

Μεταβολισμός σιδήρου και εργαστηριακή διερεύνηση σιδηροπενικής αναιμίας

Αλεμαγέχου Τάντεγκ-Μιχαήλ

Κέντρο Αιμοδοσίας, Ιπποκράτειο Γ.Ν. Θεσσαλονίκης

Οι διαταραχές στο μεταβολισμό σιδήρου, δηλ. η ανεπάρκεια και η υπερφόρτωση σιδήρου, έχουν συνέπειες στην υγεία του ατόμου, και πρέπει να ερευνηθούν και να αντιμετωπιστούν κατάλληλα. Η σιδηροπενική αναιμία είναι η πιο διαδεδομένη αναιμία παγκοσμίως και αφορά ιδίως τα βρέφη, μικρά παιδιά, τους έφηβους και γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Ο εργαστηριακός έλεγχος της σιδηροπενικής αναιμίας

ας είναι απλός αλλά τα αποτελέσματα εντούτοις πρέπει να ερμηνευθούν με προσοχή. Τελευταία χρησιμοποιείται αναίμακτη και αξιόπιστη μέθοδος, το MIR ήπατος και καρδιάς, για την μελέτη του επιπέδου υπερφόρτωσης σιδήρου σε ασθενείς με κληρονομική αιμοχρωμάτωση και δευτεροπαθή αιμοσιδήρωση όπως στη ομόζυγη β-θαλασσαιμία.

Ιπποκράτεια 2004, 8 (1): 19-25

Ο σίδηρος είναι στοιχείο απαραίτητο σχεδόν για όλους τους ζώντες οργανισμούς, όπου λαμβάνει μέρος σε διάφορες μεταβολικές λειτουργίες των κυττάρων, όπως η μεταφορά O_2 , η σύνθεση DNA και η μεταφορά ηλεκτρονίων. Στον άνθρωπο βρίσκεται σε καθορισμένη συγκέντρωση, η διακύμανση του περιορίζεται εντός ορισμένων ορίων και κάθε διαταραχή των επιπέδων του στον οργανισμό μπορεί να οδηγήσει σε σιδηροπενία ή υπερφόρτωση. Ο ενήλικας έχει συνολικά περίπου 3.7g σιδήρου από τα οποία 2-2.5g (70%) βρίσκεται υπό μορφή αιμοσφαιρίνης, ενώ τα υπόλοιπα συνιστούν το σίδηρο των αποθηκών (περίπου 1g στους άνδρες και 600mg στις γυναίκες)^{1,2}. Τα 3mg ή 0.1% του σιδήρου κυκλοφορεί στο πλάσμα συνδεδεμένος με τρανσφερίνη, ως διακινούμενη ποσότητα (exchangeable pool).

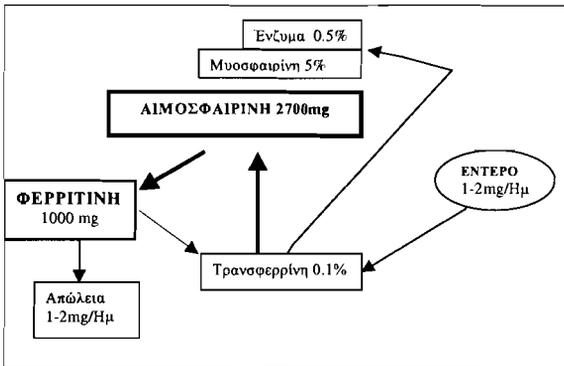
Κύρια πηγή σιδήρου στον οργανισμό είναι οι τροφές στις οποίες απαντά με δύο μορφές, αυτή της αίμης και ως μη-αιμινικός (>90%). Ημερησίως προσφέρονται 10-20mg σιδήρου στις τροφές και από αυτά απορροφάται ποσότητα 10-20%. Ο ρυθμός απορρόφησης από το ΓΕΣ αυξάνεται σε σιδηροπενίες και άλλες παθολογικές καταστάσεις. Τόπος απορρόφησης είναι κυρίως το δωδεκαδάκτυλο και ανώτερο τμήμα του λεπτού εντέρου. Ειδική πρωτεΐνη, η divalent metal transporter 1 (DMT 1) διευκολύνει την μεταφορά του από τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου, ενώ τρεις παράγοντες επηρεάζουν την απορρόφηση του, η προσφορά από τις τροφές, το επίπεδο σιδήρου των αποθηκών και η παρουσία σιδηροπενικής αναιμίας. Αύξημένη ποσότητα σιδήρου στις τροφές μόνη της δεν αυξάνει την απορρόφηση του, αντίθετα όμως την αυξάνουν η ελάττωση του στις αποθήκες.

Ο σίδηρος απορροφάται από το έντερο ως διθενής (Fe^{2+}), μετατρέπεται σε τριθενή (Fe^{3+}) πριν από τη σύνδεση και τη μεταφορά του από την τρανσφε-

ρίνη, για να μετατραπεί πάλι σε διθενή μορφή προς της εισόδου του στα κύτταρα. Η απορρόφηση του μη-αιμινικού σιδήρου, π.χ. θειούχου, από κενό στομάχι είναι μεγαλύτερη και ανέρχεται περίπου σε 2.9%, ενώ μόλις φθάνει τα 0.9%, όταν συνδυάζεται με τροφές. Αντίθετα, η απορρόφηση του σιδήρου της αίμης είναι πολύ μεγαλύτερη, περίπου 35% και δε συνοδεύεται από τις γνωστές παρενέργειες του γαστρεντερικού συστήματος. Φωσφορικά άλατα και φυτικές ίνες δεσμεύουν το σίδηρο και ελαττώνουν την απορρόφηση του, ενώ αναγωγικές ουσίες, αλκοόλ, νοσήματα ήπατος, παγκρέατος και κληρονομικές αιμολυτικές αναιμίες την αυξάνουν.

Μετά την απορρόφηση του ο σίδηρος μεταφέρεται για ερυθροποίηση σε όργανα στόχους, όπως είναι ο μυελός των οστών και για αποθήκευση, όπως είναι το ήπαρ.

