

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Γνώσεις και πεποιθήσεις των ενήλικων ατόμων  
της ελληνικής κοινωνίας απέναντι στην πιο  
θανατηφόρα κληρονομική νόσο της λευκής  
φυλής , κυστική ίνωση και ο ρόλος του  
νοσηλευτή.**

**Αλατζά Ειρήνη Α.Μ. 7389  
Αραβαντινού Αντωνία Α.Μ. 7702**

**Εποπτεύων καθηγήτρια: Βίτσα Αριστέα**

**ΠΑΤΡΑ 2014**

<b>Περιεχόμενα</b>	
<u>ΠΡΟΛΟΓΟΣ</u> .....	3
<u>ΠΕΡΙΛΗΨΗ</u> .....	4
<u>ABSTRACT</u> .....	4
<u>ΕΙΣΑΓΩΓΗ</u> .....	5
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ</u> .....	7
<u>1.1 Ορισμοί</u> .....	7
<u>1.1.1 Ιστορική αναδρομή κυστικής ίνωσης</u> .....	7
<u>1.2 CFTR πρωτεΐνη</u> .....	9
<u>1.3 Κλινική συμπτωματολογία</u> .....	14
<u>1.3.1 Συμπτώματα γαστρικού συστήματος</u> .....	14
<u>1.3.2. Πνευμονοπάθειες</u> .....	15
<u>1.3.3 Ενδοκρινικές διαταραχές</u> .....	16
<u>1.3.4 Αναπαραγωγικό σύστημα</u> .....	17
<u>1.3.5 Ιδρωτοποιοί αδένες</u> .....	17
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ</u> .....	18
<u>2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία</u> .....	18
<u>2.2 Διάγνωση</u> .....	19
<u>2.2.1 Προγεννητικός έλεγχος</u> .....	21
<u>2.3 Επιπλοκές</u> .....	22
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ</u> .....	23
<u>3.1 Πρόγνωση</u> .....	23
<u>3.2 Πρόληψη</u> .....	23
<u>3.3 Αντιμετώπιση κυστικής ίνωσης</u> .....	24
<u>3.4 Θεραπεία</u> .....	24
<u>3.5 Ποιότητα Ζωής των ασθενών</u> .....	25
<u>3.5.1 Διατροφή των ασθενών με κυστική ίνωση</u> .....	26
<u>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο : ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u> .....	26
<u>4.1 Ερευνητική μέθοδος</u> .....	26
<u>4.2 Παρουσίαση της έρευνας</u> .....	26
<u>ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ</u> .....	33
<u>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ</u> .....	34
<u>ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ</u> .....	40

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η κυστική ίνωση αποτελεί παράδειγμα αυτοσωμικής υπολειπόμενης διαταραχής, η οποία οφείλεται στην μετάλλαξη της πρωτεΐνης CFTR που είναι υπεύθυνη για την ρύθμιση του καναλιού του χλωρίου στα επιθηλιακά κύτταρα των κυτταρικών μεμβρανών. Σήμερα είναι γνωστές περισσότερες από 1700 μεταλλάξεις και η συχνότητα εμφάνισής τους είναι 1/2.000-3.000 στον ευρωπαϊκό χώρο. Η μετάλλαξη CFTR επηρεάζει την έκκριση και απορρόφηση του επιθηλίου σε διάφορα όργανα. Οι συνέπειες είναι διαφορετικές, ανάλογα με το όργανο που εντοπίζεται η πρωτεΐνη, ωστόσο επικρατεί μια γενική τάση ενοχοποίησης για απόφραξη των εκκριτικών αδένων. Τα κύρια όργανα που επηρεάζονται είναι αυτά της αναπνευστικής οδού, του παγκρέατος, του γαστρεντερικού σωλήνα και των ιδρωτοποιών αδένων. Η ασθένεια διαγιγνώσκεται συχνότερα κατά τη διάρκεια των πρώτων μηνών της ζωής του ασθενούς, με την παρουσία αλμυρής γεύσης στον ιδρώτα καθώς και τον προβληματικό σχηματισμό κοπράνων. Πιθανά διαγνωστικά εργαλεία αποτελούν η δοκιμασία ιδρώτα και το τεστ του γενετικού υλικού DNA. Τα αναπνευστικά συμπτώματα είναι εκείνα που προκαλούν την υψηλότερη θνησιμότητα, τις χρόνιες λοιμώξεις και την υπερβολική φλεγμονώδη αντίδραση. Η διαταραγμένη περιεκτικότητα σε νερό και η ανώμαλη σύνθεση ηλεκτρολυτών οδηγεί σε αναπνευστικές εκκρίσεις παχύτερες σε σχέση με εκείνες των υγιών ατόμων.

Σημαντικό εμπόδιο στην αντιμετώπιση περιστατικών κυστικής ίνωσης αποτελεί ο σχηματισμός βλενώδους, αρχικά από τον *S. aureus* και στην συνέχεια από την *P. aeruginosa*, που συναντά δυσκολίες σε επίπεδο θεραπείας με τη χρήση αντιβιοτικών. Τα κυριότερα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τα συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος είναι τα αντιβιοτικά, τα βρογχοδιασταλτικά, τα βλεννολυτικά και οι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες. Το 90% των ασθενών με κυστική ίνωση παρουσιάζουν ανεπάρκεια στην λειτουργία του παγκρέατος, που αντιμετωπίζεται έγκαιρα με την χρήση παγκρεατικών ενζύμων. Μια καλή διατροφική ισορροπία αποτελεί αναγκαία βάση για οποιαδήποτε περαιτέρω θεραπεία. Το προσδόκιμο της ζωής για τους ασθενείς με κυστική ίνωση έχει βελτιωθεί σημαντικά κατά την διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, παράλληλα με την αύξηση της επιστημονικής γνώσης.

Οι ερευνητές έχουν πλέον μια πιο σαφή εικόνα για το μοριακό/βιολογικό υπόβαθρο που διέπει την κυστική ίνωση, γεγονός ικανό να οδηγήσει σε νέες θεραπευτικές προσεγγίσεις.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελείται από 4 κεφάλαια, τα τρία πρώτα κεφάλαια πλαισιώνουν το θεωρητικό μέρος της εργασίας και το τελευταίο κεφάλαιο αφορά την έρευνα μας. Το πρώτο κεφάλαιο παρουσιάζει τη κυστική ίνωση μέσα από την ιστορική της αναδρομή, την κλινική συμπτωματολογία που παρουσιάζει, τη συμπτωματολογία του γαστρικού συστήματος, τις πνευμονοπάθειες, τις ενδοκρινικές διαταραχές, το αναπαραγωγικό σύστημα και τους ιδρωτοποιούς αδένες.

Το δεύτερο κεφάλαιο αναλύει τα στοιχεία της κυστικής ίνωσης μέσα από τα επιδημιολογικά στοιχεία, τη διάγνωση, τον προγεννητικό έλεγχο και τις επιπλοκές που πιθανόν παρουσιαστούν. Στο τρίτο κεφάλαιο αναφερόμαστε στην αντιμετώπιση και τη θεραπεία της νόσου μέσα από την πρόγνωση και την πρόληψη.

Στο τελευταίο κεφάλαιο παρουσιάζεται η έρευνα που πραγματοποιήθηκε με σκοπό να διευρυνθούν οι γνώσεις και οι απόψεις σχετικά την κυστική ίνωση, και εν συνεχεία παρατίθενται τα συμπεράσματα που προέκυψαν.

## ABSTRACT

This thesis consists of four chapters, the first three chapters frame the theoretical part of the work and the last kafalaio regard our research. The first chapter outlines the cystic fibrosis through historical retrospection, clinical symptomatology presents symptomatology of gastric system, the lung, endocrine disorders, reproductive system and sweat glands. The second chapter analyzes the evidence of cystic fibrosis through epidemiological data, diagnosis, prenatal screening and complications that may arise. In the third chapter we describe the management and treatment of disease through the prediction and prevention.

The final chapter presents the survey conducted in order to broaden their knowledge and opinions about cystic fibrosis, and then presents the conclusions.

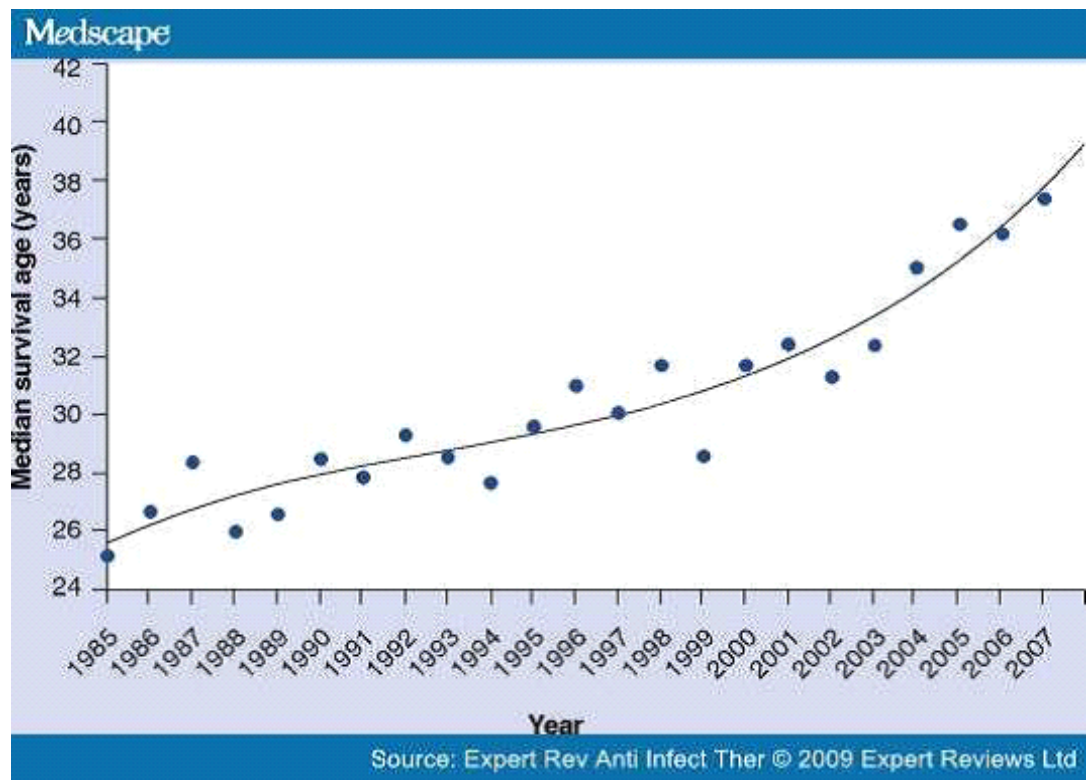
## ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κυστική ίνωση αποτελεί μια από τις πιο κοινές ανθρώπινες γενετικές διαταραχές που οφείλεται σε αυτοσωμικό υπολοιπόμενο γονίδιο. Παρόλο που η κυστική ίνωση παραμένει μία από τις πιο κοινές θανατηφόρες γενετικές ανωμαλίες ιδίως μεταξύ του λευκού πληθυσμού, παρατηρούνται και κρούσματα μεταξύ άλλων φυλών. Περίπου το 4% με 5% των λευκών ατόμων είναι ετεροζυγώτες και τα κρούσματα της κυστικής ίνωσης μεταξύ τους είναι 1:3000 γεννήσεις. Το προσδόκιμο ζωής έχει βελτιωθεί σημαντικά εξαιτίας της επιστημονικής προόδου και της ανάπτυξης αποτελεσματικών διαγνωστικών και θεραπευτικών μεθόδων. Σύμφωνα με το Αμερικάνικο Ίδρυμα Ερευνών για την κυστική ίνωση αυτό έχει αυξηθεί πλέον από τα 31 στα 37 έτη την τελευταία δεκαετία, επίσης σύμφωνα με ένα Βρετανικό μοντέλο ένα παιδί που θα γεννηθεί σήμερα με κυστική ίνωση έχει προσδόκιμο ζωής τα 50 ή και περισσότερα έτη. Πολλοί είναι οι παράγοντες που έχουν οδηγήσει σε αυτό το επίτευγμα συμπεριλαμβανομένου κυρίως της έγκαιρης και επιθετικής θεραπείας κατά των αναπνευστικών μολύνσεων.

Στην κυστική ίνωση έχουμε δυσλειτουργία του μεταβολισμού των πρωτεϊνών. Πολλά από τα εσωτερικά όργανα έχουν προσβληθεί, συμπεριλαμβάνοντας το αναπνευστικό και πεπτικό σύστημα. Οι ασθενείς έχουν αυξημένη ποσότητα βλέννας στις αναπνευστικές οδούς, γεγονός που οδηγεί σε δυσχέρεια της αναπνοής και σταδιακή απόφραξη των αεραγωγών. Συχνά απειλούνται από δευτερογενείς επιπλοκές και προσβολές από μολυσματικές ασθένειες. Επίσης έχουν προβλήματα στην θρέψη, γιατί η τροφή δεν μπορεί να διασπαστεί και τα περισσότερα λίπη και οι πρωτεΐνες δεν απορροφούνται από το λεπτό έντερο. Η διατήρηση της σωστής σωματικής υγείας παίζει σημαντικό ρόλο στην ικανότητα των ασθενών να αντιμετωπίσουν τις μολύνσεις.

Η ασθένεια εμφανίζεται νωρίς στην παιδική ηλικία και συνήθως οδηγεί σε έναν πρόωρο θάνατο. Η έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση μπορεί να είναι το κλειδί που θα αποτρέψει τις περαιτέρω σοβαρότερες επιπλοκές, και αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την διάγνωση πριν την εμφάνιση ακόμα της συμπτωματολογίας.

Η θεραπεία, που είναι δυνατή ως έναν βαθμό, περιλαμβάνει ειδική διαίτα, συνεχή παροχή αντιβιοτικών και των ειδικών φαρμάκων για την καλή λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος. Οι ερευνητές σήμερα διαθέτουν πλέον μια πιο πλήρη εικόνα για την παθοφυσιολογία της κυστικής ίνωσης, η οποία μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη βελτιωμένων και περισσότερο στοχευμένων θεραπειών.



