31 από τις 32 γυναίκες, ποσοστό 96,7%) σε σχέση με αυτή που καταγράφεται στη βιβλιογραφία (80%), εξαιτίας των μαιευτικών επιπλοκών (24,26,53).

Ο θηλασμός ξεκίνησε άμεσα στο 59,4% των νεογνών. Το ποσοστό αυτό ήταν μικρότερο από ότι στο γενικό πληθυσμό, όπου το 81% των γυναικών ξεκινούν άμεσα τον θηλασμό(25). Αυτό εξηγείται μερικώς από την ανάγκη έναρξης θεραπείας αποσιδήρωσης με δεφεριπρόνη και δεφερασιρόξη, φάρμακα που αντενδείκνυνται κατά τη διάρκεια της κύησης. Ωστόσο, μεγάλο ποσοστό του ιατρικού προσωπικού πιστεύει αβάσιμα ότι ο θηλασμός σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο μετάδοσης ιογενούς ηπατίτιδας.

Η εγκυμοσύνη σε γυναίκες με ομόζυγη β-Θαλασσαιμία φαίνεται τελικά να είναι ασφαλής και η ευνοϊκή της έκβαση προϋποθέτει την καλή συνεργασία αιματολόγου, γυναικολόγου, καρδιολόγου και ενδοκρινολόγου. Έτσι, μεγάλος αριθμός των γυναικών αυτών μπορούν να τεκνοποιήσουν. Ο υπογοναδοτροφικός υπογοναδισμός αποτελεί την κύρια υποκείμενη παθολογική κατάσταση στις γυναίκες με ομόζυγη β-μεσογειακή αναιμία ενώ, οι γονάδες είναι άθικτες οπότε η γονιμότητα είναι επανορθώσιμη. Οι επιπλοκές της κύησης είναι αρκετές και ο κίνδυνος αποβολών αυξημένος. Απαιτούνται περισσότερες, μεγαλύτερες και πιο λεπτομερείς έρευνες, οι οποίες να εστιάζουν στην αγωγή αποσιδήρωσης κατά τη διάρκεια της κύησης και στη μείωση των επιπλοκών.

Βιβλιογραφία

1. Cao A GR. Beta-thalassemia. *Genet Med*. 2010;12(2):61–76.
2. Fessas P. Inclusions of Hemoglobin in Erythroblasts and Erythrocytes of Thalassemia. *Blood*. 1963;21:21.
3. Fessas P LD. Alpha-chain of human hemoglobin: Occurrence in vivo. *Science* . 1964;143:590–1.
4. Finch CA, Deubelbeiss K CJ. Ferrokinetics in man. *Med*. 1970;49(1):17–52.
5. Aljurf M, Ma L, Angelucci E, Lucarelli G, Snyder LM, Kiefer CR, Yuan J, Schrier SL. Abnormal Assembly of Membrane Proteins in Erythroid Progenitors of Patients with β -Thalassemia Major. *Blood*. 1996;87(5):2049–56.
6. Pryor WA. Free radicals in biology: The involvement of radical reactions in aging and carcinogens: Proceedings of the Vth International Congress on Medical Chemistry, Farnoux CC(Ed). Elsevier. 1977;331.
7. Rachmilewitz EA, Peisach J BW. Studies on the Stability of Oxyhemoglobin and its Constituent Chains and Their Derivatives. *J Biol Chem*. 1970;246(10):3356–66.
8. Filosa A, Valgimigli L, Pedulli GF, Sapone A, Maggio A, Renda D, et al. Quantitative evaluation of oxidative stress status on peripheral blood in β -thalassaemic patients by means of electron paramagnetic resonance spectroscopy. *Br J Haematol*. 2005;131(1):135–40.
9. Waugh SM, Low PS. Hemichrome Binding to Band 3: Nucleation of Heinz Bodies on the Erythrocyte Membrane. *Biochemistry*. 1985;24(1):34–9.