Ο σίδηρος στον οργανισμό ανευρίσκεται στενά συνδεδεμένος με τα λευκώματα και λαμβάνει μέρος σε διάφορες κυτταρικές λειτουργίες, από όπου αποβάλλεται δύσκολα³. Σε φυσιολογικές καταστάσεις η ημερησία απώλειά του ανέρχεται περίπου σε 1mg στους άνδρες και 2mg στις γυναίκες αναπαραγωγικής ηλικίας. Εντός ενός 24ώρου αποσύρονται από την κυκλοφορία περίπου 25ml ερυθρών λόγω γήρανσης και ίσο ποσό αυτών επανέρχεται στην περιφέρεια από το μυελό των οστών. Αυτό επιτελείται με τη βοήθεια μηχανισμού αναγνώρισης των γερασμένων ερυθροκυττάρων από τα ειδικά μακροφάγα του σπλήνα. Περίπου το 80% του σιδήρου των ερυθροκυττάρων που αποσύρονται από την κυκλοφορία επαναχρησιμοποιούνται ταχέως για τη σύνθεση αιμοσφαιρίνης. Αύξηση της απελευθέρωσης του σιδήρου από το ΔΕΣ λαμβάνει χώρα σε περιπτώσεις αυξημένης ερυθροποίησης, ενώ ελάττωση παρατηρείται σε παθολογικές καταστάσεις, όπως λοιμώξεις, φλεγμονώδεις καταστάσεις και νεοπλάσματα.



Σχήμα 1. Μεταφορά, διακίνηση και αποθήκευση σιδήρου

Φυσιολογικός μηχανισμός απομάκρυνσης της περίσσειας σιδήρου από τον οργανισμό δεν υπάρχει^{4,5}. Οι μόνοι οδοί απομάκρυνσής του είναι η απώλεια με την απόπτωση του επιθηλίου του δέρματος, του γαστρεντερικού σωλήνα και ουροποιητικού συστήματος, η μεταφορά του από την έγκυο στο έμβryo, η έμμηνος ρύση, η αιμορραγία, η αιμοδοσία και η ιατρογενής απώλεια. Η αιμοδοσία μιας μονάδας ολικού αίματος είναι υπεύθυνη για την απώλεια περίπου 225mg σιδήρου (1mg σιδήρου/ml συμπυκνωμένων ερυθρών) που αντικαθίσταται γρήγορα με την κινητοποίηση του σιδήρου των αποθηκών (της φερριτίνης), οι οποίες με τη σειρά τους αναπληρώνονται με την αύξηση της απορρόφησης σιδήρου από τις τροφές. Η απώλεια αίματος για διαγνωστικούς σκοπούς σε νοσηλεύομενους ασθενείς ανέρχεται κατά μέσο όρο σε 12.4ml/24ωρο και ανξάνεται στα 41.5ml/24ωρο σε μονάδες εντατικής θεραπείας. Αυτό πρέπει πάντα να λαμβάνεται υπόψη προκειμένου να αποφεύγονται άσκοπες αιμοληψίες.

Μεταφορά, διακίνηση, αποθήκευση σιδήρου

Οι κύριες πρωτεΐνες οι οποίες έχουν σχέση με το μεταβολισμό του σιδήρου είναι (Σχήμα 1):

- η τρανσφαιρίνη, η οποία σχετίζεται με τη μεταφορά του,
- οι υποδοχείς τρανσφαιρίνης, οι οποίοι ρυθμίζουν την πρόσληψη του από το κύτταρο ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού,
- η φερριτίνη, η οποία αντιπροσωπεύει τον κύριο σίδηρο των αποθηκών,
- η πρωτεΐνη IRP (Iron Regulatory Protein), η οποία ρυθμίζει την είσοδο και την αποθήκευση του εντός των κυττάρων.

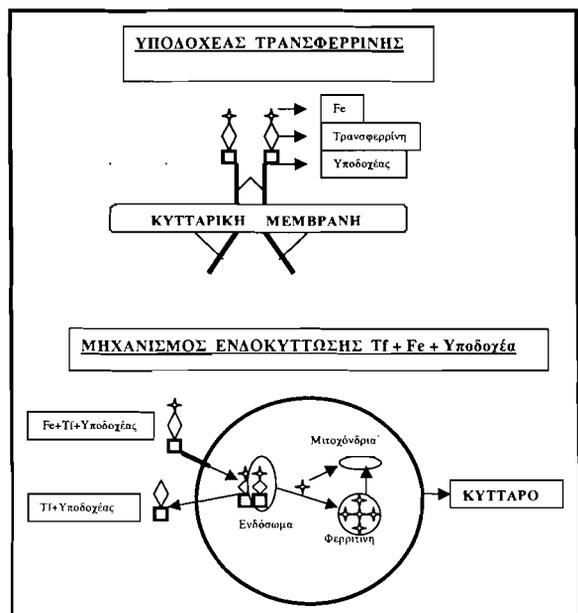
Τρανσφερρίνη

Η τρανσφερρίνη είναι β-σφαιρίνη ηπατικής προέλευσης. Έχει άμεση σχέση με τη μεταφορά σιδήρου από το σημείο απορρόφησης, τις αποθήκες και το σημείο αποικοδόμησης της αιμοσφαιρίνης προς τα κύτταρα που τον χρησιμοποιούν, κύρια τους ερυθροβλάστες του μυελού των οστών, όπου αναλογία μεγαλύτερη από 80% μεταφέρεται για αιμοποίηση. Είναι η κύρια πρωτεΐνη μεταφοράς σιδήρου στο πλάσμα και στον εξωαγγειακό χώρο. Η τρανσφαιρίνη φέρει υποδοχείς στις δύο άκρες του μορίου της για τη δέσμευσή σιδή-

ρου, το σύνολο των οποίων αποτελεί την ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα πλάσματος (total iron binding capacity, TIBC). Υπό φυσιολογικές συνθήκες είναι κορεσμένη κατά το 1/3 (20-50%) με σίδηρο, με τον οποίο έχει μεγάλη συγγένεια. Τον δεσμεύει ταχέως και η δέσμευση αυτή είναι αναστρέψιμη, γεγονός που προστατεύει τον οργανισμό από τις βλαβερές επιδράσεις των ελευθέρων ριζών. Σε περιπτώσεις υπερφόρτωσης με σίδηρο ο κορεσμός φθάνει το 100% και ο περίσσιος σίδηρος κυκλοφορεί στο αίμα ως μη-συνδεδεμένος με τρανσφερρίνη σίδηρος, που είναι και τοξικός. Η συγγενής έλλειψη της τρανσφερρίνης ή ατρανσφερριναιμία είναι πολύ σπανία νόσος και μεταβιβάζεται με τον υπολειπόμενο χαρακτήρα. Χαρακτηρίζεται από υπόχρωμη μικροκυτταρική αναμία, λόγω έλλειψης προσφοράς σιδήρου στους ερυθροβλάστες και συνοδεύεται από βαρεία αιμοσιδήρωση με επακόλουθο την εναπόθεση σιδήρου στο ήπαρ, το πάγκρεας, την καρδιά, τούς νεφρούς και το θυρεοειδή αδένα.