**Εικόνα 1.**

*Μέσος χρόνος επιβίωσης ασθενών με κυστική ίνωση.*

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1ο: ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

### 1.1 Ορισμοί

Η κυστική ίνωση ή αλλιώς ινοκυστική νόσος είναι η πιο συχνή κληρονομική νόσος της λευκής φυλής, προσβάλλει πολλά σημαντικά ζωτικά όργανα και συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η εμφάνιση ιδιαίτερα παχύρρευστων και αφυδατωμένων εκκρίσεων από διάφορα όργανα και αδένες του σώματος, με αποτέλεσμα τη σταδιακή καταστροφή του ιστού πολλών οργάνων του σώματος (ίνωση) και την ανεπάρκεια αυτών. Επομένως είναι μία γενικευμένη διαταραχή που προσβάλλει τους εξωκρινείς αδένες και συγκεκριμένα το πάγκρεας και τους αδένες του τραχειοβρογχικού δένδρου.

Η πνευμονική διαταραχή είναι η πιο σοβαρή και δύσκολη στο να ελεγχθεί. Οι βρογχικές βλεννώδεις εκκρίσεις, ενώ παράγονται φυσιολογικά από τα βλεννώδη και ορώδη κύτταρα του τραχειοβρογχικού βλεννογόνου, δεν εκκρίνονται σε φυσιολογική ποσότητα.

Η μη φυσιολογική (παχιά και κολλώδης) βλέννα προκαλεί απόφραξη των αεραγωγών. Η πνευμονία και οι επανερχόμενες προσβολές βρογχίτιδας είναι συχνές και το άτομο μπορεί να αναπτύξει χρόνια βήχα. Η σκληρή βλέννα μολύνεται, προκαλεί οίδημα και περισσότερη αύξηση των εκκρίσεων. Η δράση των βλεφαρίδων του κροσσώτου επιθηλίου εμποδίζεται και ο μηχανισμός κάθαρσης των πνευμόνων δεν είναι αποτελεσματικός.

Αν η αρρώστια ελέγχεται, οι πνευμονικές αλλαγές θα είναι ανατάξιμες. Αν όμως υπάρχει αδυναμία ελέγχου των διαταραχών, αυτή τελικά θα είναι υπεύθυνη για μη ανατάξιμες αλλαγές μέσα στους πνεύμονες. Επίσης, το 90 % των πασχόντων παρουσιάζει εκ γενετής βαριά παγκρεατική ανεπάρκεια λόγω της μειωμένης ή μηδαμινής παραγωγής των απαιτούμενων, για την πέψη των τροφών, ενζύμων όπως θρυψίνη, λιπάση και αμυλάση με αποτέλεσμα την δυσαπορρόφηση των τροφών, γεγονός που οδηγεί σε κακή θρέψη του ασθενούς και γενικότερα σε κακουχία και ευάλωτο του οργανισμού σε απλές και καθημερινές λοιμώξεις. Άλλα όργανα που πλήττονται επίσης από την πάθηση είναι το ήπαρ (κίρρωση) και η καρδιά (δημιουργία πνευμονικής καρδιάς, καρδιακή ανεπάρκεια), υπάρχει εμφάνιση ρευματοειδούς αρθρίτιδας, οστεοπόρωσης, και οστεοπενίας από πολύ μικρή ηλικία, κάποιες φορές μάλιστα, ο ασθενής παρουσιάζει σακχαρώδη διαβήτη, παρατηρείται στειρότητα στην συντριπτική πλειοψηφία των ανδρών και δυσκολία σύλληψης αλλά και αποθάρρυνση μίας πιθανής εγκυμοσύνης στις γυναίκες λόγω της κακής αναπνευστικής κατάστασής τους. Ακόμα, εμφανίζονται επανειλημμένα βλάβες και σε διάφορα όργανα π.χ. πολύποδες στις ρινικές κοιλότητες, ιγμορίτιδα, ειλεός κ.ά. (Therrell B. L., Lloyd-Puryear M. A., & Mann M. Y., 2005).

#### 1.1.1 Ιστορική αναδρομή κυστικής ίνωσης

Από τις αρχές του 1900 είχαν αρχίσει να δημοσιεύονται άρθρα σε ιατρικά περιοδικά περιγράφοντας περιπτώσεις βρεφών με παγκρεατικές δυσλειτουργίες και αναπνευστικά προβλήματα, αλλά κανένας δεν έκανε λόγο για μια μόνο πάθηση

εξαιτίας της μεγάλης ποικιλομορφίας της παθολογίας της νόσου. Αντιθέτως, οι επιστήμονες θεωρούσαν πως τα συμπτώματα ανήκαν σε διαφορετικές παθήσεις. Η κυστική ίνωση ως ασθένεια περιγράφηκε για πρώτη φορά από το Ελβετό παιδίατρο Guido Faconi το 1928, ενώ το 1938 η Dorothy Andersen του Πανεπιστημίου της Columbia δημοσίευσε την πρώτη αναλυτική περιγραφή των συμπτωμάτων της κυστικής ίνωσης. Ακολούθησε πληθώρα ερευνών και αναλύσεων, οι οποίες κατέληξαν στα τέλη της δεκαετίας του 1940 στη διαπίστωση ότι πρόκειται για μία κληρονομική ασθένεια που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου CFTR. Η επισταμένη και ενδελεχής μελέτη της πάθησης οδήγησε το 1952 τον Paul di Sant-Agnese και τους συνεργάτες του στη δημιουργία του διαγνωστικού τεστ ιδρώτα, για την κυστική ίνωση, το οποίο βασίζεται στην διαταραχή των ηλεκτρολυτών στον πάσχοντα οργανισμό. Παρακάτω φαίνεται αναλυτικά η ιστορική αναδρομή της Κυστικής Ίνωσης (Davis, 2006):

**1705** – Αναφέρεται σε ένα βιβλίο λαογραφικού περιεχομένου ότι ένα παιδί με αλμυρή γεύση είναι μαγεμένο.

**1857** - Σε ένα άλλο βιβλίο Παιδικών Τραγουδιών και Παιχνιδιών από την Ελβετία περιγράφεται το μεσαιωνικό γνωμικό: "Αλίμονο στο παιδί που το φιλί στο μέτωπό του έχει γεύση αλμυρή, γιατί είναι μαγεμένο και σύντομα θα πεθάνει".

**1938** - Η Δρ Dorothy Andersen περιγράφει για πρώτη φορά την Κυστική Ίνωση, ονομάζοντάς την κυστική ίνωση του παγκρέατος.

**1946** - Οι di Sant' Agnese και Andersen αναφέρουν για πρώτη φορά τη χρήση αντιβιοτικών κατά πνευμονικών λοιμώξεων σε ασθενείς με Κυστική Ίνωση.

**1953** - Ο di Sant' Agnese και οι συνεργάτες του περιγράφουν την ανωμαλία του ιδρώτα στην Κυστική Ίνωση.

**1955** - Εξετάζεται η χρήση παγκρεατικών ενζύμων.

**1959** - Οι Gibson και Cook περιγράφουν μια ακριβή και ασφαλή μέθοδο για το τεστ ιδρώτα.

**1964** - Ο Doershuk, ο Maththews και οι συνεργάτες του περιγράφουν ένα σύγχρονο ολοκληρωμένο πρόγραμμα θεραπείας.

**1978** - Χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά παγκρεατικά ένζυμα με εντερικό περίβλημα.

**1981-1983** - Από τους Knowles, Quinton και τους συνεργάτες τους γίνεται η περιγραφή των ανωμαλιών στη μεταφορά ηλεκτρολυτών

**1989** – Ο Tsui, ο Riordan και ο Collins ανακαλύπτουν το γονίδιο της Κυστικής Ίνωσης.

**1990** – Πραγματοποιείται η διόρθωση του ελαττωματικού κυτταρικού στη μεταφορά χλωρίου σε εργαστηριακή καλλιέργεια, με μεταφορά γονιδίων μέσω αδενοϊού.

**1992** - Πρώτες δοκιμές γονιδιακής μεταφοράς σε ασθενείς με Κυστική Ίνωση.

Όλα τα παραπάνω αναφέρονται και το βιβλίο του D.M. Orenstein "Cystic Fibrosis, A Guide for Patient and Family", (3η έκδοση) που περιγράφει την εξέλιξη της Επιστημονικής γνώσης γύρω από την Κυστική ίνωση στο πέρασμα του χρόνου (Orenstein & Higgins, 2005).

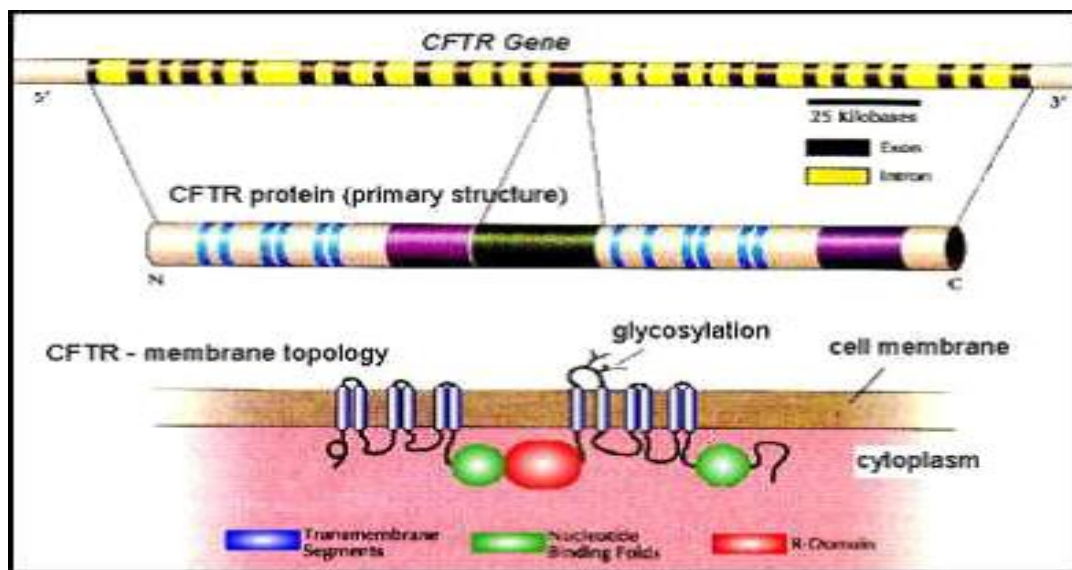


## 1.2 CFTR πρωτεΐνη

Η κυστική ίνωση προκαλείται από μία μετάλλαξη στο γονίδιο και συγκεκριμένα στο χρωμόσωμα 7, του ρυθμιστή της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας, η οποία οφείλεται στην παραγωγή μιας ελαττωματικής πρωτεΐνης με επίσημο σύμβολο CFTR της κυστικής ίνωσης. Έχουν αναγνωρισθεί πάνω από 1.700 μεταλλάξεις (cystic fibrosis consortium: (<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr>)).

Κάτω από φυσιολογικές συνθήκες η CFTR μεταφέρει ιόντα χλωρίου (Cl<sup>-</sup>) διαμέσου των μεμβρανών των κυττάρων σε διάφορα όργανα όπως, στους πνεύμονες, το ήπαρ, το πάγκρεας, το πεπτικό σύστημα, το αναπαραγωγικό σύστημα και το δέρμα. Φέρει δηλαδή την λειτουργία μιας αντλίας ή καναλιού που αντλεί ιόντα χλωρίου έξω από το κύτταρο, παράλληλα ωστόσο ρυθμίζει και την λειτουργικότητα και άλλων βιολογικών αντλιών (Collins, 1992).

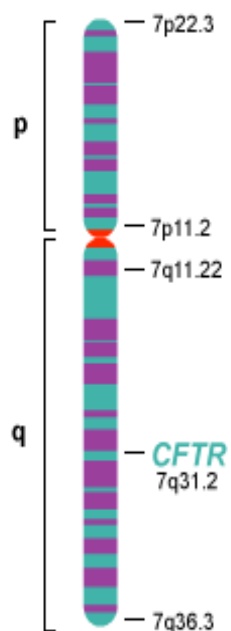
Η CFTR είναι μία γλυκοπρωτεΐνη που αποτελείται από 1480 αμινοξέα και φέρει πέντε πρωτεϊνικές περιοχές (protein domains). Ανήκει στην λεγόμενη τάξη των ABC (ATP-binding cassette transporters) μεταφορέων. Πρωτεΐνες της ομάδας αυτής απαντώνται σε θηλαστικά και βακτήρια. Αυτά τα μόρια μεταφέρουν στοιχεία όπως τα σάκχαρα, τα πεπτίδια, τα ανόργανα φωσφορικά άλατα, το χλώριο και τα μεταλλικά κατιόντα, κατά μήκος όλης της κυτταρικής μεμβράνης (Vankeerberghen et al., 2002).



Εικόνα 2.

Η θέση του γονιδίου αυτού εντοπίζεται στο μακρό σκέλος του 7ου χρωμοσώματος, μεταξύ των θέσεων 22 και 31 (7q22 - 7q31). Το γονίδιο αυτό ρυθμίζει την παραγωγή μιας πρωτεΐνης, που συμμετέχει στη μεταφορά ουσιών διαμέσου της κυτταρικής μεμβράνης και που ονομάστηκε CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator).

## Chromosome 7



**Locus:** 7q22 - 7q31 Το γονίδιο CFTR βρίσκεται στην q31.2 περιοχή του ανθρώπινου χρωμοσώματος 7 ( στον μακρύ - q βραχίονα) (<http://ghr.nlm.nih.gov/>).

**Δομή:** Η κανονική μορφή για αυτό το γονίδιο έχει μήκος περίπου 250.000 ζεύγη βάσεων (bp) και περιέχει 27 εξώνια (<http://ghr.nlm.nih.gov/>).