10. Cappellini MD, Tavazzi D, Duca L, Graziadei G, Mannu F, Turrini F, et al. Metabolic indicators of oxidative stress correlate with haemichrome attachment to membrane, band 3 aggregation and erythrophagocytosis in β -thalassaemia intermedia. *Br J Haematol*. 1999;104(3):504–12.
11. Schrier SL, Rachmilewitz E MN. Cellular and Membrane Properties of Alpha and Beta Thalassemic Erythrocytes Are Different: Implication for Differences in Clinical Manifestations. *Blood*. 1989;74(6):2194–202.
12. Rund D, Filon D, Strauss N, Rachmilewitz EA, Oppenheim A. Mean Corpuscular Volume of Heterozygotes for beta-Thalassemia Correlates With the Severity of Mutations. *Blood* . 1992;79(1):238–43.
13. Olivieri O, Vitoux D, Galacteros F, Bachir D, Blouquit Y, Beuzard Y, et al. Hemoglobin variants and activity of the (K+Cl-) cotransport system in human erythrocytes. *Blood [Internet]*. 1992;79(3):793–7.
14. Vigi V, Volpato S, Gaburro D, Conconi F, Bargellesi A, Pontremoli S. The correlation between red-cell survival and excess of alpha-globin synthesis in beta-thalassemia. *Br J Haematol*. 1969;16(1):25–30.
15. Knyszynski A, Danon D, Kahane I, Rachmilewitz EA. Phagocytosis of Nucleated and Mature β Thalassaemic Red Blood Cells by Mouse Macro-phages in Vitro. *Br J Haematol*. 1979;43(2):251–5.
16. Allen TM, Williamsont P, Schlegeli RA. <Phosphatidylserine-as-a-determinant-of-reticuloendothelial-recognition-of-liposome-models-of-the-erythrocyte-surface_1988_Proceedings-of-the-National-Academy-of-Sciences-of-the-United-States-of-America.pdf>. 1988;85(November):8067–71.

17. Galili U, Korkesh A, Kahane I, Rachmilewitz EA. Demonstration of a Natural Antigalactosyl IgG Antibody on Thalassemic Red Blood Cells. *Blood*. 1983;61(6):1258–64.
18. Wanachiwanawin W, Siripanyaphinyo U, Fucharoen S, Wasi P, Mawas F, Wiener B, et al. Activation of monocytes for the immune clearance of red cells in β^0 -thalassaemia/HbE. *Br J Haematol*. 1993;85(4):773–7.
19. Meliconi R, Uguccioni M, Lalli E, Nesci S, Delfini C, Paradisi O, et al. Increased serum concentrations of tumour necrosis factor in β thalassaemia: Effect of bone marrow transplantation. *J Clin Pathol*. 1992;45(1):61–5.
20. Danjou F, Anni F, Galanello R. Beta-thalassemia: From genotype to phenotype. *Haematologica*. 2011;96(11):1573–5.
21. Freedman R, Medica A, Králové H, Chrobák P, Rudolf E, Červinka M. Review Article. *Current*. 2003;46(4):1257–66.
22. Daskalakis GJ, Papageorgiou IS, Antsaklis AJ, Michalas SK. Pregnancy and homozygous beta thalassaemia major. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 1998;105(9):1028–32.
23. Tuck SM. Fertility and pregnancy in thalassemia major. *Ann N Y Acad Sci*. 2005;1054:300–7.
24. Tantanassis T, Tampakoudis P, Christakis JI, Mamopoulos M, Tsatalas C, Sinakos Z, et al. Transfusion-dependent homozygous β -thalassaemia major: successful pregnancy in five cases. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;74(2):127–31.
25. Origa R, Piga A, Quarta G, Forni GL, Longo F, Melpignano A, et al. Pregnancy and β -thalassemia: An Italian multicenter experience. *Haematologica*. 2010;95(3):376–81.
26. Carlberg KT, Singer ST, Vichinsky EP. Fertility and Pregnancy in Women with Transfusion - Dependent Thalassemia. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2018;32:297-315.