Υποδοχείς Τρανσφερρίνης

Είναι γλυκοπρωτεΐνες της μεμβράνης των κυττάρων, οι οποίες ρυθμίζουν την πρόσληψη του σιδήρου από το κύτταρο αναλόγως με τις ανάγκες του οργανισμού (Σχήμα 2). Απαντούν σχεδόν σε όλα τα εμπύρνα κύτταρα, ιδίως στους ερυθροβλάστες, τα κύτταρα του πλακούντα και του ήπατος. Διαλυτές μορφές των υποδοχέων τρανσφερρίνης βρίσκονται στο πλάσμα. Τελευταία, περιγράφονται δυο τύποι υποδοχέων τρανσφερρίνης στα κύτταρα, η Transferrin receptor 1 (TfR1) και Transferrin receptor 2 (TfR2) alpha και beta⁶. Η TfR2 alpha λειτουργεί επίσης ως υποδοχέας τρανσφερρίνης για τη μεταφορά σιδήρου εντός των κυττάρων. Κάθε υποδοχέας συνδέεται με δύο μόρια τρανσφερρίνης. Το σύμπλεγμα τρανσφερρίνη- σιδήρου- υποδοχέας τρανσφερρίνης εισέρχεται εντός του κυττάρου με το μηχανισμό της ενδο-



Σχήμα 2. Υποδοχείς τρανσφερρίνης

κύττωσης. Εκεί απελευθερώνεται ο σίδηρος και στη συνέχεια μεταφέρεται στο μόριο της φερριτίνης για αποθήκευση και στα μιτοχόνδρια για σύνθεση αίμης⁷. Το εναπομείναν προϊόν τρανσφερρίνη-υποδοχείς τρανσφερρίνης, επανέρχεται στην επιφάνεια των κυττάρων και απελευθερώνεται στο πλάσμα. Κάθε μόριο τρανσφερρίνης έχει ημπερίοδο ζωής 8 ημερών και χρησιμοποιείται μέχρι 100 φορές για τη μεταφορά σιδήρου. Στην περίπτωση όπου το μόριο της τρανσφερρίνης είναι συνδεδεμένο με δυο άτομα σιδήρου, τότε κάθε υποδοχέας τρανσφερρίνης μπορεί να μεταφέρει 4 άτομα σιδήρου εντός των κυττάρων.

Φερριτίνη

Τα μακροφάγα ασκούν βασικό ρόλο στο μεταβολισμό του σιδήρου. Είναι τόπος αποθήκευσης σιδήρου, από τον οποίο ο σίδηρος προσλαμβάνεται για ερυθροποίηση. Ο σίδηρος των αποθηκών βρίσκεται στο ήπαρ (κύτταρα Kupffer, ηπατοκύτταρα), σπλήνα, λεμφαδένες και μυελό των οστών. Απαντά κυρίως υπό μορφή φερριτίνης και αιμοσιδηρίνης. Η δεύτερη βρίσκεται και σε άλλους ιστούς.

Η φερριτίνη (αποφερριτίνη + Fe) είναι ένα πολύπλοκο υδατοδιαλυτό μόριο που αποτελείται από 24 πεπτιδικές αλυσίδες τύπου H και L. Αποτελείται από ένα σφαιρικό πρωτεϊνικό κέλυφος, την αποφερριτίνη, μοριακού βάρους 460,000 daltons. Φέρει 6 δίαυλους από τους οποίους γίνεται ελεύθερη μετακίνηση των μορίων σιδήρου, ανάλογα με τις ανάγκες του οργανισμού. Στο κέντρο της αποφερριτίνης βρίσκονται τα μόρια τρισθενούς υδροξειδίου του σιδήρου (ferric hydroxide) και κάθε μόριο φερριτίνης περιέχει 2000 άτομα σιδήρου. Η φερριτίνη είναι ο βασικός αποθηκευμένος σίδηρος στο ήπαρ. Τα επίπεδα της στον ορό είναι ανάλογα με τον αποθηκευμένο σίδηρο, 1ng/ml φερριτίνης ορού αντιστοιχεί σε 8mg αποθηκευμένου σιδήρου. Επίπεδα φερριτίνης ορού χαμηλότερα των 10μg/L σε ασθενείς με αναιμία, αποτελούν διαγνωστικό κριτήριο σιδηροπενικής αναιμίας και ισοδυναμεί με απόλυτη έλλειψη σιδήρου στις αποθήκες. Οι φυσιολογικές τιμές διαφέρουν ανάλογα με την ηλικία και το φύλο. Η μέση τιμή στους άνδρες είναι περίπου τρεις φορές υψηλότερη από αυτή στις γυναίκες κατά την αναπαραγωγική ηλικία. Μετά την εφηβεία, μέχρι την ηλικία των 30 ετών, παρατηρείται σταδιακή αύξηση των επιπέδων της, τα οποία παραμένουν σταθερά μέχρι γήρατος. Στις γυναίκες τα επίπεδα φερριτίνης είναι χαμηλά από την εφηβεία μέχρι την εμμηνόπαυση, μετά την οποία σταδιακά πλησιάζουν αυτά των ανδρών.

Η άλλη μορφή αποθηκευμένου σιδήρου, η αιμοσιδηρίνη είναι αδιάλυτη και είναι προϊόν συσσώρευσης και αποικοδόμησης φερριτίνης εντός των λυσοσωματιών. Η μοσοφαιρίνη, μονομερές παρόμοιο με την αιμοσφαιρίνη βρίσκεται κυρίως στους σκελετικούς μύες και στο μυοκάρδιο. Έχει μεγάλη συγγένεια με το O₂ με το οποίο δεσμεύεται σταθερά και δεν το αποδίδει στους ιστούς.

Επιπτώσεις διαταραχής του μεταβολισμού του σιδήρου

Περίσσεια σιδήρου στον οργανισμό προκαλεί βλάβη ιστών λόγω της δράσης του ως καταλύτη στη μετατροπή του υπεροξειδίου του υδρογόνου (hydrogen peroxide) σε ιόντα ελευθέρων ριζών, τα οποία στη συνέχεια προσβάλλουν την κυτταρική μεμβράνη, τις πρωτεΐνες των κυττάρων και τα μόρια του DNA⁸. Τη δράση αυτή του σιδήρου αναστέλλει η δεσφερριτοξαμίνη, η οποία έχει τη δυνατότητα να αποβάλλει τον ελεύθερο μη συνδεδεμένο σίδηρο, ακόμα όταν ανευρίσκεται εντός των κυττάρων.