**mRNA:** Το απαλλαγμένο από εσώνια προϊόν της μεταγραφής mRNA για το γονίδιο CFTR έχει μήκος 6129 bp (<http://ghr.nlm.nih.gov/>)

**Κωδικοποιούσα Αλληλουχία -Coding Sequence (CDS):** Η αλληλουχία που βρίσκεται εντός του mRNA και κωδικοποιεί την ακολουθία αμινοξέων της πρωτεΐνης έχει μήκος 4443 bp (<http://ghr.nlm.nih.gov/>)

**Μέγεθος Πρωτεΐνης:** Η πρωτεΐνη CFTR αποτελείται από 1.480 αμινοξέα και έχει μοριακό βάρος 168.Da (<http://ghr.nlm.nih.gov/>).

Η συχνότητά τους διαφέρει γεωγραφικά και πληθυσμιακά, ωστόσο υπάρχουν κοινές μεταλλάξεις σε όλες τις πληθυσμιακές ομάδες – N1303K, G542X, G551D, W1282X (Kerem et al., 1989). Η πιο συνήθης μετάλλαξη, είναι η ΔF508, η οποία έχει να κάνει με την αφαίρεση τριών νουκλεοτιδίων συνέπεια αυτού να προκαλείται η απώλεια ενός αμινοξέος, αυτού της φαινυλαλανίνης (F), στην θέση 508 της πρωτεΐνης. Η Β.Ευρώπη παρουσιάζει μικρή μοριακή ετερογένεια (Δανία: 87,6% ΔF508) ενώ η Ν.Ευρώπη μεγάλη ετερογένεια (Bobadilla et al., 2002; Nussbaum, 2011).

CFTR Sequence:					
Nucleotide	ATC	ATC	C T T	T	GGT GTT
Amino Acid	Ile	Ile	Phe		Gly Val
	506		508		510
			Deleted in ΔF508		
ΔF508 CFTR Sequence:					
Nucleotide	ATC	ATT	GGT	GTT	
Amino Acid	Ile	Ile	Gly	Val	
	506				

Εικόνα 3.

Η πιο συνήθης μετάλλαξη, η ΔF508, έχει να κάνει με την αφαίρεση τριών νουκλεοτιδίων και προκαλεί την απώλεια ενός αμινοξέος, αυτού της φελλιλανίνης (F1), στην θέση 508 της πρωτεΐνης.

Στην Ελλάδα, το Εθνικό Πρόγραμμα Προληπτικού Ελέγχου νεογνών ξεκίνησε το 1974 και πραγματοποιείται μέχρι σήμερα από το Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού (ΙΥΠ). Ωστόσο από την διαγνωστική λίστα απουσιάζουν σημαντικές διαταραχές, με υψηλή θνησιμότητα. Σε μια νέα ερευνητική πρωτοβουλία του Ηλία Λουκά και τον συνεργατών του έγινε προσπάθεια επέκτασης του αριθμού των διαταραχών καθώς και η χρήση νέων προηγμένων μεθόδων για την ταυτοποίηση συγγενών διαταραχών του μεταβολισμού. Από τον Ιούλιο του 2007 έως τον Δεκέμβρη του 2009, εξετάστηκαν 45.000 αποξηραμένες σταγόνες αίματος, οι οποίες συλλέχτηκαν από νεογνά στην περιοχή της Αθήνας και αναλύθηκαν. Τα δείγματα εξετάστηκαν για άμυνο οξεοπάθειες (amino acidopathies), διαταραχές σχετικές με την οξειδωση των λιπαρών οξέων (FAOD), διαταραχές στον μεταβολισμό των οργανικών οξέων. Ο εντοπισμός των δειγμάτων θετικών για κυστική ίνωση έγινε με την χρήση ανοσοενεργού θρυψινογόνου και η μέτρηση του χρονικά διαχωριζόμενου ανοσοπροσδιορισμού. Συνολικά εντοπίστηκαν τέσσερα θετικά δείγματα και για πρώτη φορά στην Ελλάδα προσδιορίστηκαν τιμές καθορισμού αξιών για τους αντίστοιχους δείκτες της νόσου για τον ελληνικό πληθυσμό (Loukas YL et al, 2011).

Στην Ελλάδα έχουν αναγνωρισθεί 83 μεταλλάξεις (91% των χρωμοσωμάτων κυστικής ίνωσης). Οκτώ μεταλλάξεις καλύπτουν ποσοστό 74% των χρωμοσωμάτων (Kanavakis, 2006).

Σε περίπτωση που συνυπάρχουν δύο μεταλλάξεις, η δεύτερη μετάλλαξη επηρεάζει την έκφραση της βασικής μετάλλαξης και τροποποιεί το φαινότυπο. Έτσι για παράδειγμα η in cis παρουσία των μεταλλάξεων 1) F508del + R553Q και 2) 102T>A + S549R προκαλεί βελτίωση του φαινοτύπου και αντίθετα η παρουσία μεταλλάξεων 1) R347H + D979A και 2) R1070Q + S466X επιβάρυνση του φαινοτύπου. Επίσης έχουν βρεθεί αλληλόμορφα με περισσότερες της μίας μεταλλάξης στο ίδιο χρωμόσωμα (Salvatore et al., 2002)

Οι μεταλλάξεις που ευθύνονται για την παθολογία της κυστικής ίνωσης κατατάσσονται σε 5 ομάδες/τάξεις:

*Ομάδα 1:* Μεταλλάξεις που επηρεάζουν την παραγωγή πρωτεΐνης (Βαρύς κλινικός φαινότυπος, πάντα παγκρεατική ανεπάρκεια).

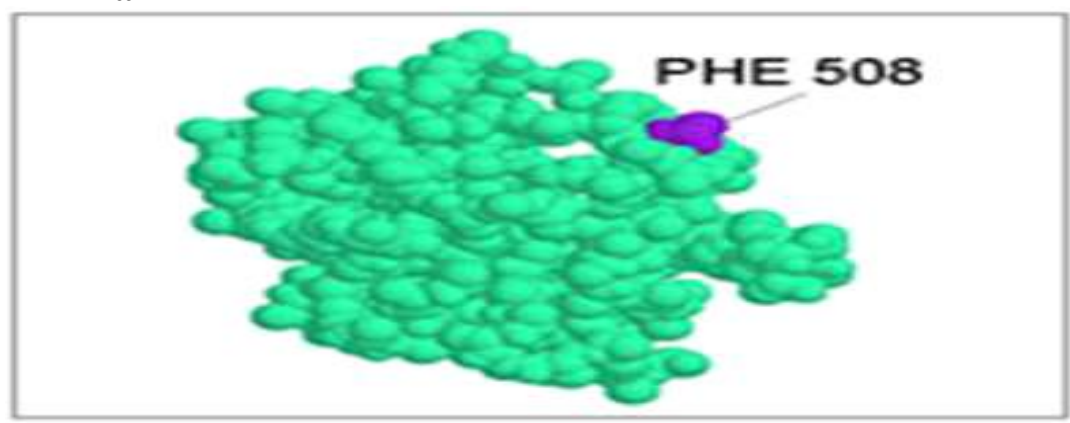
*Ομάδα 2:* Μεταλλάξεις με μη αποτελεσματική επεξεργασία της πρωτεΐνης (Βαρύς κλινικός φαινότυπος, σχεδόν πάντα παγκρεατική ανεπάρκεια)

*Ομάδα 3:* Μη αποτελεσματική ρύθμιση του καναλιού Cl<sup>-</sup>. α) Ήπιες: πρωτεΐνη ενεργός = φυσιολογική παγκρεατική λειτουργία β) Βαριές: ανενεργός πρωτεΐνη = παγκρεατική ανεπάρκεια.

*Ομάδα 4:* Βλάβες στις διαμεμβρανικές περιοχές της πρωτεΐνης. (Κλινικός φαινότυπος παγκρεατικής επάρκεια και ήπιες κλινικές εκδηλώσεις).

*Ομάδα 5:* Σπάνιες μεταλλάξεις που προέρχονται από βλάβες στις διαμεμβρανικές περιοχές της πρωτεΐνης (ήπιος φαινότυπος, παγκρεατική ανεπάρκεια) (Zielenski, 2000).

Η αναγνώριση μεγάλου αριθμού μεταλλάξεων με διαφορετική λειτουργικότητα ερμηνεύει ως ένα βαθμό την μεγάλη ετερογένεια στην κλινική έκφραση της νόσου. Ενδεικτικά, σε μια σειρά 293 ασθενών έγινε συσχέτιση της εμφάνισης παγκρεατικής ανεπάρκειας με το γονότυπο και απεδείχθη ότι, το 99% των ομοζυγών ΔF508 παρουσίαζαν παγκρεατική ανεπάρκεια, ενώ οι ετεροζυγώτες σε ποσοστό 28% και άλλες μεταλλάξεις σε 64 %. Δεν υπάρχει όμως σαφής συσχέτιση ανάμεσα στο γονότυπο και την προσβολή του αναπνευστικού συστήματος. Επίσης, ο γενότυπος συσχετίζεται και με τις ήπιες περιπτώσεις ενηλίκων με βρογχεκτασίες ή με αμφοτερόπλευρη αγενεσία των σπερματικών πόρων. Συχνά, στους ασθενείς αυτούς, το test ιδρώτα δείχνει φυσιολογικές τιμές χλωρίου (Zielenski, 2000).

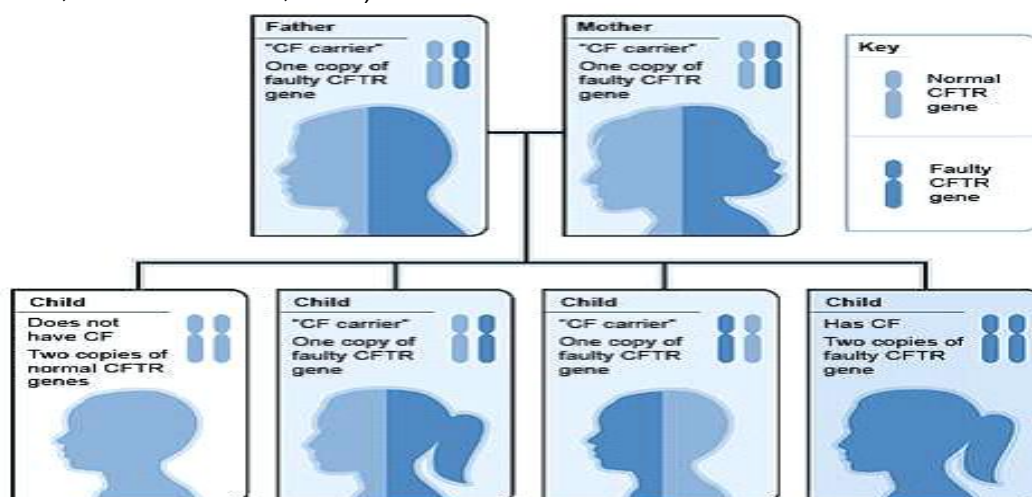


**Εικόνα 4.**

Τρισδιάστατη πρωτεϊνική δομή με έμφαση στην μετάλλαξη ΔF508.

Η κανονική CFTR πρωτεΐνη, όταν συντίθεται, μεταφέρεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο και στις συσκευές Golgi για να υποστεί την κατάλληλη επεξεργασία πριν ενσωματωθεί στην κυτταρική μεμβράνη. Όταν μια πρωτεΐνη CFTR, που φέρει μετάλλαξη, φθάνει στο ενδοπλασματικό δίκτυο, τότε η λανθασμένη πρωτεϊνική της δομή αναγνωρίζεται από τους μηχανισμούς ελέγχου και σηματοδοτείται η διαδικασία αποικοδόμησης της. Ως αποτέλεσμα αυτού δεν φτάνει ποτέ στην κυτταρική μεμβράνη (Bartoszewski et al., 2010; Nussbaum, 2011).

Παρόλο που οι περισσότεροι άνθρωποι έχουν δύο λειτουργικά αλληλόμορφα γονίδια CFTR, μόνο ένα είναι απαραίτητο για να αποφευχθεί η εμφάνιση της νόσου. Η κυστική ίνωση κάνει την εμφάνισή της όταν κανένα από τα αλληλόμορφα δεν είναι λειτουργικά και δεν παράγεται η λειτουργική πρωτεΐνη CFTR. Επομένως η κυστική ίνωση θεωρείται πως μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονομής στους απογόνους με συχνότητα φορέων περίπου 4% (Kerem et al., 1989; Rommens et al., 1989).



