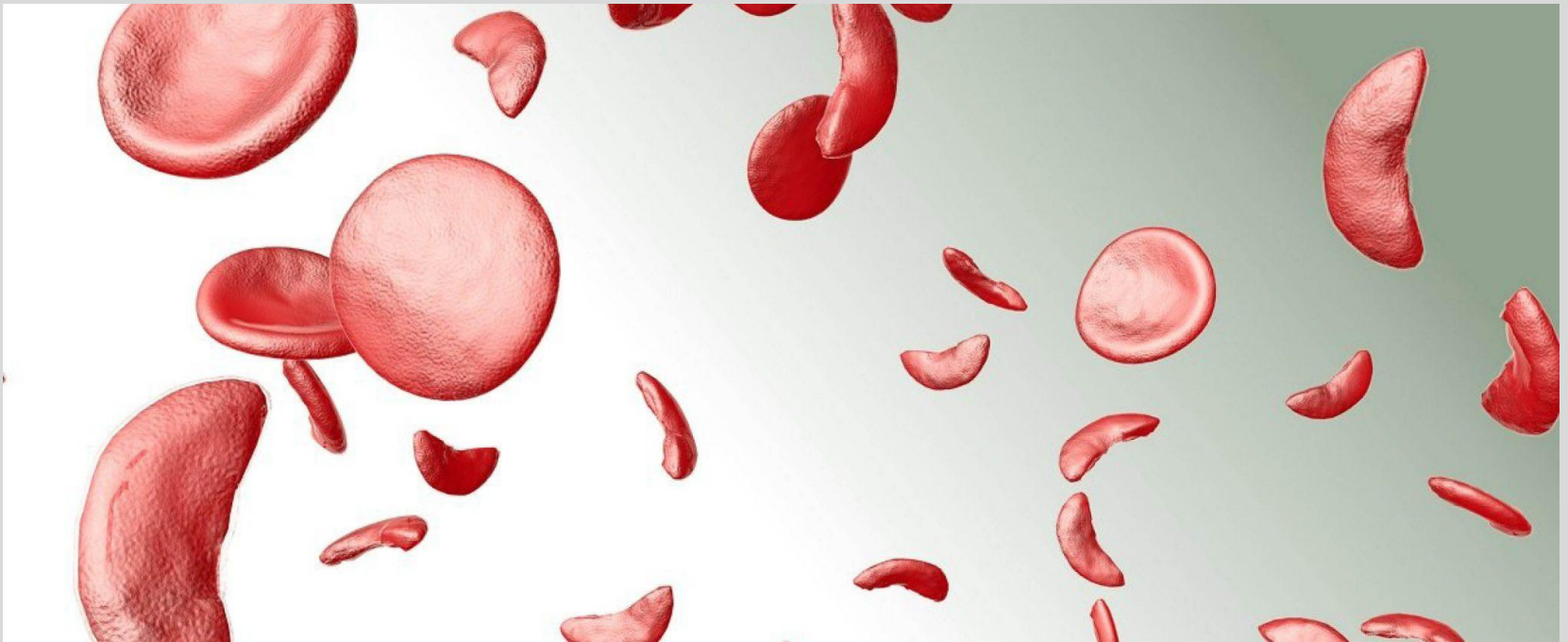


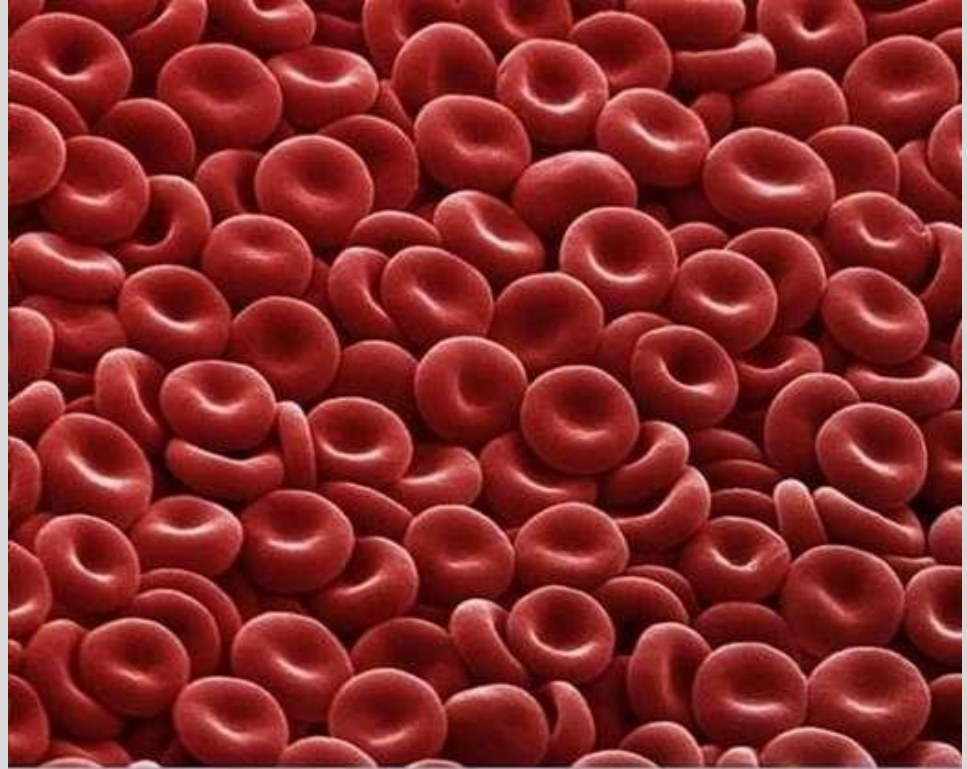
Δρεπανοκυτταρική νόσος



Ανδρέας Ψυλλάκης - Βαγγέλης Σωμαράκης
A8

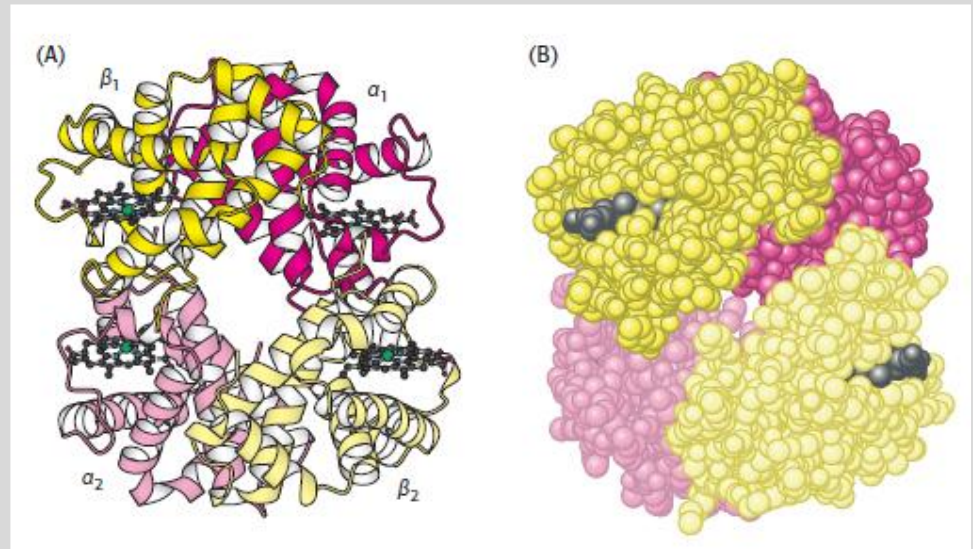
Ο ρόλος των ερυθρών αιμοσφαιρίων

Όπως γνωρίζουμε ο ρόλος των ερυθρών αιμοσφαιρίων είναι η μεταφορά οξυγόνου στους ιστούς και η απομάκρυνση από αυτούς του διοξειδίου του άνθρακα. Τα κύτταρα αυτά παράγονται στο μυελό των οστών, ζουν 120 μέρες και καταστρέφονται στον σπλήνα. Τα ώριμα ερυθρά αιμοσφαίρια έχουν χαρακτηριστικό σχήμα αμφίκοιλου δίσκου και είναι παχύτερα στην περιφέρεια απ' ό,τι στο κέντρο. Το σχήμα τους αυτό οφείλεται στην απουσία πυρήνα. Το κυτταρόπλασμα τους περιέχει κυρίως αιμοσφαιρίνη, η οποία τους δίδει το χαρακτηριστικό κόκκινο χρώμα.



Η αιμοσφαιρίνη είναι μία εξειδικευμένη πρωτεΐνη, υπεύθυνη για τη μεταφορά του οξυγόνου. Η αιμοσφαιρίνη A, που είναι ο κύριος τύπος αιμοσφαιρίνης στους ενήλικες, αποτελείται από δύο ζευγάρια πολυπεπτιδικών αλυσίδων, της αλυσίδας α και της αλυσίδας β ($\alpha_2 \beta_2$), και από 4 ομάδες αίμης, οι οποίες περιέχουν σίδηρο. Κάθε ομάδα αίμης συνδέεται με μία πολυπεπτιδική αλυσίδα. Όταν τα