27. Petrakos G, Andriopoulos P, Tsironi M. Pregnancy in women with thalassemia: Challenges and solutions. *Int J Womens Health*. 2016;8:441–51.
28. Carlo Pafumi, Vito Leanza LC, Stefania Vizzini LC, Alessandra Messina GL, Giuseppe Zarbo AD, Marco Antonio Palumbo, Iemmola A, et al. The reproduction in women affected by Cooley disease. *Hematol Rep*. 2011;3(1):4.
29. Galanello R, Origa R. Beta-thalassemia. *Orphanet Journal of Rare Diseases*. 2010;5(11):61–76.
30. Uysal A, Alkan G, Kurtoğlu A, Erol O, Kurtoğlu E. Diminished ovarian reserve in women with transfusion-dependent beta-thalassemia major: Is iron gonadotoxic? *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2017;216:69–73.
31. Roussou P, Tsagarakis NJ, Kountouras D, Livadas S, Diamanti-Kandarakis E. Beta-thalassemia major and female fertility: The role of iron and iron-induced oxidative stress. *Anemia*. 2013;2013.
32. Agarwal A, Allamaneni SSR. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction. *Reprod Biomed Online [Internet]*. 2004;9(3):338–47. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483\(10\)62151-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1472-6483(10)62151-7)
33. Al-Gubory KH, Garrel C, Faure P, Sugino N. Roles of antioxidant enzymes in corpus luteum rescue from reactive oxygen species-induced oxidative stress.

- Reprod Biomed Online. 2012;25(6):551–60.
34. Lewin A, Simon A, Reubinoff BE, Friedler S, Schenker JG. Defective oocytes as a possible cause of infertility in a β -thalassaemia major patient. *Hum Reprod*. 2017;9(6):1143–5.
 35. Cedars MI, Gildengorin G, Vichinsky EP, Rosen M, van Disseldorp J, Singer ST. Reproductive capacity in iron overloaded women with thalassemia major. *Blood*. 2011;118(10):2878–81.
 36. Borgna-Pignatti C, Rugolotto S, De Stefano P, Zhao H, Cappellini MD, Del Vecchio GC, et al. Survival and complications in patients with thalassemia major treated with transfusion and deferoxamine. *Haematologica*. 2004;89(10):1187–93.
 37. Bajoria R, Chatterjee R. Current perspectives of fertility and pregnancy in thalassemia. *Hemoglobin*. 2009;33(SUPPL. 1):1–2.
 38. Leung TY, Lao TT. Thalassaemia in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* [Internet]. 2012;26(1):37–51. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2011.10.009>
 39. Avila WS, Rossi EG, Ramires JAF, Grinberg M, Bortolotto MRL, Zugaib M, et al. Pregnancy in patients with heart disease: Experience with 1,000 cases. *Clin Cardiol*. 2003;26(3):135–42.
 40. Wrighting DM, Amariglio N, Liu Y, Breda L, Rechavi G, Giardina PJ, et al. Ineffective erythropoiesis in β -thalassaemia is characterized by increased iron absorption mediated by down-regulation of hepcidin and up-regulation of ferroportin. *Blood*. 2007;109(11):5027–35.
 41. Casanueva E, Viteri FE. Iron and Oxidative Stress in Pregnancy. *J Nutr*. 2018;133(5):1700S–1708S.
 42. Tsironi M, Karagiorga M, Aessopos A. Iron overload, cardiac and other factors affecting pregnancy in thalassemia major. *Hemoglobin*. 2010;34(3):240–50.
 43. Mancuso A, Giacobbe A, De Vivo A, Ardita FV, Meo A. Pregnancy in patients with beta-thalassaemia major: Maternal and foetal outcome. *Acta Haematol*. 2008;119(1):15–7.