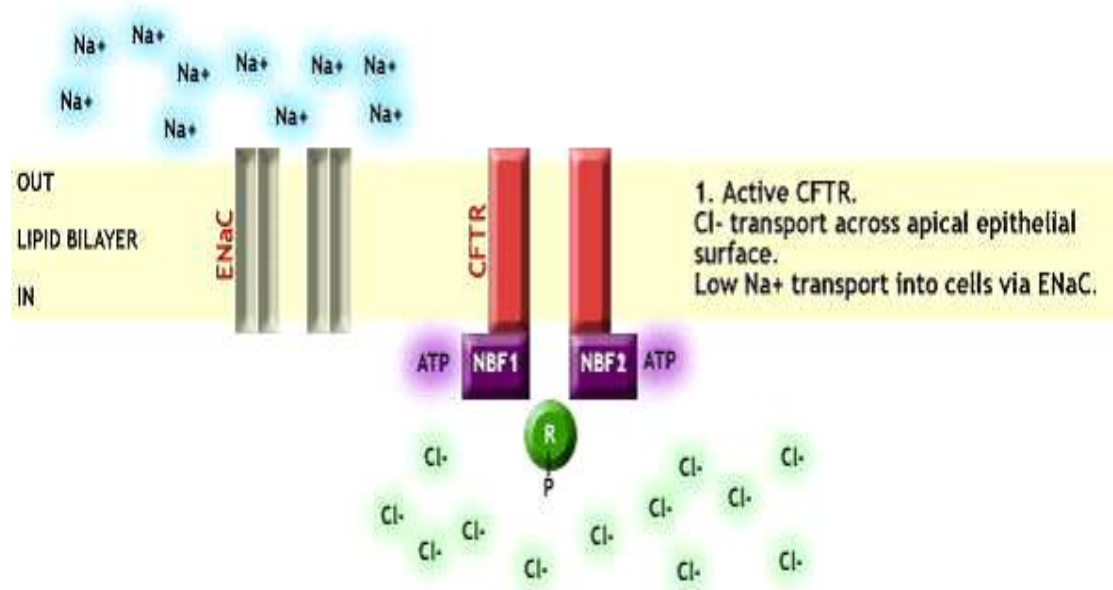
**Εικόνα 5.**

Η εικόνα δείχνει πως κληρονομείται το γονίδιο της κυστικής ίνωσης. Ένα άτομο κληρονομεί δυο αντίγραφα του γονιδίου, ένα από τον κάθε γονέα. Εάν κάθε γονιός έχει ένα φυσιολογικό αντίγραφο και ένα μη φυσιολογικό, το κάθε παιδί έχει 25% πιθανότητες να κληρονομήσει δυο φυσιολογικά γονίδια, δηλαδή 50%

πιθανότητες να κληρονομήσει ένα φυσιολογικό και ένα μη φυσιολογικό αντίγραφο και 25% πιθανότητες να κληρονομήσει δύο μη φυσιολογικά αντίγραφα.

Υπάρχουν δύο διαμεμβρανικοί τομείς, που ο καθένας φέρει έξι άλφα έλικες. Η κάθε έλικα είναι συνδεδεμένη με μια νουκλεοτιδική περιοχή πρόσδεσης (NBD1, 2) στο κυτταρόπλασμα. Η πρώτη (NBD1) περιοχή επικοινωνεί, όντας συνδεδεμένη με την δεύτερη πρωτεϊνική περιοχή, διαμέσου μιας ρυθμιστικής περιοχής R η οποία έχει χαρακτηριστικό γνώρισμα της CFTR και δεν απαντάται σε άλλους ABC (ATPbinding cassette transporters) μεταφορείς. Ενεργοποιείται με την παρουσία cAMP και βρίσκεται επάνω στο τμήμα της μεμβράνης των αναπνευστικών και επιθηλιακών κυττάρων. Το 77% της πρωτεΐνης βρίσκεται στο κυτταρόπλασμα, το 19% στις διαμεμβρανικές περιοχές και το 4% στις εξωκυτταρικές περιοχές του κυττάρου (Rosenberg et al., 2011).

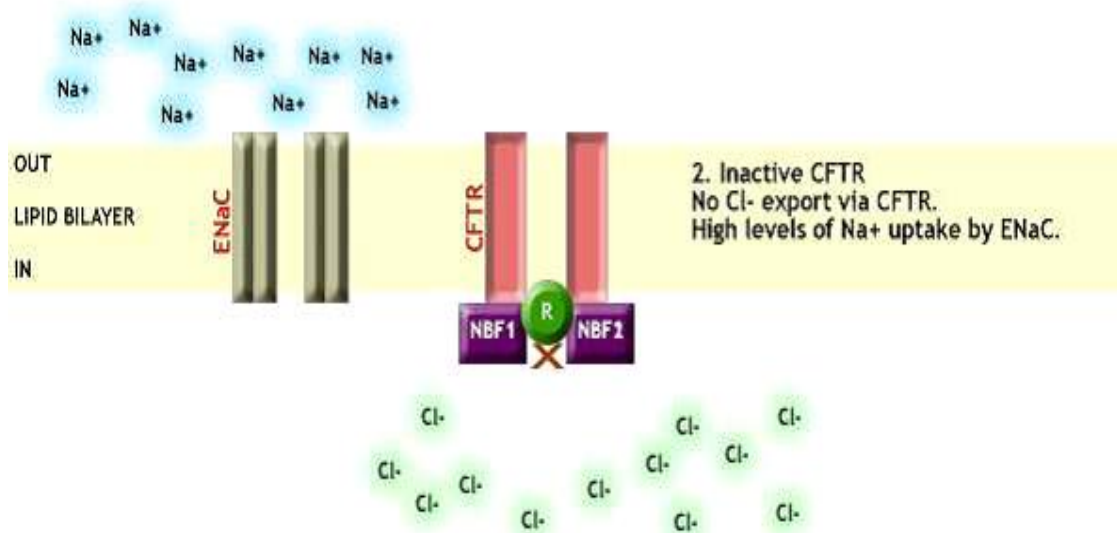
Όταν η πρωτεΐνη είναι λειτουργική, η NBF1 περιοχή έχει ανασταλτική δράση στο επιθηλιακό κανάλι Νατρίου (Collins, 1992).



**Εικόνα 6.**

Φυσιολογική λειτουργία της CFTR. Φέρει δηλαδή την λειτουργία μιας αντλίας ή καναλιού που αντλεί ιόντα χλωρίου έξω από το κύτταρο, παράλληλα ωστόσο ρυθμίζει και την λειτουργικότητα και άλλων βιολογικών αντλιών. (Therrell B. L., Lloyd-Puryear M. A., & Mann M. Y., 2005).

Όταν παράγεται η μη λειτουργική πρωτεΐνη ή όταν δεν παράγεται καθόλου πρωτεΐνη τότε η ισορροπία των χλωριούχων ιόντων στο κύτταρο διαταράσσεται και αλλάζει δραματικά. Το επιθηλιακό κανάλι Νατρίου παύει να απορροφάται και παρατηρείται αύξηση στην αγωγιμότητα του Νατρίου. Το γεγονός αυτό οδηγεί σε μη φυσιολογικές “αλμυρές” κυτταρικές εκκρίσεις που προάγουν την ανάπτυξη βακτηρίων στους πνεύμονες των ασθενών και είναι ικανές να προκαλέσουν σοβαρές βλάβες (Schwiebert et al., 1999).



**Εικόνα 7.**

*Μη φυσιολογική λειτουργία της CFTR. Το επιθηλιακό κανάλι Νατρίου παύει να απορροφάται και παρατηρείται αύξηση στην αγωγιμότητα του Νατρίου.*

Γενικότερα, στις λειτουργίες της CFTR ανήκουν η ρύθμιση διόδου χλωρίου σε ενδο-κυτταροπλασματικές περιοχές. Η ρύθμιση της ανακύκλωσης της κυτταρικής μεμβράνης και τη λειτουργίας άλλων διαμεμβρανικών διόδων ιόντων (O'Sullivan B.P. & Freedman S.D., 2009).

Η κανονική παγκρεατική λειτουργία βασίζεται στη σωστή λειτουργία της πρωτεΐνης, η οποία συμβάλλει στην αραίωση και το αλκαλικό pH του παγκρεατικού υγρού, εμποδίζοντας έτσι την απόφραξη των μικρών παγκρεατικών διόδων. Μειωμένη λειτουργικότητα συμβάλλει στην απόφραξη των παγκρεατικών πόρων και στην ιδιοπαθή παγκρεατίτιδα (Noon P. & Knowles M., 2001).

### 1.3 Κλινική συμπτωματολογία

Οι κλινικές εκδηλώσεις της κυστικής ίνωσης έχουν μεγάλη επικαλυψιμότητα και μεταβλητότητα καθώς επίσης εμφανίζονται κάθε όλη την διάρκεια ζωής του ασθενούς και κατά προσέγγιση την ηλικία έναρξης κάποιων συμπτωμάτων και κάποιες από τις πιο σοβαρές επιπλοκές της νόσου.

#### 1.3.1 Συμπτώματα γαστρικού συστήματος

Περίπου το 15% των βρεφών με κυστική ίνωση έχουν γεννηθεί με μηκύνιο ειλεός, μια αποφρακτική δευτεροπαθής κατάσταση όπου το παχύ και λεπτό έντερο αποφράζονται από την μαύρη, παχύρρευστη ουσία. Το 85-90% των βρεφών με κυστική ίνωση παρουσιάζουν ανεπαρκή και μη αποτελεσματική ανάπτυξη του παγκρέατος, η οποία μπορεί να είναι παρούσα είτε από την γέννηση είτε να εξελιχθεί κατά το πρώτο έτος της βρεφικής ανάπτυξης. Τα τυπικά συμπτώματα της



ανεπαρκούς παγκρεατικής λειτουργίας είναι οι λιπαρές κενώσεις, το φούσκωμα και ο μετεωρισμός. Η ανεπαρκής αποτελεσματικότητα της λειτουργίας του παγκρέατος οδηγεί σε στερεατόρροια, μη απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών και τον υποσιτισμό (Ratjen F. & Doring G., 2003; Turcios N.L., 2005).

Όταν η νόσος αναγνωρίστηκε για πρώτη φορά το 1938, το προσδόκιμο ζωής των ασθενών ήταν μόλις μερικοί μήνες και ο θάνατος επακολούθησε εξαιτίας του υποσιτισμού. Εφόσον ξεκίνησε να εφαρμόζεται η θεραπεία για την αντικατάσταση του παγκρεατικού ενζύμου, ο υποσιτισμός μπόρεσε να τεθεί υπό έλεγχο, ωστόσο η επαρκής πρόσληψη θερμίδων και η απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών παραμένει σημαντικές εκκρεμότητες για τον πλήρη έλεγχο των ασθενών.

Οι πυκνότερες εντερικές εκκρίσεις, η δυσαναπορρόφηση και η μειωμένη εντερική κινητικότητα μπορεί να οδηγήσει σε άνω εντερική απόφραξη ή χρόνια δυσκοιλιότητα σε παλαιότερους ασθενείς. Η κακή απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (A, D, E και K) μπορεί να οδηγήσει σε δερματίτιδα, νευροπάθεια, απώλεια νυχτερινής όρασης, οστεοπόρωση. Οι ασθενείς βρίσκονται σε κίνδυνο απόφραξης των χοληφόρων που προκαλεί κώλυμα στην ροή της χολής, η ατρησία των ενδοηπατικών χοληφόρων εμφανίζεται μόνο στο 15% των ασθενών, και συνήθως μέχρι την ηλικία των 15 ετών (Ratjen F. & Doring G., 2003; Feranchak, 2004; Milla, 1998; Mickle J.E. & Cutting G.R., 1998; Riedel B.D., 1997).

### 1.3.2. Πνευμονοπάθειες

Οι πνεύμονες των παιδιών που πάσχουν από κυστική ίνωση είναι υγιείς στην όψη κατά την γέννηση, ωστόσο γρήγορα μολύνονται και παρουσιάζουν στοιχεία φλεγμονής εξαιτίας των πολυμορφοπύρηνων κυττάρων που απαντώνται στο βρογχοκυψελικό έκπλυμα ακόμα και των μη συμπτωματικών παιδιών. Οι χρόνιες λοιμώξεις των αεραγωγών που σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγούν σε βρογχοεκτασίες, υποξαιμία, οξεία υπερκαπνία είναι το σήμα κατατεθέν της νόσου. Οι παθήσεις του πνεύμονα ευθύνονται για το τουλάχιστον 80% των θανάτων σε ασθενείς με κυστική ίνωση (Buzzetti et al., 2009).

Συνήθως τα παιδιά με κυστική ίνωση μολύνονται ραγδαία από *Haemophilus influenzae* ή *S. aureus* ή και από τα δύο, και μέσα σε μικρό χρονικό διάστημα γίνονται οι κυρίαρχοι οργανισμοί στις αεροφόρους οδούς. Η εμμένουσα λοίμωξη οδηγεί στην παραγωγή και έκκριση κυτταροκινών, οι οποίες στρατολογούν μεγάλο αριθμό πολυμορφοπύρηνων κυττάρων στις αεροφόρους οδούς. Η *P. aeruginosa* αυξάνει την μόλυνση και την φλεγμονή απελευθερώνοντας τοξίνες και άλλες ουσίες που διασπούν την επιφάνεια των πολυμορφοπύρηνων. Τα κύτταρα αυτά στην συνέχεια απελευθερώνουν τις δικές τους πρωτεΐνες οι οποίες επιδεινώνουν την όποια ήδη υπάρχουσα βλάβη έχει προκληθεί στα πολυμορφοπύρηννα στην συγκεκριμένη περιοχή. Στη συνέχεια, οι βακτηριακές τοξίνες και τα προϊόντα των κατεστραμμένων ουδετερόφιλων ωθούν την περαιτέρω στρατολόγηση των πολυμορφοπύρηνων, αυξάνουν την φλεγμονή και την βλάβη των ιστών. Το κατεστραμμένο προσκολλημένων βλεννώδων πλακών, η αυξημένη προσκόλληση βακτηριδίων στο επιθήλιο, η μειωμένη ανοσοποιητική απάντηση εναντίον του βακτηριακού φορέα. Υπό κανονικές συνθήκες η *P. aeruginosa* αναπτύσσεται ως ένα μη βλεννώδες στέλεχος το οποίο μπορεί να εξαλειφθεί από τον ίδιο τον ξενιστή ή με την χρήση αντιβιοτικών. Με τον καιρό, οι αποικίες της *P. aeruginosa* αναπτύσσουν ένα αλγινικό

κάλυμμα και σχηματίζουν βίο-στρώματα. Αυτά τα βίο-στρώματα, μόλις αναπτυχθούν, είναι δύσκολο ή σχεδόν απίθανο να καταπολεμηθούν με απλά αντιβιοτικά. Υπάρχει επιβεβαιωμένη μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης για τους ασθενείς οι οποίοι δεν θα προσβληθούν από *P. aeruginosa*. Για αυτόν τον λόγο οι υπό ανάπτυξη θεραπείες στοχεύουν στο να πετύχουν προστασία από την μόλυνση με την χρήση εισπνεόμενων αντιβιοτικών με ή χωρίς την χρήση κινολονών (Hoiby N. et al., 2005; Taccetti G. et al., 2005; Treggiari B.L. et al., 2011).