Η περίσσεια σιδήρου στον οργανισμό περιγράφεται ως προδιαθεσικός παράγοντας για λοιμώξεις, αποδιδόμενη σε πιθανή διαταραχή λειτουργικότητας των πολυμορφοπύρηνων και των T λεμφοκυττάρων. Ο σίδηρος είναι απαραίτητος για το μεταβολισμό βακτηριδίων, παρασίτων και νεοπλασματικών κυττάρων^{9,10}. Το αυξημένο επίπεδο σιδήρου μπορεί να δράσει ως αυξητικός παράγοντας για ορισμένα μικρόβια. Ελαττωμένη ανάπτυξη μικροβίων παρατηρείται σε σιδηροπενικούς. Τα παθογόνα μικρόβια τα οποία χρησιμοποιούν το σίδηρο για την επιβίωση και τον πολλαπλασιασμό τους, τον παραλαμβάνουν από την τρανσφερρίνη, τη φερριτίνη, την αιμοσφαιρίνη και από άλλες σιδηροπρωτεΐνες.

Λοίμωξη από το Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού¹¹ φαίνεται ότι επηρεάζει το μεταβολισμό του σιδήρου προκαλώντας σιδηροπενία. Ο μηχανισμός δεν έχει διευκρινιστεί. Πιθανολογείται διαταραχή της απορρόφησης σιδήρου λόγω μείωσης του ασκορβικού οξέος (το οποίο αυξάνει την απορρόφηση του μη-αιμινικού σιδήρου των τροφών) στο γαστρικό υγρό. Επίσης, όπως και για άλλα μικρόβια, ο σίδηρος είναι απαραίτητος στην ανάπτυξη και επιβίωση του Ελικοβακτηριδίου, με αποτέλεσμα η προσφορά σιδήρου στον ξενιστή να μειώνεται λόγω κατανάλωσης από το βακτηρίδιο. Έχει βρεθεί πρωτεΐνη του μικροβίου παρόμοια της φερριτίνης η οποία δεσμεύει το σίδηρο. Άτομα με αντισώματα IgG έναντι του μικροβίου αυτού μπορεί να έχουν χαμηλά επίπεδα φερριτίνης και για το λόγο αυτό θεωρείται απαραίτητος ο έλεγχος του αντισώματος σε σιδηροπενικούς ασθενείς, ανθεκτικούς στη σιδηροθεραπεία. Στις περιπτώσεις συνύπαρξης σιδηροπενίας και λοίμωξης από το Ελικοβακτηρίδιο κρίνεται απαραίτητη η ταυτόχρονη εκρίζωση του μικροβίου μαζί με τη σιδηροθεραπεία.

Σε ασθενείς με κακοήθη νοσήματα που παρουσιάζουν υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο αναφέρεται αυξημένη τάση διασποράς των νεοπλασμάτων. Επίσης, υπάρχει υπόνοια ότι αυξημένα επίπεδα σιδήρου προδιαθέτουν σε στεφανιαία νόσο.

Αναφέρεται ότι υψηλά επίπεδα φερριτίνης στο 2ο τρίμηνο της κύησης, ενδεχομένως είναι σημείο πρόωρου τοκετού. Πιθανόν, στην περίπτωση αυτή η φερριτίνη να αντιπροσωπεύει μάλλον πρωτεΐνη οξείας φάσης οφειλόμενη σε υποκλινική λοίμωξη, η οποία φαίνεται να είναι η κύρια αιτία του πρόωρου τοκετού.

Περίπου 40% των γυναικών της αναπαραγωγικής ηλικίας έχουν σχεδόν πλήρη έλλειψη σιδήρου στις α-

ποθήκες. Νεογνά από μητέρες που έλαβαν προληπτικά σίδηρο κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης¹² έχουν υψηλότερο επίπεδο φερριτίνης συγκριτικά με τα νεογνά μητέρων που δεν έλαβαν. Αυξημένη είναι η περιγεννητική θνησιμότητα σε νεογνά σιδηροπενικών μητέρων.

Η έλλειψη σιδήρου επιδρά αρνητικά στην εγκεφαλική λειτουργία και είναι δυνατό να παρατηρείται διαταραχή στην ψυχοκινητική ανάπτυξη παιδιών και βρεφών που πάσχουν από σιδηροπενική αναιμία. Μειωμένη ικανότητα συγκέντρωσης, διαταραχές στη συμπεριφορά και μειωμένη απόδοση στο σχολείο παρουσιάζουν παιδιά με σιδηροπενία.

Η σιδηροπενία συνοδεύεται κλινικά από ατροφία και δυσκερατωτικές αλλοιώσεις της στοματικής κοιλότητας, της γλώσσας και του οισοφάγου. Αναφέρεται γεωφαγία, παγοφαγία και διαταραχή στη ρύθμιση της θερμοκρασίας του σώματος, η οποία χαρακτηρίζεται από ευαισθησία στο ψύχος. Δεδομένου ότι ο σίδηρος είναι απαραίτητος για τον πολλαπλασιασμό και την ωρίμανση των κυττάρων που σχετίζονται με την ανοσολογική αντίδραση του οργανισμού, ιδίως των λεμφοκυττάρων, η σιδηροπενία επηρεάζει αρνητικά το ανοσολογικό σύστημα και συνοδεύεται από μειωμένη ανοσολογική απάντηση του οργανισμού.

Δεν είναι σπάνια η απώλεια σιδήρου σε δρομείς μεγάλων αποστάσεων και αποδίδεται σε αιμόλυση μηχανικής αιτιολογίας. Επίσης παρατηρείται ψευδής ήπια αναιμία στις περιπτώσεις έντονης φυσικής άσκησης όπου αυξάνει ο όγκος πλάσματος κατά 10-20%. Η σιδηροπενία ελαττώνει την απόδοση των αθλητών, η βελτίωση όμως της απόδοσης σχετίζεται με την αύξηση της αιμοσφαιρίνης και όχι μόνο με την αύξηση των επιπέδων σιδήρου. Το σύνδρομο του ανήσυχου σκέλους (Restless Leg Syndrome), το οποίο παρατηρείται στους ηλικιωμένους με σιδηροπενία βελτιώνεται με σιδηροθεραπεία.