ερυθροκύτταρα φτάσουν στους πνεύμονες με την κυκλοφορία, προσλαμβάνουν οξυγόνο. Η αιμοσφαιρίνη συμμετέχει σ' αυτή τη διαδικασία. Το άτομο σιδήρου που υπάρχει σε κάθε μόριο αίμης δεσμεύει ένα μόριο οξυγόνου. Στην κατάσταση αυτή η αιμοσφαιρίνη ονομάζεται οξυαιμοσφαιρίνη. Το οξυγόνο μεταφέρεται έτσι μέχρι τα τριχοειδή, όπου αποδεσμεύεται από την αιμοσφαιρίνη και διαχέεται προς τα κύτταρα. Αφού απελευθερωθεί το οξυγόνο, δεσμεύεται από την αιμοσφαιρίνη ένα μέρος από το διοξείδιο του άνθρακα που έχει παραχθεί με το μεταβολισμό των κυττάρων. Το υπόλοιπο διαλύεται στο πλάσμα με τη μορφή όξινων ανθρακικών ανιόντων (HCO_3^-). Στη συνέχεια το δεσμευμένο διοξείδιο του άνθρακα και το διαλυμένο στο πλάσμα, μεταφέρονται στους πνεύμονες, όπου αποβάλλονται ως CO_2 .

Η αιμοσφαιρίνη απαρτίζεται από δύο αλυσίδες α και δύο β, λειτουργεί ως ένα ζεύγος διμερών αβ.



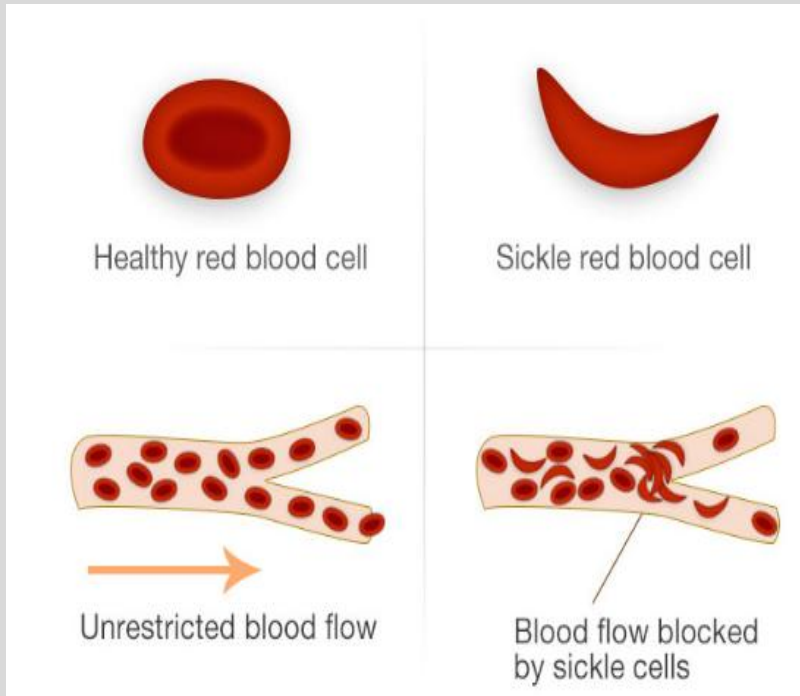
Διάγραμμα κορδέλας

Χωροπληρωτικό μοντέλο

Δρεπανοκυτταρική νόσος (sickle cell anemia ή drepanocytosis)

Δρεπανοκυτταρική νόσος ή δρεπανοκυττάρωση είναι μια ομάδα ασθενειών του αίματος. Ο πιο συνηθισμένος τύπος είναι γνωστός ως δρεπανοκυτταρική αναιμία.