Επιπλέον, η μόλυνση των αεροφόρων οδών μπορεί να προκληθεί από άλλα παθογόνα, όπως *Burkholderia cepacia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *meticillinresistant S.aureus* (MRSA), και άτυπα μυκοβακτήρια. Πολλά είδη *Burkholderia* έχουν ανεπτυγμένη ανοχή στα αντιβιοτικά και μεταδίδονται εύκολα από άτομο σε άτομο. Η μόλυνση με *Burkholderia* είναι ικανή να προκαλέσει άμεση πνευμονική δυσλειτουργία και να επιφέρει θάνατο. Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να προκληθεί θανατηφόρα βακτηριαιμία. Η *Burkholderia cepacera*, ένα στέλεχος της *Burkholderia*, είναι εξαιρετικά μεταδοτικό, η λοίμωξη που προκαλεί συνδέεται με μια εντυπωσιακή επιδείνωση της υγείας, ίσως λόγω της ικανότητας να προκαλεί μια ισχυρή ανοσοανταπόκριση από τον ξενιστή σε σχέση με άλλα είδη (Steinkamp G. Et al., 2005).

Περίπου το 15-20% των ασθενών με κυστική ίνωση είναι φορείς του MRSA, αυτή η αποικιοκρατία σχετίζεται με την υπολειτουργία των πνευμόνων. Η *Smaltophilia* έχει βρεθεί σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί καμία αρνητική επίδραση στην πνευμονική λειτουργικότητα ή την γενικότερη κλινική εικόνα. Άτυπα μυκοβακτήρια βρίσκονται μερικές φορές στις πνευμονικές εκκρίσεις των ασθενών, αλλά είναι ακόμα μη σαφές εάν αυτό αντιπροσωπεύει υπάρχουσα μόλυνση σε όλες τις περιπτώσεις ή σε ορισμένες απλά αποικίες σαπροφάγων (Dasenbrook E.C. et al., 2008).

Ένας άλλος οργανισμός ικανός να σχηματίσει αποικίες χωρίς όμως να επιφέρει λοίμωξη είναι ο *Aspergillus fumigatus*. Μια έντονη αλλεργική αντίδραση από αυτόν τον μύκητα ονομαζόμενη βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, η οποία παρατηρείται σε 1-15% των ασθενών αλλά το ποσοστό ποικίλει ανάλογα με την γεωγραφική θέση (Stevens D.A. et al., 2003; Mastella G. Et al., 2000).

### 1.3.3 Ενδοκρινικές διαταραχές

Η παγκρεατική δυσλειτουργία οφείλεται στην απόφραξη των ενδοπαγκρεατικών αγωγών εξαιτίας των παχύρρευστων εκκρίσεων. Με τον καιρό το πάγκρεας υφίσταται αυτόλυση που σημαίνει αντικατάσταση των παγκρεατικών κυττάρων από λίπος. Όταν ένα συγκεκριμένο ποσοστό των κυττάρων πάψει να είναι λειτουργικό, ο ασθενής αναπτύσσει μη ανοχή στους υδατάνθρακες καθώς η παραγωγή της ινσουλίνης δεν θα είναι επαρκής. Ο διαβήτης που σχετίζεται με την κυστική ίνωση (CFRD) δεν είναι ίδιος με τον τυπικό διαβήτη τύπου I ή II. Πολλοί παράγοντες που σχετίζονται με την νόσο μπορούν να προκαλέσουν την μεταβολή του μεταβολισμού της γλυκόζης, μεταξύ άλλων την αυξημένη κατανάλωση ενέργειας, οξεία και χρόνια λοίμωξη, ανεπάρκεια γλυκαγόνης, ηπατική δυσλειτουργία, μειωμένη εντερική λειτουργικότητα. Καθώς η κυστική ίνωση εξελίσσεται με την ηλικία, οι γηραιότεροι ασθενείς είναι πιθανότερο να αναπτύξουν τύπο διαβήτη σχετιζόμενο με την νόσο, 30% των ασθενών ηλικίας πάνω των 25 έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν την νόσο.

Παρόλα αυτά, σε μία έρευνα είχε βρεθεί πως σχεδόν το 40% των έφηβων ασθενών, οι οποίοι δεν είχαν διαγνωσθεί προηγουμένως πως πάσχουν από διαβήτη, βρέθηκαν να έχουν ανώμαλα αποτελέσματα στο τεστ ανοχής της γλυκόζης. Αξίζει



να σημειωθεί πως οι γυναίκες ασθενείς , που έχουν εξελίξει διαβήτη, παρουσιάζουν χειρότερο προσδόκιμο ζωής από τους αντίστοιχους άντρες ασθενείς (Marshall B.C. et al., 2005).

Υπάρχει μια συσχέτιση μεταξύ του διαβήτη και των σοβαρότερων πνευμονοπαθειών. Εξαιτίας αυτού, κάθε ασθενής ανεξαρτήτου ηλικίας ο οποίος παρουσιάζει πιο συχνές πνευμονικές παροξύνσεις και έχει ένα μη ικανοποιητικό διατροφικό προφίλ θα πρέπει να εξετάζεται για διαβήτη. Ο περιοδικός έλεγχος όλων των ασθενών με κυστική ίνωση, που θα ελέγχει την τυχαία συγκέντρωση της γλυκόζης θα έπρεπε να γίνεται, όπως επίσης και ένας ετήσιος έλεγχος ανοχής στην γλυκόζη για τους ασθενείς από δέκα ετών και άνω (Elder D.A. et al., 2007; Milla C.E. et al., 2005).

Η οστεοπόρωση οφειλόμενη στην έλλειψη της απορρόφησης βιταμίνης D, οι χρόνιες φλεγμονές και η θεραπευτική χρήση κορτικοστεροειδών αναγνωρίζονται όλο και πιο συχνά ως επιπλοκές της κυστικής ίνωσης. Η οστεοπενία ξεκινά στην παιδική ηλικία αλλά γενικότερα εκδηλώνεται στην ενήλικη ζωή. Η απορρόφηση των οστών τείνει να ξεπεράσει τον σχηματισμό νέων οστών ακόμα και σε κλινικά σταθερούς ασθενείς (Aris R.M. et al., 2005) .

### **1.3.4 Αναπαραγωγικό σύστημα**

Ο σπερματικός πόρος στους αρένες ασθενείς είναι πολύ επιρρεπής στην δυσλειτουργία της CFTR πρωτεΐνης. Σχεδόν όλοι οι άντρες ασθενείς, πάσχοντες από την κλασική μορφή της κυστικής ίνωσης, όπου παρουσιάζουν αζωοσπερμία και είναι στείροι εξαιτίας της ατροφίας ή απόφραξης του σπερματικού πόρου, κάτι το οποίο συναντάται και σε ασθενείς που φέρουν μόνο μία μετάλλαξη στο γονίδιο CFTR. Παρόλα αυτά η σπερματογένεση συνεχίζει να γίνεται κανονικά. Οι γυναίκες ασθενείς είναι αναπαραγωγικές. Ωστόσο υπάρχουν κάποιες διαφωνίες σχετικά με την επίδραση της ασθένειας στην εγκυμοσύνη και αφορούν το κατά πόσο μία γυναίκα με μη επαρκή θρεπτικά συστατικά και αποθέματα οξυγόνου μπορεί να ολοκληρώσει την εγκυμοσύνη (Boyle M.P. 2003; Yankaskas J.R. et al., 2004).

### **1.3.5 Ιδρωτοποιοί αδένες**

Ο ιδρώτας των ασθενών με κυστική ίνωση έχει υψηλή συγκέντρωση χλωρίου και νατρίου, περίπου πέντε φορές πάνω από τα φυσιολογικά όρια. Αυτή η ιδιαιτερότητα είναι το κλειδί για την καθιέρωση του τεστ ιδρώτα ως διαγνωστικού στοιχείου για την πάθηση. Σε θερμά κλίματα οι υπερβολικές απώλειες άλατος στον οργανισμό μπορεί να οδηγήσουν σε μεταβολική αλκάλωση και θερμική εξάντληση (Buzzetti R. et al., 2009; Farrell P.M. et al., 2008).

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2ο: ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

### 2.1 Επιδημιολογικά στοιχεία

Η κυστική ίνωση ή αλλιώς ινοκυστική νόσος αποτελεί το πιο διαδεδομένο κληρονομικό νόσημα στην λευκή φυλή. Περίπου 1 στα 2000-2500 παιδιά εκτιμάται ότι γεννιούνται κάθε χρόνο στην [Ελλάδα](#) με κυστική ίνωση, ενώ το 4-5% του πληθυσμού θεωρείται ότι είναι φορείς.

Σήμερα, βάσει των διεθνών στατιστικών ο μέσος όρος επιβίωσης των ασθενών προσεγγίζει τα σαράντα χρόνια. Στην Ελλάδα εκτιμάται ότι είναι πολύ μικρότερος ελλείψει εξειδικευμένων ιατρών και οργανωμένων ειδικών κέντρων Κυστικής Ίνωσης. Σημαντικό ρόλο στην περίθαλψη και νοσηλεία των ασθενών με κυστική ίνωση παίζει ο εξειδικευμένος παιδίατρος ή πνευμονολόγος, ο αριθμός των οποίων είναι εξαιρετικά μικρός. Στην Ελλάδα, υπάρχει μόνο ένας εξειδικευμένος πνευμονολόγος ενηλίκων που εργάζεται στην μοναδική αναγνωρισμένη από το κράτος Μονάδα Κυστικής Ίνωσης ενηλίκων στο Σισμανόγλειο Νοσοκομείο Αθηνών.

Σχετικά με τον ευρωπαϊκό πληθυσμό η κυστική ίνωση είναι η πιο κοινή γενετικά κληρονομική ασθένεια. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, περίπου 30.000 άτομα πάσχουν από κυστική ίνωση. Η διάγνωση γίνεται συνήθως κατά τους έξι πρώτους μήνες ζωής του ασθενούς. Στον Καναδά, υπάρχουν περίπου 3.000 άτομα με κυστική ίνωση (Saleheen D & Frossard P.M. 2008). Κατά προσέγγιση, περίπου 1 στα 25 άτομα ευρωπαϊκής καταγωγής, και ένα στα 30 άτομα που ανήκουν στην Αμερικάνικη Καυκάσια φυλή, είναι φορείς κάποιας μετάλλαξης υπεύθυνης για την κυστική ίνωση. Αν και με εμφάνιση λιγότερο συχνή σε αυτές τις ομάδες, περίπου 1 στους 46 ισπανόφωνους, 1 στους 65 Αφρικανούς και 1 στους 90 Ασιάτες φέρουν τουλάχιστον ένα ανώμαλο γονίδιο CFTR. Η Ιρλανδία έχει το υψηλότερο ποσοστό στον κόσμο σε φορείς της κυστικής ίνωσης, με 1:1353 περιστατικά ατόμων να είναι φορείς (Araujo F.G. et al., 2005; Saleheen D & Frossard P.M. 2008). Αν και τεχνικά είναι μια σπάνια ασθένεια, η κυστική ίνωση έχει χαρακτηριστεί ως η πιο διαδεδομένη γενετική νόσος που επηρεάζει το προσδόκιμο της ζωής των ασθενών. Είναι μια νόσος που είναι πιο κοινή μεταξύ των λαών στο δυτικό κόσμο. Μια εξαίρεση είναι η Φινλανδία, όπου μόνο ένας στους 80 ανθρώπους να φέρουν μετάλλαξη υπεύθυνη για την κυστική ίνωση. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, 1 στα 4.000 παιδιά γεννιούνται με κυστική ίνωση. Το 1997, περίπου 1 στα 3.300 παιδιά τα οποία ανήκαν στην Καυκάσια φυλή στις Ηνωμένες Πολιτείες είχαν γεννηθεί πάσχοντας από κυστική ίνωση. Σε αντίθεση, μόνο 1 στα 15.000 παιδιά αφροαμερικάνων έπασχε από κυστική ίνωση, και στις ασιατικές φυλές Αμερικάνων το ποσοστό ήταν ακόμη χαμηλότερο με 1 στα 32.000 (Orozco L. et al., 2006).

Η κυστική ίνωση διαγιγνώσκεται σε άνδρες και γυναίκες εξίσου. Για λόγους που παραμένουν ασαφείς, δεδομένων έδειξε ότι οι άνδρες τείνουν να έχουν μεγαλύτερο προσδόκιμο ζωής από τις γυναίκες. Ωστόσο, πρόσφατες μελέτες δείχνουν αυτό το χάσμα μεταξύ των φύλων δεν μπορεί πλέον να υπάρχει ίσως και λόγω βελτιώσεων στις εγκαταστάσεις υγειονομικής περίθαλψης, ενώ μια πρόσφατη μελέτη από την Ιρλανδία επισήμανε την ύπαρξη σχέσης μεταξύ των οιστρογόνων και του μειωμένου προσδόκιμου ζωής (Rosenstein B. J. & Cutting G.R. 1998; Verma N. Et al., 2005).

Η κατανομή των αλληλομόρφων γονιδίων της κυστικής ίνωσης ποικίλλει μεταξύ των πληθυσμών. Η συχνότητα των φορέων της μετάλλαξης ΔF508 έχει

εκτιμηθεί σε 1:200 περιπτώσεις στη βόρεια Σουηδία, 1:143 στην Λιθουανία, 1:38 στη Δανία. Αντίθετα η μετάλλαξη δεν βρέθηκε σε κανέναν από τους 171 Φινλανδούς και 151 εκπροσώπους της φυλής Σαάμι. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη ενώ παρουσιάζεται στην Φινλανδία αποτελεί μειονότητα και έχει βρεθεί να υπάρχει μόνο σε 20 οικογένειες στην χώρα (Kere J. et al., 1990; Wennberg C & Kucinskas V. 1994).