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗ ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ ΣΙΔΗΡΟΠΕΝΙΚΗΣ ΑΝΑΙΜΙΑΣ

Η σιδηροπενική αναιμία είναι η πιο διαδεδομένη αναιμία παγκοσμίως, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες. Επιρρεπή είναι τα βρέφη, τα μικρά παιδιά, οι έφηβοι και οι γυναίκες στην αναπαραγωγική ηλικία. Η έλλειψη σιδήρου στον οργανισμό μπορεί να είναι απόλυτη ή λειτουργική. Απόλυτη χαρακτηρίζεται όταν οι αποθήκες είναι άδειες και λειτουργική όταν έχουν μεν επαρκή σίδηρο, αλλά υπάρχει διαταραχή στην προσφορά του στους ερυθροβλάστες ή στην ενσωμάτωση του κατά την ερυθροποίηση. Η σιδηροπενική αναιμία (ΣΠΑ) εξελίσσεται συνήθως αργά και διέρχεται από διάφορα στάδια, πριν από την τελική εμφάνιση της έκδηλης αναιμίας. Τα στάδια αυτά είναι:

- Η αρχική ελάττωση των αποθηκών σιδήρου, χωρίς ελάττωση στην προσφορά του στους ερυθροβλάστες, οπότε δεν παρατηρείται αναιμία ή σιδηροπενία.
- Το στάδιο της σιδηροπενικής ερυθροποίησης, στο οποίο ο σίδηρος ορού είναι ελαττωμένος, η προσφο-

ρά του στους ερυθροβλάστες μειωμένη, ενώ τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης παρουσιάζουν ελαφρά μόνο πτώση, και

- Το στάδιο της σιδηροπενικής αναιμίας, όπου τα ευρήματα της αναιμίας είναι εμφανή.

Κατά συνέπεια, η αναζήτηση εμφανών σημείων αναιμίας, ως κριτήριο για τη διάγνωση μιας σιδηροπενίας θεωρείται μάλλον λανθασμένη. Η παρουσία έκδηλης αναιμίας δείχνει απλά το μεγάλο βαθμό της έλλειψης σιδήρου. Απαραίτητη πλέον κρίνεται η έγκαιρη διάγνωση της σιδηροπενίας και η άμεση αντιμετώπιση της.

Οι αποθήκες σιδήρου στον οργανισμό ελέγχονται με

- την αναζήτηση σιδήρου στο μυελό των οστών (ΜΟ)¹³ και
- τα επίπεδα φερριτίνης ορού

Η σιδηροπενική ερυθροποίηση ελέγχεται με

- τον κορεσμό τρανσφερρίνης ή την ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού¹⁴,
- την ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη ερυθρών (FER),
- το MCV και
- την ποσότητα αποβολής σιδήρου από τα ούρα, μετά από πρόκληση με δεσφεροξιαμίνη,

Η σιδηροπενική αναιμία ελέγχεται με

- τα επίπεδα αιμοσφαιρίνης,
- τη μέτρηση των υποδοχέων τρανσφερρίνης (sTfR) που δίνουν την πληροφορία για τις ανάγκες των ιστών σε σίδηρο, και
- τη θεραπευτική ανταπόκριση στη χορήγηση σιδήρου.

Περιφερικό αίμα

Διαταραχή των ερυθροκυτταρικών παραμέτρων παρατηρείται κυρίως στο στάδιο έκδηλης σιδηροπενικής αναιμίας. Παρ' όλα αυτά, υποχρωμία και μικροκυττάρωση δυνατό να παρατηρηθούν ακόμη και πριν από την πτώση των επιπέδων αιμοσφαιρίνης.

Σε εγκατεστημένη σιδηροπενική αναιμία το επίχρισμα του περιφερικού αίματος παρουσιάζει υποχρωμία, μικροκυττάρωση, ανισοκυττάρωση, ποικιλοκυττάρωση και στοχοκυττάρωση. Το ποσοστό των υπόχρωμων ερυθρών στην κυκλοφορία μπορεί να έχει διαγνωστική αξία.

Οι τιμές του μέσου όγκου ερυθρών (MCV) και μέσης περιεκτικότητας αιμοσφαιρίνης (MCH) κυμαίνονται κάτω από τα φυσιολογικά επίπεδα (<80fl και <27pg αντίστοιχα). Οι ερυθροκυτταρικές αυτοί παράμετροι είναι από τις πρώτες που μεταβάλλονται. Τιμές MCV <70fl παρατηρούνται μόνο στη σιδηροπενική αναιμία και στην ετερόζυγη β-Μεσογειακή αναιμία. Το εύρος κατανομής ερυθρών (RDW), το οποίο είναι ενδεικτικό του βαθμού ανισοκυττάρωσης ανευρίσκεται αυξημένο στη ΣΠΑ, ενώ στην ετερόζυγη β-μεσογειακή αναιμία τα επίπεδα είναι συνήθως φυσιολογικά και σπανιότερα αυξημένα. Στο παρελθόν η παράμετρος αυτή χρησιμοποιήθηκε για τη διαφορική διάγνωση μεταξύ σιδηροπενικής αναιμίας και β-μεσογεια-

κής, σήμερα όμως αμφισβητείται η αξία της.

Ο αριθμός των δικτυοερυθροκυττάρων μπορεί να είναι φυσιολογικός ή ελαττωμένος.

Τα αιμοπετάλια είναι συχνά αυξημένα. Σε μερικές περιπτώσεις είναι δυνατόν να παρατηρηθεί αντιδραστική θρομβοκυττάρωση, η οποία όμως απαντά γρήγορα στη σιδηροθεραπεία.

Η αντίσταση ερυθρών σε υπότονα διαλύματα χλωριούχου νατρίου μπορεί να είναι αυξημένη.

Επίπεδα σιδήρου ορού (Φ.Τ. 50-150µg/dl)

Η μέτρηση των επιπέδων σιδήρου στον ορό παρουσιάζει μειονεκτήματα, διότι

- παρατηρούνται ημερήσιες μεταβολές στη συγκέντρωση του στο αίμα, ακόμη και σε φυσιολογικά άτομα, είναι υψηλότερα τις πρωινές ώρες.
- υπεισέρχονται διάφοροι παράγοντες κατά τον προσδιορισμό του στο αίμα, που αφορούν στην τεχνική και στην εκτέλεση της
- επηρεάζει τα επίπεδα του στο αίμα η πρόσφατη λήψη σιδήρου από τον ασθενή, η παρουσία χρόνιων νοσημάτων¹⁵ και η έμμηνος ρύση (αμέσως πριν και στη διάρκεια της).

Αυξημένες τιμές σιδήρου ορού πάρατηρούνται στην απλαστική αναιμία, οξεία λευχαιμία, αιμολυτική αναιμία, μη αποδοτική αιμοποίηση και στην αιμοχρωμάτωση.