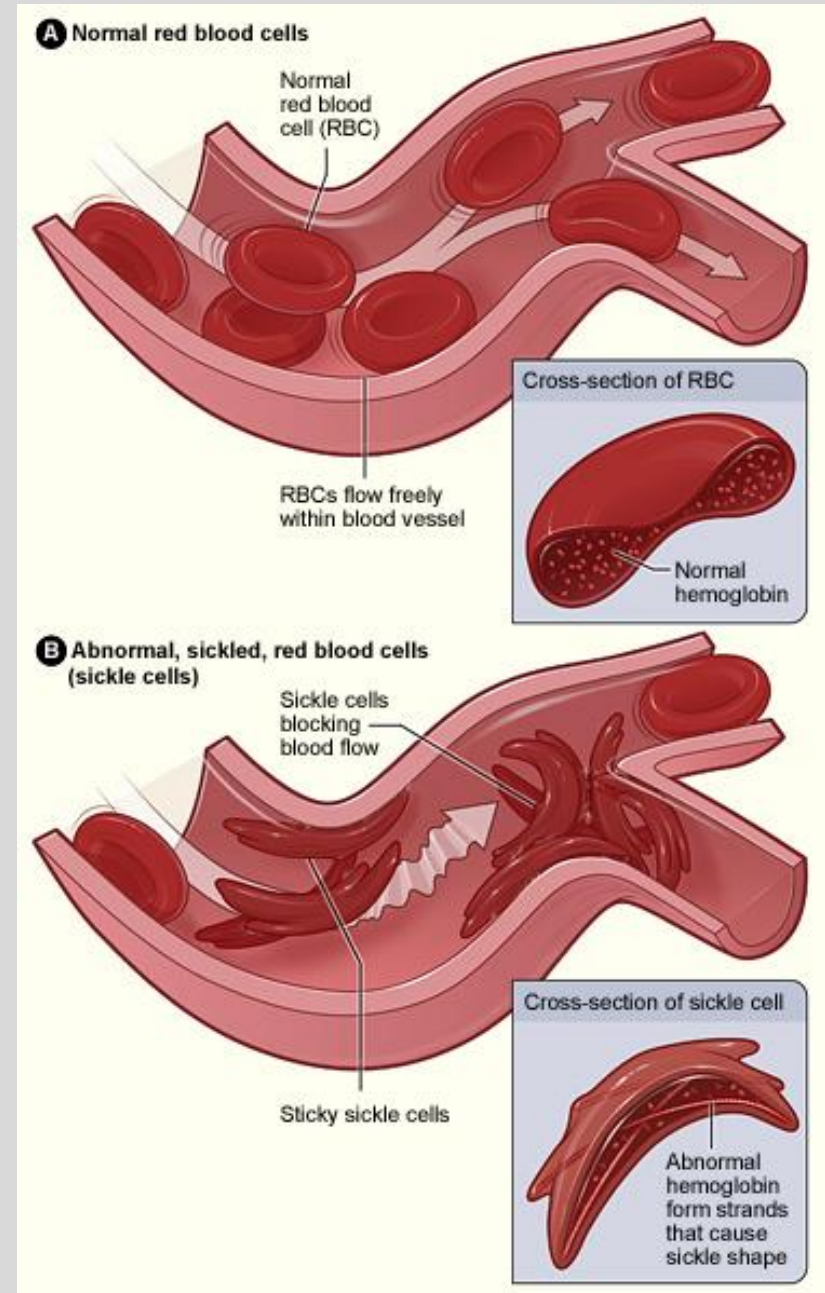
Στους αρρώστους με δρεπανοκυτταρική αναιμία, η αιμοσφαιρίνη δεν είναι φυσιολογική και παίρνει ανώμαλο σχήμα εξαιτίας μιας μετάλλαξης (η μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη ονομάζεται αιμοσφαιρίνη S).

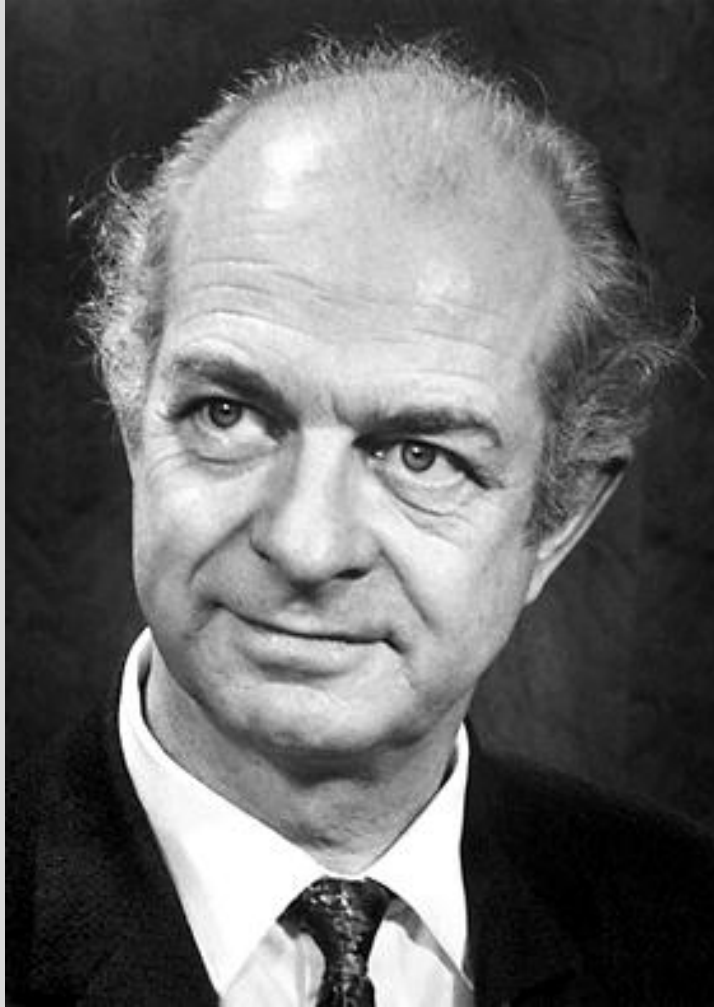


Η μετάλλαξη στην αιμοσφαιρίνη έχει ως αποτέλεσμα τη διαταραχή της μορφολογίας των ερυθρών αιμοσφαιρίων, των κυττάρων δηλαδή που περιέχουν την αιμοσφαιρίνη. Τα ερυθροκύτταρα με την αιμοσφαιρίνη S γίνονται δύσκαμπτα μοιάζουν με δρεπάνι (εξ'ού και το όνομα δρεπανοκυτταρική αναιμία).