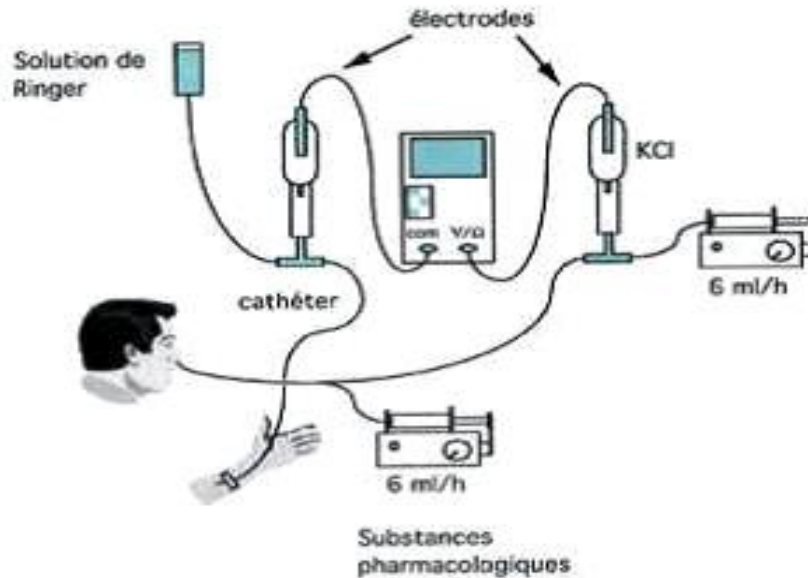


**Εικόνα 8.**

## 2.2 Διάγνωση

Η διάγνωση της κυστικής ίνωσης πρέπει να εξετάζεται σε κάθε παιδί ή ενήλικα ο οποίος παρουσιάζει συμπτώματα. Διαγνωστικοί αλγόριθμοι για την διάγνωση της κλασσικής και μη κλασσικής κυστικής ίνωσης έχουν δημοσιευθεί από την Ομάδα Διάγνωσης της κυστικής ίνωσης της Ευρωπαϊκής Ένωσης και της Αμερικάνικης Ένωσης για την κυστική ίνωση. Αυτές οι κατευθυντήριες οδηγίες συμφωνούν στο ότι η διάγνωση της κυστικής ίνωσης θα γίνει με βάση τα κλινικά (φαινοτυπικά) χαρακτηριστικά σε συνδυασμό με τους βιοχημικούς και γενετικούς δείκτες για την δυσλειτουργία της CFTR πρωτεΐνης (De Boeck K. et al. 2006; Farrell P.M. et al. 2008).

Γενικά η διάγνωση της κυστικής ίνωσης σε έναν ασθενή μπορεί να γίνει στηριζόμενη στην κλινική του εικόνα εάν η συγκέντρωση του χλωρίου στον ιδρώτα είναι μεγαλύτερη από 60 mmol/L ή να είναι στο ενδιάμεσο φάσμα (30–59 mmol/L) για νεογνά μικρότερα των έξι χρόνων, (40–59 mmol/L) για μεγαλύτερες ηλικίες, και εάν βρεθούν δύο μεταλλάξεις γνωστές να σχετίζονται με την κυστική ίνωση (Schwiebert E.M. et al., 1999; LeGrys V.A. et al., 2007).



**Εικόνα 9.**

Η δοκιμασία του ιδρώτα εξακολουθεί να είναι ο πιο εύκολα προσβάσιμος και κλινικά χρήσιμος τρόπος διάγνωσης της κυστικής ίνωσης, αρκεί να υπακούει τις αυστηρές κατευθυντήριες οδηγίες. Η συγκέντρωση του χλωρίου στο αίμα ατόμων που δεν πάσχουν από κυστική ίνωση αυξάνεται με την ηλικία, ωστόσο η συγκέντρωση πάνω από 60 mmol/L συνεχίζει να αποτελεί διαγνωστικό δείκτη για της ασθένεια (Quinton P.M. 2007; LeGrys V.A. et al., 2007).

Η διαφορά ρινικού δυναμικού εκφράζει τη διαφορά δυναμικού στο αναπνευστικό επιθήλιο. Στους ασθενείς με κυστική ίνωση κατά μέσο όρο είναι 36mV, ενώ στους φυσιολογικούς, η διαφορά δυναμικού είναι 19mV. Σε περιπτώσεις αμφίβολου τεστ ιδρώτα, η μέτρηση του ρινικού δυναμικού μπορεί να θέσει τη διάγνωση.

Διάφορες μέθοδοι ανίχνευσης των μεταλλάξεων του CFTR γονιδίου βρίσκονται διαθέσιμες στο εμπόριο. Γενικότερα, η χρήση μιας συγκεκριμένης ομάδας δεικτών ανίχνευσης (mutation probes) είναι πιο οικονομική και γρήγορη από έναν ευρύτερο έλεγχο αναζήτησης μεταλλάξεων, και ο συνδυασμός των 40 πιο συχνών σχετιζόμενων με την ασθένεια μεταλλάξεων είναι ικανός να εντοπίσει το 90% των πασχόντων ασθενών στους περισσότερους πληθυσμούς. Μια περιορισμένη ανησυχία υπάρχει για το γεγονός πως η περιορισμένη αυτή ανάλυση θα αποτύχει να εντοπίσει κάποιον ασθενή ο οποίος φέρει μια νέα μετάλλαξη. Μια πλήρη ανάλυση της ακολουθίας του γενετικού υλικού (Full sequence analysis) πρόκειται να εντοπίσει τις περισσότερες μεταλλάξεις, να αποκαλύψει πολυμορφισμούς και νέες μεταλλάξεις άγνωστης σημασίας μέχρι τώρα (Boyle M.P. 2003).

Μια χρήσιμη μέθοδος αξιολόγησης για άτομα που δεν πληρούν τα κλασικά διαγνωστικά κριτήρια, αποτελεί η μέτρηση της διαφοράς ηλεκτρικού δυναμικού του ρινικού επιθήλιου -Nasal Potential Difference (NPD) (Domingo-Ribas C. & Bosque-Garcia M. 2006) .

Η μεταφορά των ιόντων όπως το νάτριο και το χλώριο δημιουργεί μια διαφορά δυναμικού σε όλη την εσωτερική επιφάνεια των αεραγωγών. Αυτή η διαφορά δυναμικού μπορεί να μετρηθεί με την τοποθέτηση ενός ηλεκτροδίου στα τοιχώματα της μύτης. Αφού το ηλεκτρόδιο έχει τοποθετηθεί, η επένδυση της μύτης λούζεται με μια σειρά από διαλύματα που περιέχουν διάφορα άλατα. Τα διαλύματα αυτά έχουν σχεδιαστεί με σκοπό να αλλάξει τη ροή των ιόντων διαμέσου του επιθηλίου με προβλέψιμο τρόπο, με αποτέλεσμα να μεταβάλλεται η διαφορά

δυναμικού, με προβλέψιμο τρόπο πάλι (Domingo-Ribas C.& Bosque-Garcia M. 2006; Schuler D. et al., 2004) .

Επειδή οι ασθενείς με κυστική ίνωση, δεν έχουν τις αντλίες ιόντων πλήρως λειτουργικές, το δυναμικό κατά μήκος του ρινικού επιθηλίου ανταποκρίνεται διαφορετικά στο κάθε διάλυμα. Επειδή η μέτρηση αυτή είναι δύσκολο να εκτελεστεί δεν διατίθεται ακόμα στα διαγνωστικά κέντρα και αποτελεί εργαλείο έρευνας για την ανάπτυξη διαγνωστικών εργαλείων και φαρμακευτικής αγωγής που θα στοχεύει στην λειτουργία των αντλιών χλωρίου (Boyle M.P. 2003; Farrell P.M. et al., 2008).

## 2.2.1 Προγεννητικός έλεγχος

Η προγεννητική διάγνωση των κληρονομικών ασθενειών περιλαμβάνει, επί του παρόντος, δειγματοληψία εμβρυακών κυττάρων μέσω παρακέντησης κατά το δεύτερο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ή δειγματοληψία κυττάρων από την χορειακή λάχνη κατά το πρώτο τρίμηνο με σκοπό την ανίχνευση της όποιας τυχόν υπάρχουσας γενετικής ανωμαλίας. Τα ζευγάρια που κινδυνεύουν τα παιδιά τους να έχουν επηρεαστεί από κάποια γενετική ανωμαλία αντιμετωπίζουν τον κίνδυνο που συνοδεύει τις προαναφερθείσες εξετάσεις και την δυσκολία της απόφασης για συνέχιση ή διακοπή της κύησης.



**Εικόνα 10.**

Επιπλέον, πολλά ζευγάρια που καταφεύγουν στην λύση της εξωσωματικής (in vitro fertilization) επιλέγουν το έμβryo να εξεταστεί πριν αυτό εμφυτευτεί στην μήτρα. Η εξωσωματική γονιμοποίηση δίνει την δυνατότητα της άμεσης πρόσβασης στα ανθρώπινα έμβρυα. Η αφαίρεση κυττάρων μέσω της βιοψίας του εμβρύου και η γενετική του ανάλυση προσδιορίζει ποια από τα έμβρυα είναι απαλλαγμένα από κάθε γενετική ανωμαλία. Το έμβryo δεν θα είναι φορέας κάποιας νόσου, με αποτέλεσμα να αποφευχθεί η πιθανότητα οι γονείς να τεθούν να αποφασίσουν για την συνέχιση της κύησης (Handyside A.H. et al., 1992).

Μια κοινή μέθοδος για να ανιχνευθεί η παρουσία περισσότερων από μία μεταλλάξεων είναι η amplification refractory mutation system (ARMS), η οποία είναι μία multiplex PCR η οποία χρησιμοποιεί τα ASOs (allele specific oligonucleotides) για να εντοπίσει τυχόν υπάρχοντα SNPs (single nucleic polymorphism) (Newton et al., 1989). Δύο αντιδράσεις PCR τρέχουν παράλληλα και τα προϊόντα φορτώνονται



παρακείμενα σε gel ηλεκτροφόρησης. Σε κάθε σετ primers, ένας primer είναι κοινός σε κάθε μία αντίδραση, ο άλλος primer είναι ASO ο οποίος προσκολλάται στο σημείο της μετάλλαξης. Στην μία αντίδραση ο ASO προσκολλάται στην ακολουθία που δεν φέρει καμία μετάλλαξη ενώ στην άλλη αντίδραση προσκολλάται στην μετάλλαξη. Με βάση σε ποια γραμμή θα εντοπιστεί ο δεσμός θα μπορέσει να προσδιοριστεί που βρίσκεται η μετάλλαξη. Πολλαπλά σετ primers μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να εντοπιστούν διαφορετικές μεταλλάξεις σημειακές ή αφαιρέσεις βάσεων (Newton J. Et al., 2000).

## 2.3 Επιπλοκές

Η κυστική ίνωση είναι μια δια βίου κατάσταση. Με τη βελτίωση των θεραπειών, υπήρξε θεαματική αύξηση στην επιβίωση των ατόμων με κυστική ίνωση κατά τα τελευταία 20 χρόνια περίπου.

Στη δεκαετία του 1960 και πριν, τα περισσότερα μωρά που γεννιόνταν με κυστική ίνωση επιζούσαν μόνο για μερικούς μήνες ή χρόνια. Σήμερα, πολλοί άνθρωποι με κυστική ίνωση ζουν μέχρι τα 30 τους και ακόμη περισσότερο. Με ακόμη καλύτερη φροντίδα και θεραπεία, εκτιμάται ότι, περίπου 8 στα 10 από τα σημερινά παιδιά με κυστική ίνωση, θα ζουν και μετά τα 40 τους. Οι περισσότεροι ασθενείς με κυστική ίνωση, που υποβάλλονται σε θεραπεία μπορούν να ζουν μια φυσιολογική και παραγωγική ζωή.

Ωστόσο τις περισσότερες φορές που τα συμπτώματα είναι σοβαρά, κυρίως όταν αναπτύσσεται μια λοίμωξη στο στήθος. Ακόμη και με την αγωγή, ο κύριος κίνδυνος είναι οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του θώρακα και η πνευμονία, που μπορεί να έχει αρνητικές επιπτώσεις στην λειτουργία των πνευμόνων και να επιδεινωθεί με τον καιρό. Οι θάνατοι στην παιδική ηλικία ή την πρώιμη ενήλικη ζωή εξακολουθεί να μην είναι ασυνήθιστο φαινόμενο. Οι περισσότεροι άνθρωποι με κυστική ίνωση, πεθαίνουν από επιπλοκές στους πνεύμονες, αναπνευστική και καρδιακή ανεπάρκεια.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3ο: ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΚΑΙ ΘΕΡΑΠΕΙΑ

### 3.1 Πρόγνωση

Ο μέσος όρος της ηλικίας των ασθενών έχει αυξηθεί σημαντικά την τελευταία δεκαετία, σύμφωνα και με τη Βορειοαμερικανική και ευρωπαϊκή μονογραφία των αντιστοιχών εταιριών κυστικής ίνωσης και πλησιάζει τα τριάντα έτη, δεδομένου ότι το 95 % των ασθενών καταλήγει σε βαριά αναπνευστική ανεπάρκεια και θάνατο σε πολύ νεαρή ηλικία. Ορισμένες φορές μάλιστα, στα τελικά στάδια της νόσου, αν το επιτρέπει η γενικότερη κατάσταση του ασθενούς με τη σχετική σύμφωνη γνώμη των ειδικών γιατρών, προτείνεται ως μόνη λύση πια η μεταμόσχευση πνευμόνων και καρδιάς, εφόσον φυσικά υπάρξει ιστοσυμβατότητα και βρεθεί ο κατάλληλος δότης.