Κορεσμός τρανσφερρίνης (σχέση σιδήρου ορού /σιδηροδεσμευτικής ικανότητας, 35±10%)

Ο κορεσμός τρανσφερρίνης σχετίζεται με την ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η τρανσφερρίνη είναι κορεσμένη κατά 1/3 με σίδηρο και κορεσμός αυτής κάτω από 16% είναι ένδειξη μειωμένης προσφοράς σιδήρου στους ερυθροβλάστες. Ο κορεσμός τρανσφερρίνης παρουσιάζει μεταβολές στο ίδιο άτομο κατά τη διάρκεια του 24ώρου. Χαμηλές τιμές κορεσμού τρανσφερρίνης δεν αποτελούν διαγνωστικό σημείο σιδηροπενίας, διότι παρατηρούνται και σε διάφορα άλλα νοσήματα στα οποία αποκλείεται η απελευθέρωση του σιδήρου από το ΔΕΣ, όπως στην περίπτωση χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων. Υψηλές τιμές παρατηρούνται στη μείζονα β-μεσογειακή αναιμία, στη σιδηροβλαστική αναιμία και σε άλλα αιματολογικά νοσήματα.

Ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού (Φ.Τ. 250-450 µg/dl)

Η ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα ορού (ΟΣΙ) δηλ. η ικανότητα του ορού να δεσμεύει το μέγιστο ποσό σιδήρου στο μόριο της τρανσφερρίνης αυξάνεται σε διάφορες καταστάσεις, όπως κατά τη διάρκεια λήψης διαφόρων φαρμάκων (π.χ. θεραπεία με οιστρογόνα), παιδική ηλικία και εγκυμοσύνη, ενώ ελαττωμένες τιμές παρατηρούνται στην αιμοσιδήρωση, στην κίρρωση ήπατος, στον υποσιτισμό και στα διάφορα χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα. Ο συνδυασμός χαμηλής τιμής σιδήρου ορού και υψηλών επιπέδων ΟΣΙ συνηγορεί

υπέρ της διάγνωσης της σιδηροπενικής αναιμίας, όπως επίσης και ο συνδυασμός χαμηλών επιπέδων σιδήρου ορού ταυτόχρονα με το χαμηλό κορεσμό τρανσφερρίνης. Σε αντίθεση, η αναιμία χρόνιων νοσημάτων, χαρακτηρίζεται από χαμηλό σίδηρο ορού, χαμηλά επίπεδα ΟΣΙ και φυσιολογικό κορεσμό τρανσφερρίνης.

Επίπεδα φερριτίνης ορού (Φ.Τ. 20-200 µg/L)

Η φερριτίνη (διαλυτή) και η αιμοσιδηρίνη (αδιάλυτη και θετική στη χρώση με τη μέθοδο Prussian Blue), όπως ήδη αναφέρθηκε αποτελούν ουσιαστικά τον αποθηκευμένο σίδηρο. Η δεξαμενή από την οποία ελευθερώνεται ο σίδηρος σε περιόδους αυξημένης ανάγκης, βρίσκεται στο ΔΕΣ (μακροφάγα του μυελού των οστών, ήπαρ, σπλήνας). Επειδή πρώτα εξαντλούνται τα αποθέματα σιδήρου στις αποθήκες του οργανισμού, στις περιπτώσεις αρνητικού ισοζυγίου σιδήρου, η μέτρηση των επιπέδων φερριτίνης ορού βοηθάει στην έγκαιρη διάγνωση της σιδηροπενίας στο αρχικό στάδιο. Τα πλεονεκτήματα μέτρησης της φερριτίνης στον ορό είναι

- οι χαμηλές τιμές παρατηρούνται μόνο στη σιδηροπενική αναιμία,
- οι τιμές παραμένουν σταθερές σε επανειλημμένες μετρήσεις,
- δεν παρατηρείται παρά ελάχιστη διακύμανση κατά τη διάρκεια του 24ώρου, σε αντίθεση με τα επίπεδα σιδήρου στον ορό, τον κορεσμό τρανσφερρίνης και την ολική σιδηροδεσμευτική ικανότητα
- είναι αξιόπιστη, ευαίσθητη και ειδική μέθοδος για τη διάγνωση, τον έλεγχο ανταπόκρισης στη θεραπεία και τον καθορισμό του χρόνου διακοπής της
- δεν παρατηρείται αύξηση των επιπέδων της προ της ανόδου των επιπέδων αιμοσφαιρίνης στα φυσιολογικά όρια.

Υψηλά επίπεδα φερριτίνης παρατηρούνται σε χρόνια φλεγμονώδη νοσήματα, νεοπλάσματα και νοσήματα ήπατος, ακόμη και επί συνυπάρχουσας σιδηροπενίας. Αυτό συμβαίνει διότι συμπεριφέρεται ως πρωτεΐνη οξείας φάσης¹⁶. Κατά συνέπεια, η διάγνωση συνυπάρχουσας σιδηροπενίας στις ανωτέρω περιπτώσεις μπορεί να είναι δύσκολη και γι' αυτό τιμές φερριτίνης <50µg/L πρέπει να θεωρούνται ως ένδειξη σιδηροπενίας. Όταν τα επίπεδα φερριτίνης είναι αυξημένα λόγω συνύπαρξης λοιμώξεων και φλεγμονωδών καταστάσεων, η εξέταση του μυελού των οστών και χρώση για σίδηρο είναι χρήσιμη. Είναι όμως δυνατόν το μυελόγραμμα να αποφευχθεί εάν υπάρχει η δυνατότητα μέτρησης υποδοχέων τρανσφερρίνης ορού, η οποία αυξάνεται στη ΣΠΑ και δεν επηρεάζεται από φλεγμονώδεις καταστάσεις. Η αιμόλυση και η μη αποδοτική ερυθροποίηση σχετίζονται επίσης με υψηλές τιμές φερριτίνης ορού, στις περιπτώσεις αυτές όμως δεν υπάρχει συσχέτιση με την αύξηση των αποθεμάτων των αποθηκών σιδήρου.

Ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη ερυθρών (FEP) (Φ.Τ. 35±15µg/dl ερυθρά)

Η μέτρηση της ελεύθερης πρωτοπορφυρίνης ερυ-

θρών είναι ευαίσθητη, αλλά λιγότερο ειδική στη διάγνωση ΣΠΑ συγκριτικά με τη φερριτίνη ορού. Η ελεύθερη πρωτοπορφυρίνη των ερυθρών αυξάνει στη ΣΠΑ, ενώ παραμένει σε φυσιολογικά επίπεδα στις θαλασσαιμίες. Σε ασθενείς με σιδηροπενία παρατηρείται συσσώρευση της πρωτοπορφυρίνης IX στα ερυθρά, επειδή αυτή δεν μπορεί να μετατραπεί σε αίμη λόγω έλλειψης σιδήρου. Τιμές πρωτοπορφυρίνης IX μεγαλύτερες από 100μg/dl ερυθρών παρατηρούνται σε σιδηροπενικές αναιμίες. Η μέτρηση της είναι χρήσιμη για τον έλεγχο της ΣΠΑ ιδίως στα παιδιά και σε περιπτώσεις δηλητηριάσεων από μόλυβδο.