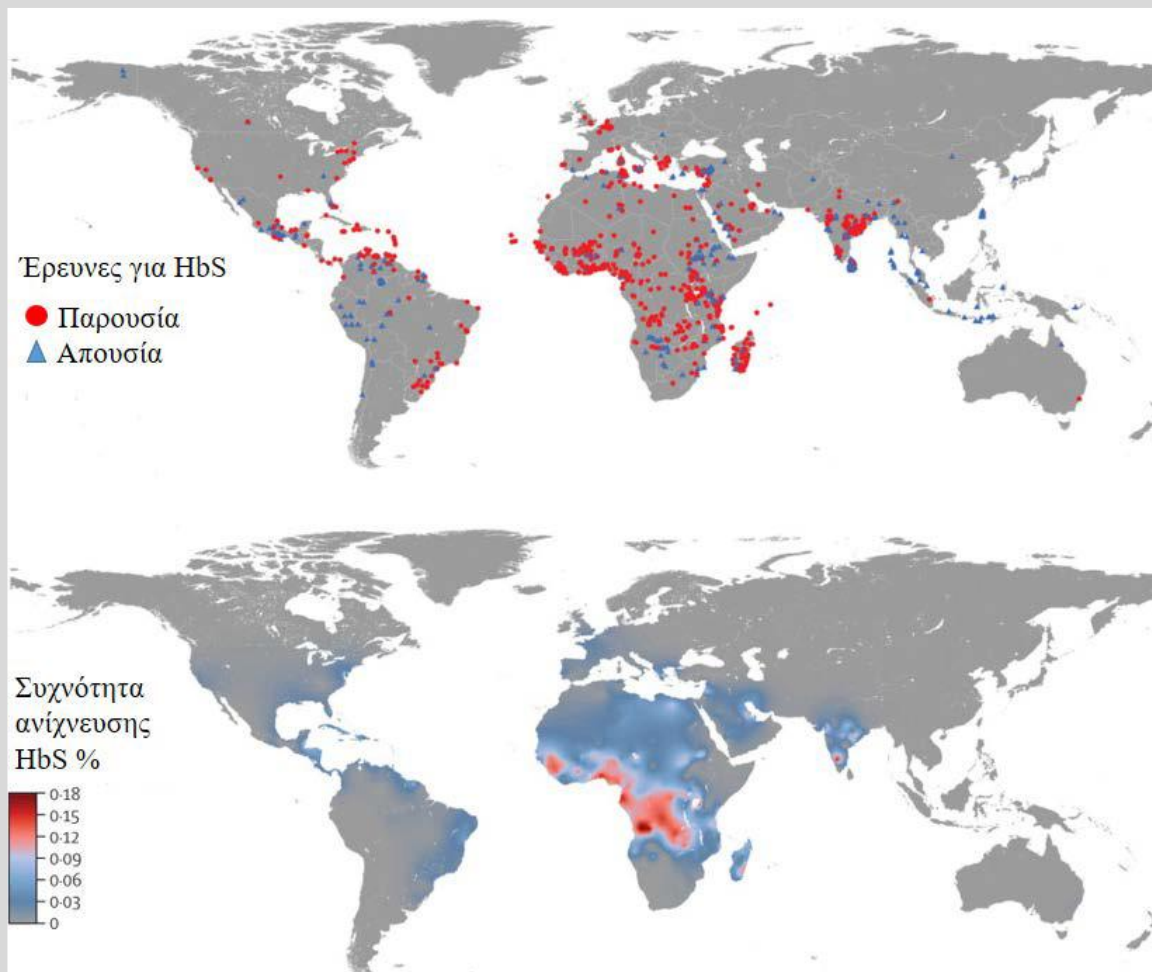
Τα παθολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια με την αιμοσφαιρίνη S ζουν λιγότερο χρόνο σε σύγκριση με τα φυσιολογικά και λόγω του σχήματος που αποκτούν δυσκολεύονται να περάσουν μέσα από μικρά αγγεία. Συγκολλούνται μεταξύ τους και φράζουν μικρά αγγεία. Έτσι δεν μεταφέρεται αρκετό οξυγόνο στους ιστούς και ορισμένες περιοχές κινδυνεύουν να νεκρωθούν. Πολλές φορές παγιδεύονται στα μικρά αγγεία και προκαλείται έντονος πόνος.

Να σημειωθεί ότι υπάρχουν διάφορες μορφές δρεπανοκυτταρικής αναιμίας (Sickle C, δρεπανοκυτταρική SS κ.α.). Μια παραλλαγή της ασθένειας είναι η μικροδρεπανοκυτταρική αναιμία (συνδυασμός δρεπανοκυτταρικής και β-μεσογειακής αναιμίας), η οποία παρουσιάζει ανάλογες εκδηλώσεις.





Η δρεπανοκυτταρική αναιμία είναι η πρώτη γενετική ασθένεια που βρέθηκε ότι είναι αποτέλεσμα συγκεκριμένης γονιδιακής μετάλλαξης. Το 1949, ο **Linus Pauling** και οι συνεργάτες του ανακάλυψαν ότι η αιμοσφαιρίνη των ενηλίκων, HbA, διέφερε στα φυσιολογικά άτομα σε σχέση με εκείνα που έπασχαν από δρεπανοκυτταρική αναιμία. Σήμερα γνωρίζουμε ότι η μετάλλαξη εντοπίζεται στο έκτο αμινοξύ της β-πολυπεπτιδικής αλυσίδας, όπου το γλουταμινικό οξύ αντικαθίσταται από βαλίνη. Η μεταλλαγμένη αιμοσφαιρίνη συμβολίζεται ως HbS.



Παρουσία/Απουσία του φαινοτύπου HbS σε νεογνά και συχνότητα ανίχνευσης στον γενικό πληθυσμό, προσαρμοσμένο από (Piel et al., 2013).

Πιστεύεται ότι η δρεπανοκυτταρική ανωμαλία της αιμοσφαιρίνης προήλθε αρχικά από την Αφρική, όπου συναντάται πιο συχνά, ενώ η Ινδία θεωρείται επίσης τόπος προέλευσης. Το γονίδιο HbS επικρατεί επίσης στον αυτόχθονα πληθυσμό του Αραβικού κόσμου και σε ορισμένες μεσογειακές χώρες (σε μέρη της Ελλάδας, στην Τουρκία και τη νότια Ιταλία).

Στο παρελθόν, αφρικανικοί πληθυσμοί μετακινήθηκαν στη Βόρεια και Νότια Αμερική εξαιτίας του δουλεμπορίου, έτσι το γονίδιο συναντάται επίσης στις ΗΠΑ, τη Βραζιλία και τα νησιά της Καραϊβικής. Πιο πρόσφατα, η μετανάστευση έχει μεταφέρει το γονίδιο σε όλο σχεδόν τον κόσμο και κυρίως στη Δυτική και Βόρεια Ευρώπη.