Στην Ελλάδα, σήμερα, οι ασθενείς με κυστική ίνωση ξεπερνούν τους 800 από τους οποίους 300 άτομα περίπου έχουν ήδη ενηλικιωθεί, ενώ υπάρχουν πολλά άτομα που παραμένουν ακόμα αδιάγνωστα, κυρίως λόγω της άγνοιας των περισσότερων γιατρών σχετικά με τη συγκεκριμένη πάθηση και τις εκδηλώσεις της. Οι Έλληνες φορείς του παθογόνου γονιδίου υπολογίζονται τουλάχιστον σε 500.000, δεδομένου του εξαιρετικού υψηλού ποσοστού εμφάνισης του υπολειπόμενου γονιδίου που ανέρχεται στο 5-6 % του συνολικού πληθυσμού, δεύτερο σε συχνότητα εμφάνισης μετά την Μεσογειακή Αναιμία. Ας σημειωθεί ωστόσο ότι ετησίως στη χώρα μας γεννιούνται περισσότερα από 40 παιδιά που νοσούν από τη συγκεκριμένη πάθηση, καθώς επίσης ότι η συχνότερη γονιδιακή μετάλλαξη που παρατηρείται στον ελλαδικό χώρο είναι η χαρακτηριζόμενη ως ΔF 508, η οποία θεωρείται από τις βαρύτερες σε συμπτωματολογία μεταλλάξεις.

Η άσχημη διατροφική κατάσταση, η ανεπαρκής αναπνευστική λειτουργία και ο βακτηριακός αποικισμός των αεραγωγών είναι ισχυροί αρνητικοί δείκτες για πρόγνωση. Η θνησιμότητα στην κυστική ίνωση συνδέεται με την επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας.

Ωστόσο, σε άτομα με ικανοποιητική παγκρεατική λειτουργία το προσδόκιμο ζωής μπορεί να φτάσει ακόμα και τα 50 χρόνια. Άλλοι παράγοντες που σχετίζονται με ευνοϊκή πρόγνωση είναι το άρρεν φύλο, η απουσία αποικίας *P aeruginosa* στο αναπνευστικό σύστημα, η καλή λειτουργία του γαστρεντερικού σωλήνα, η υποστήριξη της οικογένειας και η συμμόρφωση με τη θεραπευτική αγωγή.

### 3.2 Πρόληψη

Οι υποψήφιοι γονείς κατά τον [προγεννητικό έλεγχο](#) θα πρέπει να υποβάλλονται σε γονιδιακή εξέταση ινοκυστικής νόσου. Οι πιθανότητες να γεννηθεί παιδί με κυστική ίνωση από γονείς που είναι φορείς (και οι δύο) είναι μία στις τέσσερις.

### 3.3 Αντιμετώπιση κυστικής ίνωσης

Μέχρι στιγμής, δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για την πολυσυστηματική αυτή νόσο. Ελπίδα όλων μας και μέλημα πολλών, αποτελεί η εύρεση γονιδιακής θεραπείας που θα δώσει οριστικό τέλος στην ταλαιπωρία των ασθενών και στον καθημερινό και άνισο αγώνα τους ενάντια στη νόσο. Μέχρι τότε όμως θα πρέπει η νοσηλεία και η παρακολούθηση των ασθενών να γίνεται σε οργανωμένα εξειδικευμένα κέντρα κυστικής ίνωσης.

#### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ:

- **Γιατρός:** Συνήθως πρόκειται για πνευμονολόγο καθώς η νοσηρότητα σχετίζεται κυρίως με μολύνσεις του αναπνευστικού.
- **Νοσηλευτές:** Συνήθως λειτουργούν σα διαμεσολαβητές μεταξύ της επιστημονικής ομάδας, του ασθενή και της οικογενείας του. Εκτιμούν τη σωματική και την ψυχολογική ανάπτυξη του ατόμου και συντονίζουν τις δραστηριότητες των υπολοίπων μελών της επιστημονικής ομάδας.
- **Διαιτολόγος:** Ο ρόλος του διαιτολόγου είναι πολύ σημαντικός αν σκεφτεί κανείς πώς συνδέεται η νοσηρότητα και η θνησιμότητα της ασθένειας με τον κακοσιτισμό. Ο διαιτολόγος είναι υπεύθυνος για τη διατροφική κατάσταση του ασθενούς (καθορισμός ενεργειακών αναγκών, διατροφικές συνήθειες, μελέτη ανθρωπομετρικών στοιχείων και εκτίμηση της επάρκειας της διατροφικής πρόσληψης). Επίσης, καθορίζει το είδος και τη δόσολογία των παγκρεατικών ενζύμων και των βιταμινών που θα χορηγηθούν στον ασθενή.
- **Κοινωνικός λειτουργός:** Παρέχει ψυχοκοινωνική υποστήριξη στους ασθενείς και στις οικογένειές τους για ομαλή ένταξη στο κοινωνικό σύνολο. Μπορεί επίσης να τους παρέχει βοήθεια σε οικονομικά θέματα, μεταφορές, διατροφή και υποστηρικτικές ομάδες.
- **Φυσιοθεραπευτής:** Αξιολογεί την κατάσταση των πνευμόνων και διδάσκει στον ασθενή τεχνικές προκειμένου να επιτευχθεί διεύρυνση των αεραγωγών και διευκόλυνση της λειτουργίας τους.

### 3.4 Θεραπεία

Μέχρι σήμερα η κυστική ίνωση παραμένει ανίατη και η θεραπεία που εφαρμόζεται κύριο στόχο έχει την αντιμετώπιση των αναπνευστικών λοιμώξεων που οδηγούν σε αναπνευστική ανεπάρκεια.

Για την αποβολή των βρογχικών εκκρίσεων και την απελευθέρωση των αεραγωγών από την πυκνή βλέννα, υποβάλλεται καθημερινά σε πολύωρη και κουραστική αναπνευστική φυσιοθεραπεία με ή χωρίς τη συνδρομή άλλου ατόμου. Είναι απολύτως αναγκαίο να παίρνει καθημερινά εισπνεόμενη θεραπεία και βλεννολυτικά και βρογχοδιασταλτικά που τον βοηθά στην αναχαίτηση των πνευμονικών λοιμώξεων και στη βελτίωση της πνευμονικής του λειτουργίας. Επίσης πριν από κάθε γεύμα λαμβάνει μεγάλο αριθμό ενζύμων, βιταμινών, ινσουλίνης και άλλων χαπιών που θα τον βοηθήσουν στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών των τροφών, αφού το 90 % των ασθενών πάσχει εκ γενετής από βαριά παγκρεατική ανεπάρκεια.

Ανά τακτά χρονικά διαστήματα, συνήθως, κάθε τρεις με έξι μήνες, οι πάσχοντες υποβάλλονται σε εξαιρετικά πολυδάπανες και ισχυρές ενδοφλέβιες αντιβιοτικές θεραπείες προκειμένου να αντιμετωπίσουν τις χρόνιες πνευμονικές



λοιμώξεις και παραμένουν για χρονικά διαστήματα μεγαλύτερα του δεκαπενθημέρου μέσα στο νοσοκομείο, όπου είναι απαραίτητη η πιστή τήρηση αυστηρών κανόνων υγιεινής με σκοπό την αποφυγή των μολύνσεων μεταξύ τους ή με άλλους ασθενείς, γιατί οι πάσχοντες είναι ιδιαίτερα επιρρεπείς σε αναπνευστικές λοιμώξεις.

Η θεραπευτική αγωγή για την κυστική ίνωση έχει ως στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, την αντιμετώπιση δυσλειτουργιών του αναπνευστικού συστήματος και τη διατροφική παρέμβαση. Για την αντιμετώπιση των αναπνευστικών επιπλοκών χρησιμοποιούνται α) αντιβιοτικά προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι μολύνσεις των αεραγωγών, β) τεχνικές για τον καθαρισμό των αεραγωγών, γ) φυσιοθεραπείες, δ) χορήγηση dornase alfa για τη μείωση της παχύρρευστης βλέννας των αεραγωγών και ε) χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων όπως ibuprofen και κορτικοστεροειδών για ελάττωση των μολύνσεων.

Νέες φαρμακευτικές αγωγές βρίσκονται σε στάδιο πειραματικό και αποσκοπούν στην επιδιόρθωση της ελαττωματικής πρωτεΐνης, στη βελτίωση της παραγωγής της και στην επίτευξη φυσιολογικής λειτουργίας του CFTR στα κύτταρα.

### 3.5 Ποιότητα Ζωής των ασθενών

Οι χρόνιες ασθένειες είναι δυστυχώς δύσκολες στον χειρισμό τους. Η κυστική ίνωση είναι μια χρόνια πάθηση που επηρεάζει το πεπτικό και το αναπνευστικό σύστημα με αποτέλεσμα να οδηγεί στον υποσιτισμό και τις χρόνιες λοιμώξεις του αναπνευστικού. Οι παχύρρευστες εκκρίσεις του αναπνευστικού φράζουν τους αεραγωγούς των πνευμόνων με αποτέλεσμα να προκαλούνται σοβαρές φλεγμονές και λοιμώξεις στους πνεύμονες. Επιπλέον η βλέννα καθιστά την αναπνοή δύσκολη. Εάν αφεθεί χωρίς να τεθεί υπό έλεγχο τότε μπορεί να επηρεάσει σοβαρά την ποιότητα ζωής ορισμένων ασθενών καθιστώντας και τις μικρές καθημερινές λειτουργίες δυσμενείς στην εκτέλεσή τους. Είναι σημαντικό οι ασθενείς που έχουν χτυπηθεί από χρόνιο νόσημα να κατανοήσουν την σημαντικότητα της καθημερινής φροντίδας και πως αυτή μπορεί να επηρεάσει το προσδόκιμο ζωής τους. Επιπλέον σύμφωνα με τους Schmitz Goldbeck (2006), το γεγονός ότι η Κυστική ίνωση αυξάνει σημαντικά το συναισθηματικό στρες τόσο στο άτομο όσο και την οικογένεια, και η απαραίτητη χρονοβόρα καθημερινή θεραπεία μπορεί να έχει περαιτέρω αρνητικές επιπτώσεις στην ποιότητα ζωής (Yu H. et al., 2000).

Επιπλέον υπάρχουν πολλοί τρόποι για την βελτίωση της ποιότητας της ζωής των ασθενών με Κυστική ίνωση. Η άσκηση έχει προωθηθεί ως ένας παράγοντας που συμβάλει θετικά στην αύξηση της λειτουργίας των πνευμόνων. Η καθημερινή ενσωμάτωση ενός προγράμματος εκγύμνασης και άσκησης στην ρουτίνα του ασθενή μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την ποιότητα ζωής του (Orenstein D.M. & Higgins L.W. 2005).

Μέχρι στιγμής δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για την Κυστική ίνωση. Ωστόσο, υπάρχουν ποικίλες μορφές φαρμάκων που χρησιμοποιούνται όπως είναι τα βλεννολυτικά, τα βρογχοδιασταλτικά, τα στεροειδή και τα αντιβιοτικά και όλα έχουν σκοπό τη χαλάρωση της βλέννας με αποτέλεσμα την μείωση των φλεγμονών και την καταπολέμηση των λοιμώξεων των πνευμόνων (Yu H. et al., 2000).

### 3.5.1 Διατροφή των ασθενών με κυστική ίνωση

Η κυστική ίνωση είναι μία νόσος στην οποία η διατροφική παρέμβαση παίζει βασικό ρόλο για την εξέλιξη της και για την βελτίωση της κλινικής της εικόνας. Η ενεργειακή κάλυψη των ασθενών αυτών είναι ιδιαίτερα σημαντική και ακολουθεί η εξασφάλιση της ισορροπίας μακρο- και μικροθρεπτικών συστατικών. Από τις βιταμίνες, αυτές που παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον λόγω της συχνά παρατηρούμενης ανεπάρκειας τους είναι οι λιποδιαλύτες A, D, E, K καθώς και η βιταμίνη C λόγω της αντιοξειδωτικής της δράσης. Διαταραγμένη είναι επιπλέον και η ισορροπία των ηλεκτρολυτών, με αποτέλεσμα να δίνεται έμφαση στην αναπλήρωση των αποθεμάτων Na και Cl που αποβάλλονται σε μεγάλες ποσότητες στον ιδρώτα των ασθενών. Το ασβέστιο (Ca) έχει γίνει αντικείμενο εκτεταμένης έρευνας, διότι οι ασθενείς με κυστική ίνωση εμφανίζουν συχνά ανεπάρκεια με επακόλουθα προβλήματα στα οστά. Αυξημένες απώλειες λόγω στεατόρροιας παρατηρούνται και για άλλα ιχνοστοιχεία όπως το μαγνήσιο (Mg), ο ψευδάργυρος (Zn) και το (Se). Η επιστημονική έρευνα χρειάζεται να επεκταθεί προκειμένου να εδραιωθούν οι ήδη υπάρχουσες θεωρίες και να μελετηθεί η συνεισφορά και των υπολοίπων μικροθρεπτικών συστατικών στη πορεία και εξέλιξη της νόσου.

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4ο : ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

### 4.1 Ερευνητική μέθοδος

Σκοπός της παρούσας έρευνας ήταν να διερευνήσει τις γνώσεις και τις απόψεις σχετικά με τη νόσο της Κυστικής Ίνωσης. Η συλλογή των απαραίτητων πληροφοριών πραγματοποιήθηκε κατά το διάστημα 10 Δεκεμβρίου έως 30 Δεκεμβρίου 2013. Το ερωτηματολόγιο της έρευνας συμπληρώθηκε από δείγμα 200 ατόμων, εκ των οποίων οι 88 ήταν άνδρες ενώ οι 112 ήταν γυναίκες. Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο περιέχει 12 ερωτήσεις κλειστού τύπου.

Μετά την συγκέντρωση των ερωτηματολογίων ακολούθησε το στάδιο της επεξεργασίας τους. Στο στάδιο αυτό πραγματοποιήθηκε ο έλεγχος όλων των ερωτηματολογίων προκειμένου να διασφαλιστεί ότι τα ερωτηματολόγια ήταν συμπληρωμένα πλήρως. Ακολούθως έγινε η καταγραφή τους σε πρόγραμμα μέσω του οποίου ολοκληρώθηκε και η επεξεργασία τους. Το πρόγραμμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν το excel. Τα συμπεράσματα που πρόεκυψαν αναλύονται λεπτομερώς παρακάτω.