Υποδοχείς τρανσφερρίνης ορού (sTfR)

Υποδοχείς τρανσφερρίνης είναι γλυκοπρωτεΐνες της μεμβράνης των κυττάρων, η κύρια λειτουργία των οποίων είναι η διευκόλυνση της πρόσληψης σιδήρου από τα κύτταρα. Λόγω της επανέκκρισης προς το πλάσμα των υποδοχέων τρανσφερρίνης μετά την ενδοκύτωση του συμπλέγματος σιδήρου - τρανσφερρίνη - υποδοχέας τρανσφερρίνης, διαλυτές μορφές των υποδοχέων αυτών ανευρίσκονται στο πλάσμα. Η πυκνότητα των υποδοχέων τρανσφερρίνης στον ορό σχετίζεται στενά με τον αριθμό των υποδοχέων τρανσφερρίνης των ερυθροβλαστών. Αυτή με την σειρά της έχει σχέση με τις ανάγκες του κυττάρου σε σίδηρο και την υπερπλασία της ερυθράς σειράς στο μυελό των οστών.

Στη σιδηροπενική αναιμία παρατηρείται αύξηση του επιπέδου υποδοχέων τρανσφερρίνης ορού^{17,18}. Άλλες καταστάσεις με αυξημένα επίπεδα υποδοχέων τρανσφερρίνης ορού είναι περιπτώσεις αυξημένης ερυθροποίησης, όπως η μεγαλοβλαστική αναιμία και η θαλασσαιμία, οι οποίες όμως χαρακτηρίζονται από άλλα ευρήματα. Ελαττωμένο επίπεδο sTfR παρατηρείται στην απλαστική αναιμία και τη χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Το πλεονέκτημα της μέτρησής τους είναι ότι αφ' ενός μεν η αύξηση των επιπέδων τους αποτελεί αντιπροσωπευτικό στοιχείο σιδηροπενικής αναιμίας, αφ' ετέρου δε δεν επηρεάζονται από την παρουσία χρόνιων νοσημάτων ή φλεγμονωδών καταστάσεων, όπως συμβαίνει με τη φερριτίνη ορού κ.α.

Σίδηρος μυελού οστών

Ο έλεγχος σιδήρου στο μυελό των οστών είναι η πλέον αξιόπιστη μέθοδος αξιολόγησης των αποθηκών σιδήρου. Η ύπαρξη αποθηκευμένου σιδήρου στο μυελό των οστών αποκλείει τη σιδηροπενική αναιμία, εκτός από τις περιπτώσεις πρόσφατης μαζικής απώλειας αίματος και πρόσφατης παρεντερικής χορήγησης σιδήρου. Η έλλειψη σιδήρου στη μυελική αναρρόφηση δε σημαίνει πάντοτε και απουσία του. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε κακή λήψη υλικού, με αποτέλεσμα το επίχρισμα να είναι πτωχό σε κοκκία (ιστικό υπόστρωμα). Γι' αυτό συνιστάται, όποτε αυτό είναι εφικτό, η επιβεβαίωση με βιοψία μυελού των οστών που δίνει καλό υλικό για εξέταση. Ο σίδηρος στο μυελό των οστών ταξινομείται από 0 μέχρι 6+. Υπό φυσιολογικές συνθήκες ο μυελός των οστών αξιολογείται από 1+ έως

3+. Η εν λόγω εξέταση είναι εξέταση εύκολη και προσιτή και γίνεται κατά κύριο λόγο σε ασθενείς με διαγνωστικά προβλήματα.

Είναι εξέταση περιορισμένης αξίας για τον έλεγχο καταστάσεων υπερφόρτωσης του οργανισμού με σίδηρο, διότι δε δίνει πληροφορίες για το βαθμό εναπόθεσης σιδήρου στο παρέγχυμα οργάνων πχ. ήπαρ, καρδιά κ.α.. Αν και το επίπεδο φερριτίνης ορού σχετίζεται με το βαθμό εναπόθεσης σιδήρου στο ήπαρ, σ' αυτές τις περιπτώσεις η βιοψία ήπατος αποτελεί την καλύτερη μέθοδο ελέγχου. Ενώ η εκτίμηση επιπέδου φερριτίνης ορού είναι μία απλή και αξιόπιστη μέθοδος για την παρακολούθηση ασθενών με ιδιοπαθή αιμοχρωμάτωση, δεν ισχύει το ίδιο σε ασθενείς που πάσχουν από ομόζυγη θαλασσαιμία¹⁹. Αυτό οφείλεται σε συνύπαρξη άλλων παθολογικών καταστάσεων, όπως λοίμωξη από τον ιό της ηπατίτιδας C κ.α.. Η μαγνητική τομογραφία ήπατος ή MRI (Magnetic Resonance Imaging) είναι αναίμακτη και αξιόπιστη μέθοδος για την αξιολόγηση και παρακολούθηση του σιδήρου στο ήπαρ, ιδίως όταν η βιοψία ήπατος θεωρείται επικίνδυνη και όταν χρειάζονται επανειλημμένες βιοψίες. Μέχρι πρόσφατα δεν υπήρχε ειδικός τρόπος μέτρησης εναπόθεσης σιδήρου στο μυοκάρδιο. Σήμερα η MRI καρδιάς αποτελεί μέθοδο εκτίμησης της σιδήρωσης και λειτουργικής διαταραχής του μυοκαρδίου ιδίως σε ασθενείς με ομόζυγη και ενδιάμεση β-θαλασσαιμία.

Σιδηροβλάστες μυελού οστών

Σιδηροβλάστες είναι ερυθροβλάστες οι οποίοι περιέχουν τουλάχιστον ένα κοκκίο σιδήρου στο πρωτόπλασμα. Στη σιδηροπενική αναιμία έχει βρεθεί ότι λιγότερο από 10% των ερυθροβλαστών του μυελού των οστών είναι σιδηροβλάστες, σε αντίθεση με φυσιολογικές συνθήκες, όπου περίπου 20% των νορμοβλαστών είναι σιδηροβλάστες. Η μέτρηση του ποσοστού των σιδηροβλαστών δεν είναι ειδική για σιδηροπενία, διότι περίπου 50% των ασθενών με αναιμία χρόνιων νοσημάτων παρουσιάζουν χαμηλές τιμές. Σε περίπτωση απουσίας σιδηροβλαστών, η παρουσία αιμοσιδηρίνης στο μυελό των οστών είναι σημείο ανεπαρκούς προσφοράς σιδήρου στους ερυθροβλάστες, για το λόγο αυτό πρέπει να σκεφθεί κανείς την πιθανότητα χρόνιων νοσημάτων.