Σύμφωνα με τα τρέχοντα επιδημιολογικά δεδομένα, περίπου το 7% του παγκόσμιου πληθυσμού είναι φορείς ανώμαλου γονιδίου αιμοσφαιρίνης,

Τα βασικά επιδημιολογικά στοιχεία σχετικά με την δρεπανοκυτταρική αναιμία στην Ελλάδα. Πηγή εικόνων (<https://santorinidave.com/santorini-map>, 2020)



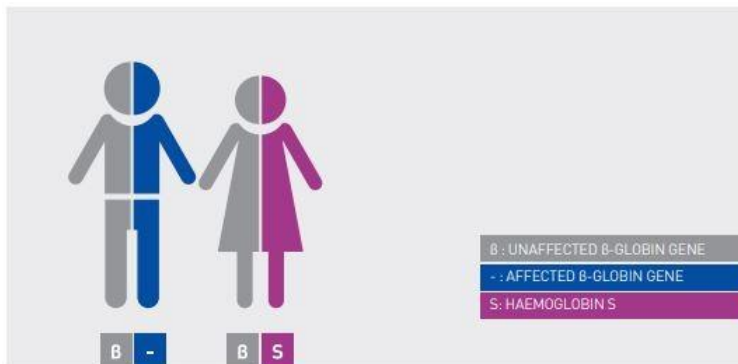
Κληρονομικότητα της νόσου

- Η δρεπανοκυτταρική αναιμία (sickle cell anemia ή drepanocytosis) είναι μια κληρονομική ασθένεια που μεταβιβάζεται από τους γονείς στα παιδιά.
- Όταν και οι δυο γονείς είναι φορείς της αρρώστιας (φέρουν το γονίδιο της ασθένειας), τότε υπάρχει πιθανότητα 25% να γεννηθεί παιδί με δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- Εάν κάποιος κληρονομήσει το γονίδιο μόνο από τον ένα γονιό τότε έχει το στίγμα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας. Τα άτομα αυτά ονομάζονται φορείς ή ετεροζυγώτες, δεν παρουσιάζουν κανένα σύμπτωμα ή εκδήλωση της νόσου αλλά μπορούν να κληρονομήσουν το παθολογικό γονίδιο στο παιδί τους.
- Πριν λοιπόν τεκνοποιήσουν οι γονείς πρέπει να υποβάλλονται σε ειδικό αιματολογικό έλεγχο ώστε να διαπιστωθεί αν είναι φορείς του παθολογικού γονιδίου. Σε περίπτωση που και οι δυο είναι φορείς, πρέπει να απευθυνθούν σε κατάλληλο ιατρικό κέντρο προκειμένου να αντιμετωπιστεί το ενδεχόμενο γέννησης παιδιού με τη νόσο.

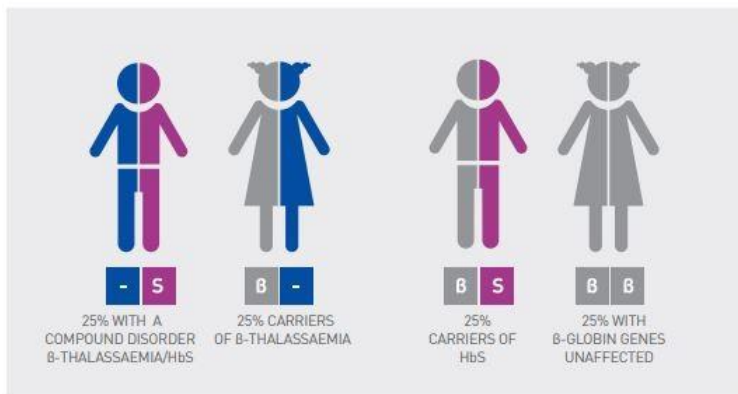
Κληρονομικότητα της νόσου

Η δρεπανοκυτταρική νόσος προκαλείται όταν ένα άτομο κληρονομήσει το δρεπανοκυτταρικό γονίδιο και από τους δύο γονείς του (HbS/HbS) →

ONE PARENT IS A CARRIER OF HbS AND THE OTHER OF β-THALASSAEMIA



FOR EVERY PREGNANCY THE CHANCES ARE FOR THE CHILDREN TO BE:



BOTH PARENTS ARE CARRIERS OF HAEMOGLOBIN S (HbS)



FOR EVERY PREGNANCY THE CHANCES ARE FOR THE CHILDREN TO BE:



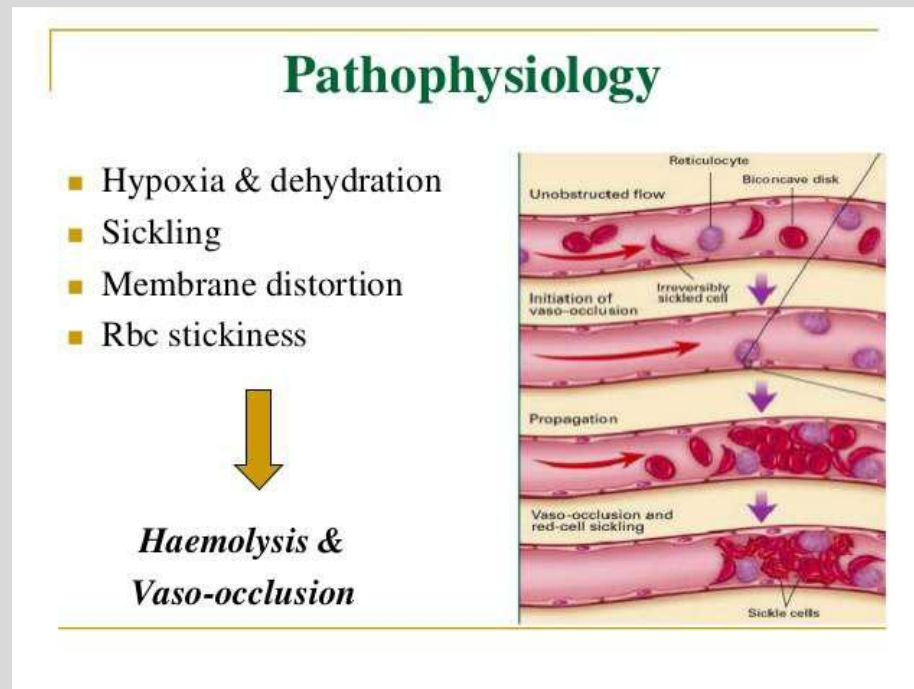
← ή αν συγκληρονομήσει κάποιος από τα γονίδια HbC ή HbD ή OArab (άλλες παραλλαγές) μαζί με το γονίδιο της β-θαλασσαιμίας