 44. Davies JM, Lewis MPN, Wimperis J, Rafi I, Ladhani S, Bolton-Maggs PHB. Review of guidelines for the prevention and treatment of infection in patients with an absent or dysfunctional spleen: Prepared on behalf of the British Committee for Standards in Haematology by a Working Party of the Haemato-Oncology Task Force. *Br J Haematol*. 2011;155(3):308–17.
 45. RCOG guidelines Management of Beta Thalassaemia in Pregnancy. 2014;(66).
 46. Mallat NS, Mallat SG, Musallam KM TA. Potential mechanisms for renal damage in beta-thalassemia. *J Nephrol*. 2013;26(5):821–8.
 47. Baldanzi GR, Wood JC, Espósito BP, Nomura CH, Fabron Junior A, Loggetto SR, et al. Pancreatic iron stores assessed by magnetic resonance imaging (MRI) in beta thalassaemic patients. *Eur J Radiol* [Internet]. 2011;81(7):1465–70.
 48. David H. Spencer, Brenda J. Grossman MGS. Red Cell Transfusion Decreases Hemoglobin A1c in Patients with Diabetes. *Clin Chem*. 2011;57(2):341–4.
 49. Triunfo S, Lanzone A, Lindqvist PG. Low maternal circulating levels of vitamin D as potential determinant in the development of gestational diabetes mellitus. *J Endocrinol Invest*. 2017;40(10):1049–59.
 50. De Groot L, Abalovich M, Alexander EK, Amino N, Barbour L, Cobin RH, et al.

- Management of thyroid dysfunction during pregnancy and postpartum: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2543–65.
51. Vogiatzi MG, Macklin EA, Fung EB, Cheung AM, Vichinsky E, Olivieri N, Kirby M, Kwiatkowski JL, Cunningham M, Holm IA, Lane J SR, Fleisher M, Grady RW, Peterson CC GP. Bone Disease in Thalassemia: A Frequent and Still Unresolved Problem. *J Bone Miner Res.* 2009;24(3):543–57.
 52. Soliman A, De Sanctis V, Yassin M. Vitamin D status in thalassemia major: An update. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2013;5(1).
 53. Voskaridou E, Balassopoulou A, Boutou E, Komninaka V, Christoulas D, Dimopoulou M, et al. Pregnancy in beta-thalassemia intermedia: 20-year experience of a Greek thalassemia center. *Eur J Haematol.* 2014;93(6):492–9.
 54. Singer ST, Wu V, Mignacca R, Kuypers FA, Morel P, Vichinsky EP. Alloimmunization and erythrocyte autoimmunization in transfusion-dependent thalassemia patients of predominantly asian descent. *Blood.* 2000;96(10):3369–73.
 55. G. Sirchia Zanella A, Parravicini A, Rebulla P, Morelati F, Masera G. Red cell alloantibodies in thalassemia major: Results of an Italian cooperative study. *Transfusion.* 1985;25(2):110–2.
 56. Spanos T, Karageorga M, Ladis V, Peristeri J, Hatziliami A, Kattamis C. Red Cell Alloantibodies in Patients with Thalassemia. *Vox Sang.* 1990;58(1):50–5.
 57. Hok-Kung Ho, Shau-Yin Ha, Chun-Kit Lam, Godfrey C. F. Chan, Tsz-Leung Lee, Alan K. S. Chiang Y-LL. Alloimmunization in Hong Kong southern Chinese transfusion-dependent thalassemia patients. *Blood.* 2001;97(12):3999–4001.
 58. Thompson AA, Cunningham MJ, Singer ST, Neufeld EJ, Vichinsky E, Yamashita R, Giardina P, Kim HY, Trachtenberg F, Kwiatkowski JL. Red Cell Alloimmunization in a Diverse Population of Transfused Patients with Thalassaemia. *Br J Haematol.* 2011;153(1):121–8.
 59. Cheng CK, Lee CK, Lin CK. Clinically significant red blood cell antibodies in chronically transfused patients: A survey of Chinese thalassemia major patients and literature review. *Transfusion.* 2012;52(10):2220–4.