Θεραπευτική δοκιμασία

Η τελική απόδειξη μιας σιδηροπενικής αναιμίας γίνεται με την ανάταξή της με σιδηρούχο σκεύασμα, συνήθως από το στόμα και σπανιότερα παρεντερικά. Η απάντηση στη θεραπεία ελέγχεται

- από την άνοδο των ΔΕΚ, με μέγιστες τιμές την 5-10η ημέρα από την έναρξη της θεραπείας
- από τη διόρθωση της αναιμίας κατά 50% εντός τριών εβδομάδων και πλήρως, στα φυσιολογικά επίπεδα μετά δίμηνο.

Αίτια αποτυχίας της σιδηροθεραπείας μπορεί να είναι η μη συμμόρφωση του ασθενή, η δυσαπορρόφηση σιδήρου, η συνεχιζόμενη απώλεια αίματος και η

συνύπαρξη χρόνιων νοσημάτων.

Επιλογή εργαστηριακών εξετάσεων

Η απάντηση στο ερώτημα για το είδος της εργαστηριακής εξέτασης που θα χρησιμοποιήσει κανείς για τον έλεγχο μιας σιδηροπενικής αναιμίας πρέπει να εξαρτάται από την διαθεσιμότητα της εξέτασης, το κόστος και την πιθανή διαφορική διάγνωση.

Στην κλινική πράξη, για τον έλεγχο μιας σιδηροπενικής αναιμίας στον ασθενή του εξωτερικού ιατρείου, συνίσταται η μέτρηση των επιπέδων φερριτίνης ορού, ενώ σε ασθενείς που νοσηλεύονται και ιδίως σ' αυτούς με χρόνια νοσήματα, προτιμάται ο έλεγχος σιδήρου στο μυελό των οστών παράλληλα με τη μέτρηση των επιπέδων φερριτίνης στον ορό.

Summary

Alemayehu Taddeg-Michael. Iron metabolism and laboratory investigation of iron deficiency anemia. Hippokratia 2004, 8 (1): 19-25

Iron deficiency anemia is the most common nutritional deficiency anaemia affecting millions of people world-wide. The main effects of disturbances in iron metabolism, i.e. iron deficiency and iron overload, have specific consequences on the health of the individual, and should be investigated and treated promptly and appropriately.

Most of the laboratory tests used to identify patients with iron deficiency or iron deficiency anemia are simple and can be carried out in most hospital laboratories. The results nevertheless, should be interpreted with caution because different parameters can affect the test results. One should decide which laboratory tests are to be used depending on the cost effectiveness, specificity and simplicity of the method.

Recently, non-invasive methods are also used to determine the level of iron overload in the liver and heart of patients with hereditary hemochromatosis and other hematologic diseases accompanied with hemosiderosis. Magnetic resonance imaging of the liver is much more easily accepted by the patient than liver biopsy and the results are satisfactory.

Βιβλιογραφία

1. 20^ο ετήσιο πανελλήνιο ιατρικό συνέδριο: Σιδηροπενικές αναιμίες (Αθήνα 1994)
2. Bruno Anibale. Ann Intern Med. 1999; 131: 668-672

3. Hoffman Ronald. Hematology, Basic principles and practice, 2nd edition (1995)
4. Cook James. Seminars in hematology, Vol 19, No 1 (January 1982)
5. Focus, Τεύχος 2, Φεβρουάριος 1998
6. Feelders R A, Kuiper-Kramer E P, van Eijk H G. Structure, function and clinical significance of transferrin receptors. Clinical chemistry and laboratory medicine : CCLM/ FESCC, Jan 1999, 37;(1);p1-10
7. Kohgo Yutaka, Torimoto Yoshihiro, Kato Junji, et al. Transferrin receptor in tissue and serum: updated clinical significance of soluble receptor. Intern. J hematology Oct 2002, 76; (3)..
8. Lieu P T, Heiskala M, Peterson P A, Yang Y. The roles of iron in health and disease. Molecular aspects of medicine.22;(1-2);p1-87
9. Hoen B. Iron and infection: clinical experience. Am J of kidney diseases. Oct 1999 34;(4 Supp 1 2);ps30-34
10. Rattledge C, Dover L G. Iron metabolism in pathogenic bacteria. Annual review of microbiology. 2000, 54: 881-941
11. Milman N, Rosenstock S, Andersen L, Jorgensen T, Bonnevie O. Serum ferritin, hemoglobin, and Helicobacter pylori infection: a seroepidemiologic survey comprising 2794 Danish adults. Gastroenterology. Aug 1998 15: 268-274
12. Milman N, Bergholt T, Byg K E, Eriksen L, Graudal N. Iron status and iron balance during pregnancy. A critical reappraisal of iron supplementation. Acta obstetricia et gynecologica Scandinavica.Oct 1999 78:749-757
13. Koepke John. Laboratory hematology Vol 1 (1984)
14. Μελέτης Γιάννης. Από το αιματολογικό εύρημα στη διάγνωση, 6^η έκδοση
15. Spivak Jerry L. Iron and the anemia of chronic disease. Oncology. Sep 2002. 16;(9 Suppl 10): 25-33
16. Cavill I. Iron status as measured by serum ferritin: the marker and its limitations. Am J of kidney diseases. Oct 1999, 34;(4 Supp 1 2);
17. Cook JD. The measurement of serum transferrin receptor. Am J Med Sci 1999; 318(4): 269-76.
18. Joosten E, Van Loon R, Billen J, Blanckaert N, Fabri R, Pelemans W. Serum transferrin receptor in the evaluation of the iron status in elderly hospitalized patients with anemia. Am J Hematol 2002, 69:1-6
19. Mazza P. Iron overload in Thalassemia: comparative analysis of magnetic resonance imaging, serum ferritin and iron content of the liver. Heamatologica, 1995, 80: 398-404

Υπεύθυνος αλληλογραφίας: Αλεμαγέχου Τάντεγκ-Μιχαήλ, Κέντρο Αιμοδοσίας, Ιπποκράτειο ΓΝ Θεσ/νίκης, Τηλ. 2310 892042, Fax 2310 843000.

Corresponding author: Alemayehu Taddeg-Michael, BTC, Hippokratia General Hospital, Thessaloniki, Tel. 2310 892042, Fax 2310 834000.