Συμπτώματα και διάγνωση

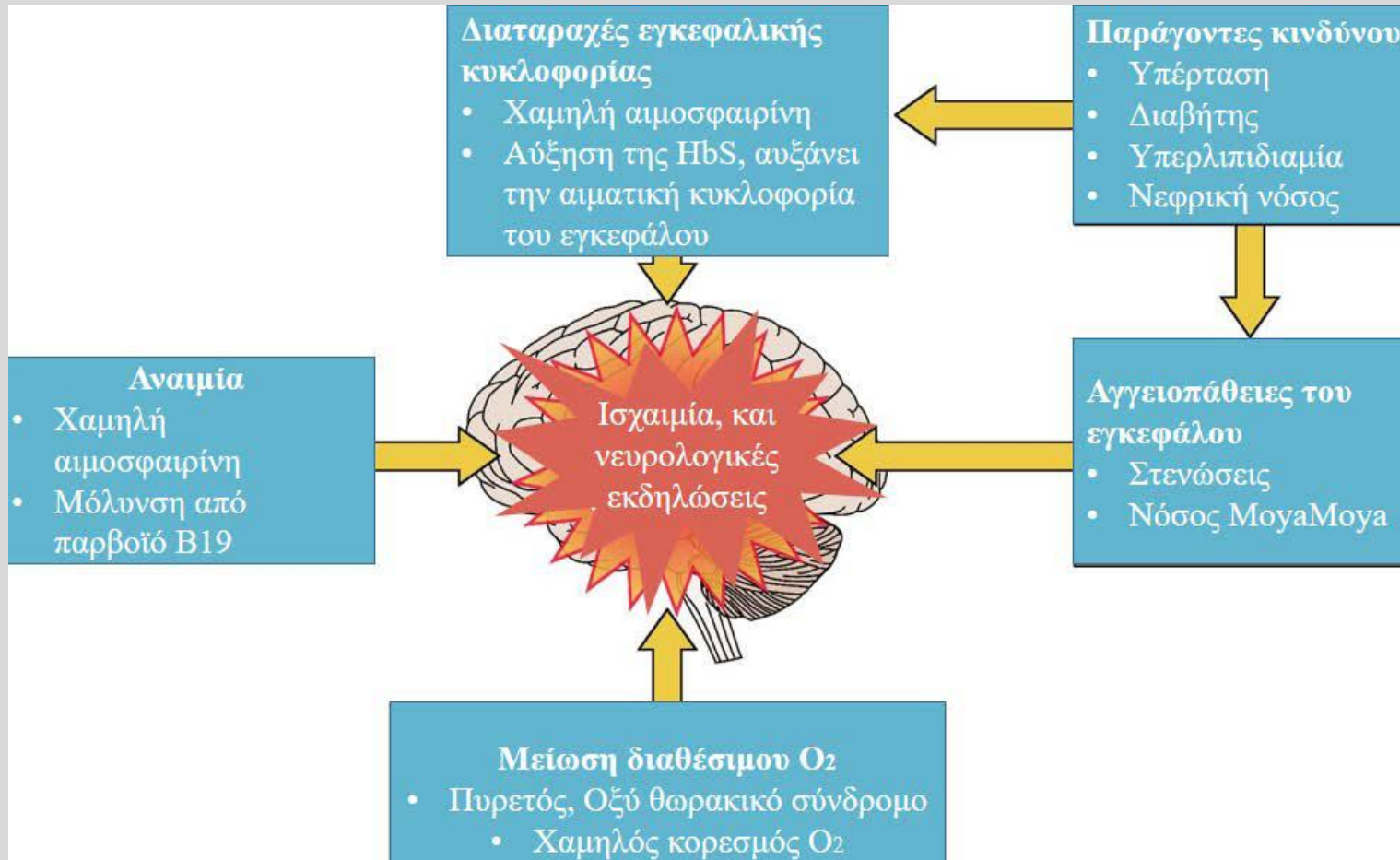
Οι πάσχοντες από δρεπανοκυτταρική αναιμία έχουν τα κλασικά συμπτώματα της αναιμίας: ζαλάδα, εύκολη κόπωση, δύσπνοια, ταχυκαρδία, μικρότερη αντοχή και λιποθυμική τάση η οποία μπορεί να φτάσει έως την λιποθυμία. Επιπλέον, όσοι πάσχουν από δρεπανοκυτταρική αναιμία μπορούν κάτω από ορισμένες προϋποθέσεις να παρουσιάσουν ένα από τα πιο κάτω συμπτώματα:

- **Απλαστική κρίση.** Ο μυελός των οστών σταματά να παράγει ερυθρά αιμοσφαίρια με αποτέλεσμα ο άρρωστος να παρουσιάζει έντονη αναιμία, κάτι που συμβαίνει μετά από λοίμωξη από τον παρβοϊό B19.
- **Έντονο πόνο στο στήθος (θωρακικό σύνδρομο).** Ο πόνος είναι αποτέλεσμα εγκλωβισμού των ερυθρών αιμοσφαιρίων στους πνεύμονες.
- **Φούσκωμα στα χέρια και πόδια.** Εμφανίζεται συχνότερα στα βρέφη και ονομάζεται δακτυλίτιδα.
- Πόνο σε οποιοδήποτε σημείο του σώματος, αλλά συνήθως στην κοιλιά και στην πλάτη (ο πόνος είναι αποτέλεσμα αφυδάτωσης ή κρυολογήματος).
- **Κρίσεις εγκλωβισμού.** Τα ερυθρά αιμοσφαίρια μπορεί να παγιδευτούν σε κάποιο όργανο (σπλήνα ή συκώτι) με αποτέλεσμα την έντονη αναιμία που μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο.

- **Εγκεφαλικό επεισόδιο.** Στα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία μπορεί να κλείσει κάποιο αγγείο στον εγκέφαλο και να προκληθεί εγκεφαλικό επεισόδιο. Η ημιπληγία είναι η συχνότερη κλινική εκδήλωση ενώ υπάρχει κίνδυνος υποτροπής του επεισοδίου τα επόμενα 3 χρόνια.
- **Λοιμώξεις.** Τα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία μπορεί να προσβληθούν εύκολα από συγκεκριμένα μικρόβια, για αυτό κάθε φορά που έχουν πυρετό πρέπει να εξετάζονται αμέσως από γιατρό.
- **Ηπατίτιδα Β και ηπατίτιδα C** λόγω των μεταγγίσεων.
- Άλλες εκδηλώσεις που μπορεί να παρουσιάσουν οι ασθενείς είναι βλάβες στα μάτια και διαταραχές στα νεφρά. Επίσης στα παιδιά με δρεπανοκυτταρική αναιμία επηρεάζεται η ανάπτυξή τους και καθυστερούν να μπουν στην εφηβεία.