 60. Xu LH, Fang JP, Weng WJ, Huang K, Zhang YT. Autoimmune hemolytic anemia in patients with β -thalassemia major. *Pediatr Hematol Oncol.* 2012;29(3):235–40.
 61. Young PP, Uzieblo A, Trulock E, Lublin DM, Goodnough LT. Autoantibody formation after alloimmunization: Are blood transfusions a risk factor for autoimmune hemolytic anemia? *Transfusion.* 2004;44(1):67–72.
 62. Argioli F, Diana G, Arnone M, Batzella MG, Piras P CA. High-dose intravenous immunoglobulin in the management of autoimmune hemolytic anemia complicating thalassemia major. *Acta Haematol.* 1990;83(2):65–8.
 63. Vaughan JI, Warwick R, Letsky E, Nicolini U, Rodeck CH, Fisk NM. Erythropoietic suppression in fetal anemia because of Kell alloimmunization. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 1994;171(1):247–52. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378\(94\)90477-4](http://dx.doi.org/10.1016/0002-9378(94)90477-4)
 64. Mari G, Deter RL, Carpenter RL, Rahman F, Zimmerman R, Moise KJ Jr, Dorman KF, Ludomirsky A, Gonzalez R, Gomez R, Oz U, Detti L, Copel JA, Bahado-Singh R, Berry S, Martinez-Poyer J BS. Noninvasive diagnosis by Doppler

- ultrasonography of fetal anemia due to maternal red-cell alloimmunization. Collaborative Group for Doppler Assessment of the Blood Velocity in Anemic Fetuses. *N Engl J Med*. 2000;342(1):9–14.
65. Zimmermann R, Durig P, Carpenter RJ, Mari G. Longitudinal measurement of peak systolic velocity in the fetal middle cerebral artery for monitoring pregnancies complicated by red cell alloimmunisation: A prospective multicentre trial with intention-to-treat. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol*. 2002;109(7):746–52.
 66. Deren Ö, Önderoglu L. The value of middle cerebral artery systolic velocity for initial and subsequent management in fetal anemia. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2002;101(1):26–30.
 67. Bullock R, Martin WL, Coomarasamy A, Kilby MD. Prediction of fetal anemia in pregnancies with red-cell alloimmunization: Comparison of middle cerebral artery peak systolic velocity and amniotic fluid OD450. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2005;25(4):331–4.
 68. Ataga KI, Cappellini MD, Rachmilewitz EA. β -Thalassaemia and sickle cell anaemia as paradigms of hypercoagulability. *Br J Haematol*. 2007;139(1):3–13.
 69. Atichartakarn V, Angchaisuksiri P, Aryurachai K, Onpun S, Chuncharunee S, Thakkinstian A, et al. Relationship between hypercoagulable state and erythrocyte phosphatidylserine exposure in splenectomized haemoglobin E/ β -thalassaemic patients. *Br J Haematol*. 2002;118(3):893–8.
 70. Hirsha J., DACIE J V. Persistent Post-Splenectomy Thrombocytosis and Thrombo-embolism: A Consequence of Continuing Anaemia. 1966;12(44).
 71. Lekawanvijit S, Chattipakorn N. Iron overload thalassaemic cardiomyopathy: Iron status assessment and mechanisms of mechanical and electrical disturbance due to iron toxicity. *Can J Cardiol*. 2009;25(4):213–8.
 72. Maulik D, Mundy D, Heitmann E, Maulik D. Evidence-based approach to umbilical artery doppler fetal surveillance in high-risk pregnancies: An update. *Clin Obstet Gynecol*. 2010;53(4):869–78.
 73. Anwar H. Nassar, Ihab M. Usta, Johnny B. Rechdan SK, Adlette Inati ATT. Pregnancy In Patients with β -Thalassemia Intermedia: Outcome of Mothers and Newborns. *Am J Hematol*. 2006;81(7):499–502.