Παράγοντες που αυξάνουν τον κίνδυνο ισχαιμικών επεισοδίων σε άτομα με δρεπανοκυτταρική αναιμία



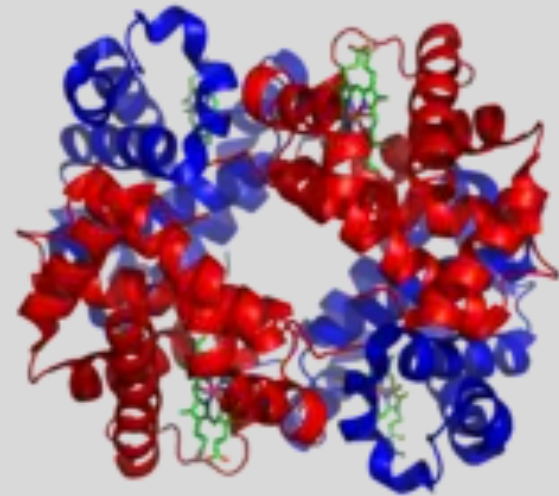
Τα συμπτώματα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας δεν εμφανίζονται τους πρώτους μήνες ζωής λόγω της ύπαρξης της εμβρυικής αιμοσφαιρίνης η οποία περιορίζει τη δρεπάνωση. Συνήθως οι κλινικές εκδηλώσεις συμβαίνουν μετά τους 6 μήνες ζωής και η διάγνωση της ασθένειας γίνεται στα πλαίσια κρίσης εγκλωβισμού, απλαστικής κρίσης, δακτυλίτιδας ή θωρακικού συνδρόμου.

Οι παράγοντες που επιδρούν στην εμφάνιση των συμπτωμάτων είναι περιβαλλοντικοί (αφυδάτωση, κρύο, ζέστη, απότομη αλλαγή θερμοκρασίας, λοιμώξεις, διατροφή, υποξία, κ.ά.), ψυχολογικοί (άγχος, στενοχώρια), κοινωνικοοικονομικοί αλλά και γενετικοί.

Οι άνθρωποι που υποφέρουν με δρεπανοκυτταρική αναιμία συνήθως έχουν μικρότερη διάρκεια ζωής από το κανονικό. Εάν ένα πρόσωπο διαχειρίζεται την κατάστασή τους προσεκτικά, τότε είναι πιθανό ότι μπορεί να ζήσει πέρα από τα 50 χρόνια.

Η διάγνωση

Η διάγνωση της ασθένειας γίνεται με **ειδική εξέταση αίματος** που ονομάζεται **ηλεκτροφόρηση της αιμοσφαιρίνης** και αναδεικνύει την παθολογική αιμοσφαιρίνη (αιμοσφαιρίνη S). Μπορεί επίσης να γίνει πιο εξειδικευμένη εξέταση που ονομάζεται **μοριακή ανάλυση** και ανιχνεύει την ίδια την μετάλλαξη της νόσου. Για την προγεννητική διάγνωση της νόσου μπορεί να γίνει **ανίχνευση της μετάλλαξης σε κύτταρα αμνιοπαρακέντησης ή χοριακών λαχνών**.



Εντοπίζει διαφορετικούς τύπους αιμοσφαιρίνης

Θεραπεία

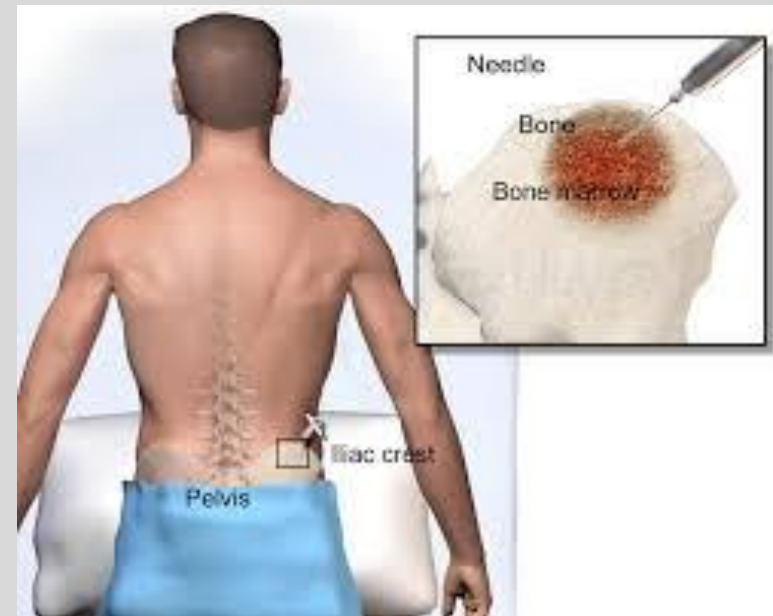
Δυστυχώς δεν υπάρχει θεραπεία για την δρεπανοκυτταρική αναιμία έτσι η αντιμετώπιση είναι δια βίου. Η θεραπεία στοχεύει κυρίως στην αντιμετώπιση των οξέων προβλημάτων και στην αποκατάσταση ή πρόληψη των επιπλοκών και των κρίσεων.

Οι μεταγγίσεις εφαρμόζονται και είναι ιδιαίτερα σημαντικές σε καταστάσεις απλαστικών κρίσεων, στον σπληνικό εγκλωβισμό που είναι συχνότερος στην παιδική ηλικία, σε οξεία φάση, σε επεισόδια του κεντρικού νευρικού συστήματος κ.α. Η μετάγγιση μπορεί να είναι απλή ή αφαιμαξομετάγγιση (αφαιρείται κάποια ποσότητα αίματος και δίνεται άλλη) ανάλογα με την περίπτωση. Η χρόνια θεραπεία με μεταγγίσεις, μπορεί ωστόσο να προκαλέσει υπερφόρτωση του οργανισμού με σίδηρο, όπου η θεραπεία της αποσιδήρωσης σε αυτή την περίπτωση είναι αναγκαία



- Κατά τη διάρκεια των κρίσεων εφαρμόζεται **ενυδάτωση** (ορός), χορηγούνται παυσίπονα για την ανακούφιση του ασθενή, ενώ χορηγείται αντιβίωση σε περίπτωση πιθανής λοίμωξης.
- Προληπτικά, δίνεται **πενικιλίνη**, τουλάχιστον για τα πρώτα πέντε χρόνια, αρχής γενομένης από τους δύο πρώτους μήνες, φυλικό οξύ, ενώ συνιστάται εμβολιασμός για την ηπατίτιδα Β, τον πνευμονιόκοκκο, αιμόφιλο της ινφλουέντσας, το μηνιγγιτιδόκοκκο.
- Η μόνη θεραπεία που μπορεί να εφαρμοστεί είναι η **μεταμόσχευση μυελού**, αλλά αυτή είναι μια πολύ ριψοκίνδυνη επέμβαση και η θεραπεία αυτή δεν εφαρμόζεται συχνά.

Ο Μυελός των Οστών είναι ένας παχύρευστος, σπογγώδης ιστός που μοιάζει με αίμα και βρίσκεται στις κοιλότητες των οστών μας και κυρίως σε οστά όπως τα πλατέα οστά, τα οστά της λεκάνης και το στέρνο.



- Την τελική απάντηση στη θεραπεία της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας αναμένεται να δώσει η **γονιδιακή θεραπεία**. Αμερικανοί ερευνητές έχουν ήδη θεραπεύσει ποντίκια με δρεπανοκυτταρική αναιμία ανοίγοντας τον δρόμο για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της ασθένειας και στον άνθρωπο.



Συγκεκριμένα, η αποσιώπηση ενός και μόνο γονιδίου σε ποντίκια που έπασχαν από δρεπανοκυτταρική αναιμία έκανε τον οργανισμό των ζώων να παραγάγει φυσιολογικά ερυθρά αιμοσφαίρια. Οι ερευνητές στόχευσαν το γονίδιο BCLL11A το οποίο είναι υπεύθυνο για τη μετατροπή της εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης σε ενήλικη και κατάφεραν να βάλουν «φρένο» στη δρεπανοκυτταρική αναιμία. Όταν τα ποντίκια ενηλικιώθηκαν, παρήγαγαν 20 φορές περισσότερη εμβρυϊκή αιμοσφαιρίνη σε σύγκριση με το φυσιολογικό και το αίμα τους δεν περιείχε σχεδόν κανένα ερυθρό αιμοσφαίριο με σχήμα δρέπανου. Ο μακροπρόθεσμος στόχος είναι να αναπτυχθεί ένα φάρμακο το οποίο θα μπλοκάρει αποτελεσματικά τη δράση του BCL11A.

- Έχουν προταθεί και άλλες θεραπείες οι οποίες ενθαρρύνουν την παραγωγή εμβρυϊκής αιμοσφαιρίνης. Μια από αυτές, η υδροξυουρία, χρησιμοποιείται ευρέως σήμερα ωστόσο συνδέεται με πολλές παρενέργειες όπως η μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων.

Τι πρέπει να κάνετε αν το παιδί σας έχει δρεπανοκυτταρική αναιμία

- Να δίνετε παυσίπονα για να αντιμετωπίζεται ο πόνος.
- Να λαμβάνει το παιδί φολικό οξύ από τη διατροφή (ή φυλλικό οξύ από χάπια).
- Να παίρνει το παιδί αρκετά υγρά για να μην αφυδατώνεται.
- Να παίρνει την προληπτική αντιβίωση που πιθανό να του έχει συνταγογραφήσει ο γιατρός του παιδιού.
- Να εισάγεται το παιδί στο νοσοκομείο για να αντιμετωπίζονται οι επιπλοκές, αν αυτές παρουσιαστούν.
- Να κάνει το παιδί όλα τα απαραίτητα εμβόλια και επιπρόσθετα το εμβόλιο εναντίον του πνευμονιοκόκκου και το εμβόλιο της γρίπης.
- Να αποφεύγει το παιδί τις περιοχές με υψηλό υψόμετρο διότι οι μειωμένες συγκεντρώσεις οξυγόνου μπορεί να επιταχύνουν τη δρεπάνωση των ερυθρών αιμοσφαιρίων.
- Μπορεί να τους χορηγηθεί ένα ειδικό φάρμακο που ονομάζεται υδροξουρία και βοηθά στην πρόληψη των επεισοδίων πόνου που εμφανίζονται στους αρρώστους με δρεπανοκυτταρική αναιμία.
- Μπορεί σε κάποιες περιπτώσεις να χρειαστεί να γίνει μετάγγιση αίματος για αντιμετώπιση της αναιμίας ή αφαιμαξομετάγγιση.

Βιβλιογραφία

- 1) ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΑΚΗΣ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ
ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΑΙΜΑΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΑΙΜΟΔΟΣΙΑΣ-ΜΕΤΑΓΓΙΣΗ
Γ.Ν. ΠΑΤΡΩΝ << Ο ΑΓΙΟΣ ΑΝΔΡΕΑΣ>> ΚΥΚΛΟΣ 2016-2017
ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΑ ΣΥΝΔΡΟΜΑ, ΑΝΤΙΓΟΝΗ ΛΕΚΚΑ Δ/τρια Αιματολογικού Εργαστηρίου ΝΙΜΤΣ.
Πάτρα 22/2/2017
- 2) ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΓΙΑ ΤΟΝ ΥΠΟΚΕΙΜΕΝΟ ΠΟΝΟ ΚΑΙ ΤΑ ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΑ ΣΧΗΜΑΤΑ
ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΔΡΕΠΑΝΟΚΥΤΤΑΡΙΚΗ ΑΝΑΙΜΙΑ ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΠΑΙΔΙΚΗ ΗΛΙΚΙΑ
ΔΗΜΟΚΡΙΤΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΡΑΚΗΣ, ΑΛΕΞΑΝΔΡΕΙΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΘΕΣΣΑΛΟΝΙΚΗΣ, ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ, ΒΙΟΙΑΤΡΙΚΕΣ ΚΑΙ ΜΟΡΙΑΚΕΣ
ΕΠΙΣΤΗΜΕΣ ΣΤΗΝ ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΑΣΘΕΝΕΙΩΝ
ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ: ΒΕΝΤΖΙΛΗΣ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΟΣ ΑΠΟΦΟΙΤΟΣ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΩΝ
ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΩΝ, ΑΤΕΙΘ.
- 3) <https://www.diaplasis.eu/>
- 4) <https://thalassaemia.org.cy/el/haemoglobin-disorders/sickle-cell-disease/>
- 5) Βιολογία Α΄ Λυκείου, Βιβλίο Μαθητή