 74. Kumar RM, Khuranna A. Pregnancy outcome in women with β -thalassemia major and HIV infection. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1998;77(2):163–9.
 75. Ansari S, Kivan AA, Tabaroki A. Pregnancy in patients treated for beta thalassemia major in two centers (Ali Asghar Children’s Hospital and Thalassemia Clinic): Outcome for mothers and newborn infants. *Pediatr Hematol Oncol*. 2006;23(1):33–7.
 76. Singer, ST VE. Deferoxamine treatment during pregnancy: Is it harmful? *Am J Hematol*. 1999;60(1):24–6.
 77. Kumar RM, Rizk DE KA. Beta-thalassemia major and successful pregnancy. *J Reprod Med*. 1997;42(5):294–8.
 78. Begley CM, Gyte GML, Devane D, et al. Active versus expectant management for women in the third stage of labour (Cochrane Review). (Review content assessed as up-to-date: 30 September 2014). *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2015;(PG-).
 79. Orr D. Difficult intubation: A hazard in thalassaemia: A case report. *Br J*

- Anaesth [Internet]. 1967;39(7):585–6.
80. Cassinerio E, Baldini I, Alameddine R, Marcon A, Borroni R, Ossola W, et al. Pregnancy in patients with thalassemia major: a cohort study and conclusions for an adequate care management approach. *Ann Hematol*. 2017;96(6):1015–21.
 81. Kwan I, Bhattacharya S, Knox F, Mcneil A. Pain relief for women undergoing oocyte retrieval for assisted reproduction (Review) SUMMARY OF FINDINGS FOR THE MAIN COMPARISON. 2018;(1).
 82. Paulson RJ, Lobo RA, Macaso TM, Francis MM, Sauer M V. A prospective controlled evaluation of TEST-yolk buffer in the preparation of sperm for human in vitro fertilization in suspected cases of male infertility**Presented at the 38th Annual Meeting of the Pacific Coast Fertility Society, Scottsdale, Arizona,. *Fertil Steril* [Internet]. 2016;58(3):551–5. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282\(16\)55262-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0015-0282(16)55262-5)
 83. Molly D, Harrison K, Breen T HJ. The predictive value of idiopathic failure to fertilize on the first in vitro fertilization attempt. *Fertil Steril*. 1991;56(2):285–9.
 84. Palermo G, Joris H, Devroey P, Van Steirteghem AC. Pregnancies after intracytoplasmic injection of single spermatozoon into an oocyte. *Lancet*. 1992;340(8810):17–8.
 85. Mme VR, Jlh E, Farquhar C. Intra-cytoplasmic sperm injection versus conventional techniques for oocyte insemination during in vitro fertilisation in couples with non-male subfertility (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD001301.
 86. Sennström M, Nord E, Hellgren M, Hjertberg R, Rova K, Thurn L, et al. Thromboembolism and in vitro fertilization - a systematic review. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2017;96(9):1045–52.
 87. Delvinge A, Rozenberg S. Epidemiology and prevention of ovarian hyperstimulation syndrome (OHSS): A review. *Hum Reprod Update*. 2002;8(6):559–77.
 88. Smith JF, Eisenberg ML, Millstein SG, Nachtigall RD, Sadetsky N, Cedars MI, et al. Fertility treatments and outcomes among couples seeking fertility care: Data from a prospective fertility cohort in the United States. *Fertil Steril* [Internet]. 2011;95(1):79–84.
 89. Deech R. Legal and ethical responsibilities of gamete banks. *Hum Reprod*. 1998;13(suppl 2):80–3.
 90. Shamshirsaz AA, Bekheirnia MR, Kamgar M, Pourzahedgilani N, Bouzari N, Habibzadeh M, Hashemi R, Shamshirsaz AA, Aghakhani S, Homayoun H, Larijani B. Metabolic and endocrinologic complications in beta-thalassemia major: a multicenter study in Tehran. *BMC Endocrine disorders*. 2003;3(4):2-7.