### 4.2 Παρουσίαση της έρευνας

Ερώτηση 1<sup>η</sup>: Το φύλο των ερωτηθέντων.



wopB8D3.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet1.xls

Από τους 200 ερωτηθέντες οι 88 είναι άνδρες ενώ οι 112 είναι γυναίκες. Με άλλα λόγια, το 44% του δείγματος μας είναι άντρες και το 56% είναι γυναίκες.

	<b>Αριθμοί</b>	<b>Ποσοστά (%)</b>
<b>Άντρες</b>	88	44%
<b>Γυναίκες</b>	112	56%
<b>Σύνολο</b>	200	100%

Ερώτηση 2<sup>η</sup>: Η ηλικία των ερωτηθέντων.



wopB942.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet2.xls

Από τους 88 άντρες του δείγματος μας οι 40 είναι μεταξύ της ηλικίας 15 – 25 ετών, οι 24 είναι μεταξύ της ηλικίας 25 – 35 ετών, οι 12 είναι μεταξύ της ηλικίας 36 – 46 ετών και οι 12 τελευταίοι άντρες είναι 47 ετών και άνω. Αντίστοιχα, από τις 112 γυναίκες του δείγματος μας οι 42 είναι μεταξύ της ηλικίας 15 – 25 ετών, οι 34 είναι μεταξύ της ηλικίας 25 – 35 ετών, οι 20 είναι μεταξύ της ηλικίας 36 – 46 ετών και οι 16 τελευταίες γυναίκες είναι 47 ετών και άνω.

<b>Ηλικιακά Διαστήματα</b>	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
15 – 25	20%	21%	41%
25– 35	12%	17%	29%
36 – 46	6%	10%	16%
47+	6%	8%	14%

<b>Ηλικιακά Διαστήματα</b>	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
30 – 40	40	42	82
41 – 50	24	34	58
51 – 60	12	20	32
61+	12	16	28

Ερώτηση 3<sup>η</sup>: Το μορφωτικό επίπεδο των ερωτηθέντων.



wopB971.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet3.xls

Από τους άντρες ερωτηθέντες το 20% απάντησε πως η εκπαίδευσή τους αφορά 12 έτη και άνω (τριτοβάθμια εκπαίδευση), το 18% απάντησε 6 έως 12 χρόνια (δευτεροβάθμια εκπαίδευση) και τέλος, έως 6 χρόνια (πρωτοβάθμια εκπαίδευση) απάντησε το 6%. Αντίστοιχα, από τις γυναίκες του δείγματος μας το 26% απάντησε πως η εκπαίδευσή τους αφορά 12 έτη και άνω, το 17% απάντησε 6 έως 12 χρόνια και τέλος, έως 6 χρόνια απάντησε το 13%.

Έτη μορφωτικής εκπαίδευσης	Άντρες	Γυναίκες	Σύνολο
>12 χρόνια	20%	26%	46%
6 - 12 χρόνια	18%	17%	35%
Έως 6 χρόνια	6%	13%	19%

Έτη μορφωτικής εκπαίδευσης	Άντρες	Γυναίκες	Σύνολο
>12 χρόνια	40	52	92
6 - 12 χρόνια	36	34	70
Έως 6 χρόνια	12	26	38

Ερώτηση 4<sup>η</sup> : Είστε ενημερωμένος-ή για την ινοκυστική νόσο ή αλλιώς για την κυστική ίνωση;



wopB992.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet4.xls

Στην ερώτηση αυτή απάντησαν ναι 62 άντρες και 58 γυναίκες, ενώ όχι απάντησαν 26 άντρες και 54 γυναίκες. Με άλλα λόγια, το 60% του δείγματος μας απάντησε πως είναι ενημερωμένο, ενώ το 40% του δείγματος μας απάντησε πως δεν είναι.

	<b>Ενήμεροι</b>	<b>Μη Ενήμεροι</b>
Άντρες	31%	13%
Γυναίκες	29%	27%
Σύνολο	60%	40%

	<b>Ενήμεροι</b>	<b>Μη Ενήμεροι</b>
Άντρες	62	26
Γυναίκες	58	54
Σύνολο	120	80

Ερώτηση 5<sup>η</sup> : Γνωρίζετε αν είστε φορέας της νόσου;



wopB9A2.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet5.xls

Στην παραπάνω ερώτηση 66 άντρες και 84 γυναίκες απάντησαν ναι, ενώ 22 άντρες και 28 γυναίκες απάντησαν όχι. Με άλλα λόγια, το 75% (33% άντρες και 42% γυναίκες) του δείγματος μας απάντησε πως γνωρίζει αν είναι φορείς της νόσου, ενώ το 25% (11% άντρες και 14% γυναίκες) όχι.

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	66	84	150
<b>ΟΧΙ</b>	22	28	50

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	33%	42%	75%
<b>ΟΧΙ</b>	11%	14%	25%

Ερώτηση 6<sup>η</sup> : Έχετε κάποιο κοντινό σας πρόσωπο το οποίο να είναι φορέας της νόσου;



wopB9C2.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet6.xls

Στην παραπάνω ερώτηση 58 άντρες και 74 γυναίκες απάντησαν ναι, ενώ 30 άντρες και 38 γυναίκες απάντησαν όχι. Με άλλα λόγια, το 66% (29% άντρες και 37% γυναίκες) του δείγματος μας απάντησε πως έχει κάποιο κοντινό πρόσωπο το οποίο είναι φορέας της νόσου ενώ το 34% το δείγματος μας (15% άντρες και 19% γυναίκες) δεν έχει.

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	58	74	132
<b>ΟΧΙ</b>	30	38	68

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	29%	37%	66%
<b>ΟΧΙ</b>	15%	19%	34%

Ερώτηση 7<sup>η</sup>: Γνωρίζετε τα συμπτώματα της νόσου;



wopB9E3.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet7.xls

Στην παραπάνω ερώτηση, απάντησαν ναι 30 άντρες και 64 γυναίκες, ενώ όχι απάντησαν 58 άντρες και 48 γυναίκες. Με άλλα λόγια, το 47% του δείγματος μας (15% άντρες και 32% γυναίκες) απάντησε πως γνωρίζει τα συμπτώματα της νόσου, ενώ το 53% του δείγματος μας (29% άντρες και 24% γυναίκες) απάντησε πως δεν τα γνωρίζει.

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	30	64	94
<b>ΟΧΙ</b>	58	48	106

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	15%	32%	47%
<b>ΟΧΙ</b>	29%	24%	53%

Ερώτηση 8<sup>η</sup>: Γνωρίζετε τις μεθόδους πρόληψης της νόσου;



wopB9F3.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet8.xls

Στην παραπάνω ερώτηση, απάντησαν ναι 50 άντρες και 60 γυναίκες, ενώ όχι απάντησαν 38 άντρες και 52 γυναίκες. Με άλλα λόγια, το 55% του δείγματος μας (25% άντρες και 30% γυναίκες) απάντησε ναι, ενώ το 45% του δείγματος μας (19% άντρες και 26% γυναίκες) απάντησε όχι.

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	50	60	110
<b>ΟΧΙ</b>	38	52	90

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	25%	30%	55%
<b>ΟΧΙ</b>	19%	26%	45%

Ερώτηση 9<sup>η</sup>: Γνωρίζετε τους τρόπους αντιμετώπισης της νόσου;



wopBA13.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet9.xls

Στην παραπάνω ερώτηση, απάντησαν ναι 64 άντρες και 98 γυναίκες, ενώ όχι απάντησαν 24 άντρες και 14 γυναίκες. Με άλλα λόγια, το 81% του δείγματος μας (32% άντρες και 49% γυναίκες) απάντησε ναι, ενώ το 19% του δείγματος μας (12% άντρες και 7% γυναίκες) απάντησε όχι.

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	64	98	162
<b>ΟΧΙ</b>	24	14	38

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	32%	49%	81%
<b>ΟΧΙ</b>	12%	7%	19%

Ερώτηση 10<sup>η</sup>: Έχετε παρακολουθήσει κάποια σχετική ομιλία ή κάποιο σχετικό ντοκιμαντέρ;



wopBA34.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet10.xls

Στην παραπάνω ερώτηση, απάντησαν ναι 68 άντρες και 96 γυναίκες, ενώ όχι απάντησαν 20 άντρες και 16 γυναίκες. Με άλλα λόγια, το 82% του δείγματος μας (34% άντρες και 48% γυναίκες) απάντησε ναι, ενώ το 18% του δείγματος μας (10% άντρες και 8% γυναίκες) απάντησε όχι.

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	68	96	164
<b>ΟΧΙ</b>	20	16	36

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	34%	48%	82%
<b>ΟΧΙ</b>	10%	8%	18%

Ερώτηση 11<sup>η</sup>: Θα ενδιαφερόσασταν να συμμετάσχετε σε κάποιο σχετικό σεμινάριο ή ομιλία;



wopBA44.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet11.xls

Στην παραπάνω ερώτηση, ναι απάντησαν 48 άντρες κα 52 γυναίκες, ενώ όχι απάντησαν 40 άντρες και 60 γυναίκες.

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	48	52	100
<b>ΟΧΙ</b>	40	60	100

Με άλλα λόγια, ναι απάντησε το 50% του δείγματος μας απάντησε ναι (24% άντρες και 26% γυναίκες), το υπόλοιπο 50% απάντησε όχι (20% άντρες και 30<sup>5</sup> γυναίκες).

	<b>Άντρες</b>	<b>Γυναίκες</b>	<b>Σύνολο</b>
<b>ΝΑΙ</b>	24%	26%	50%
<b>ΟΧΙ</b>	20%	30%	50%

Ερώτηση 12<sup>η</sup>: Θα ενδιαφερόσασταν να συμμετάσχετε σε κάποια μεταγενέστερη έρευνα σχετικά με τη ινοκυστική νόσο;



wopBA64.tmpMicrosoft\_Excel\_97-2003\_Worksheet12.xls

Στην ερώτηση αυτή απάντησαν ναι 62 άντρες και 58 γυναίκες, ενώ όχι απάντησαν 26 άντρες και 54 γυναίκες. Με άλλα λόγια, το 60% του δείγματος μας απάντησε ναι, ενώ το 40% του δείγματος μας απάντησε όχι.



	<b>ΝΑΙ</b>	<b>ΟΧΙ</b>
Άντρες	31%	13%
Γυναίκες	29%	27%
Σύνολο	60%	40%

	<b>ΝΑΙ</b>	<b>ΟΧΙ</b>
Άντρες	62	26
Γυναίκες	58	54
Σύνολο	120	80

## ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ

Από τους 200 ερωτηθέντες οι 88 είναι άνδρες ενώ οι 112 είναι γυναίκες. Στην ερώτηση αν είστε ενημερωμένος για την κυστική ίνωση το 60% του δείγματος μας απάντησε πως είναι ενημερωμένο, ενώ το 40% του δείγματος μας απάντησε πως δεν είναι. Στην ερώτηση αν γνωρίζεται αν είστε φορέας της νόσου το 75% (33% άντρες και 42% γυναίκες) του δείγματος μας απάντησε πως γνωρίζει αν είναι φορέας της νόσου, ενώ το 25% (11% άντρες και 14% γυναίκες) όχι. Στην ερώτηση αν έχετε κάποιο κοντινό πρόσωπο το οποίο είναι φορέας της νόσου το 66% (29% άντρες και 37% γυναίκες) του δείγματος μας απάντησε ναι ενώ το 34% του δείγματος μας (15% άντρες και 19% γυναίκες) όχι. Σε επόμενη ερώτηση, το 47% του δείγματος μας (15% άντρες και 32% γυναίκες) απάντησε πως γνωρίζει τα συμπτώματα της νόσου, ενώ το 53% του δείγματος μας (29% άντρες και 24% γυναίκες) απάντησε πως δεν τα γνωρίζει. Στην ερώτηση αν γνωρίζεται τους τρόπους αντιμετώπισης της νόσου το 55% του δείγματος μας (25% άντρες και 30% γυναίκες) απάντησε ναι, ενώ το 45% του δείγματος μας (19% άντρες και 26% γυναίκες) απάντησε όχι. Στην ερώτηση αν έχετε παρακολουθήσει κάποια σχετική ομιλία ή κάποιο σχετικό ντοκιμαντέρ το 82% του δείγματος μας (34% άντρες και 48% γυναίκες) απάντησε ναι, ενώ το 18% του δείγματος μας (10% άντρες και 8% γυναίκες) απάντησε όχι. Στην ερώτηση αν θα ενδιαφερόσασταν να συμμετάσχετε σε κάποιο σχετικό σεμινάριο ή ομιλία ναι απάντησε το 50% του δείγματος μας απάντησε ναι (24% άντρες και 26% γυναίκες), το υπόλοιπο 50% απάντησε όχι (20% άντρες και 30% γυναίκες). Στην ερώτηση αν ενδιαφερόσασταν να συμμετάσχετε σε κάποια μεταγενέστερη έρευνα σχετικά με τη ινοκυστική νόσο το 60% του δείγματος μας απάντησε ναι, ενώ το 40% του δείγματος μας απάντησε όχι.

## ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Araujo, F. G., Novaes, F. C., Santos, N. P., Martins, V. C., Souza, S. M., Santos, S. E., και συν. (2005). Prevalence of delta and mutations among cystic fibrosis patients in the North of Brazil. *σ. 19.*

Aris, R. M., Merkel, P. A., Bachrach, L. K., Borowitz, D. S., Boyle, M. P., Elkin, S. L., και συν. (2005). Guide to Bone Health and Disease in Cystic Fibrosis. *Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, σ. 90, 1888.*

Bartoszewski, R. A., Lablonsky, M., Bartoszewska, S., Stevenson, L., Dai, Q., Kappes, J., και συν. (2010). A Synonymous Single Nucleotide Polymorphism in CFTR. Alters the Secondary Structure of the mRNA and the Expression of the Mutant Protein. *Journal of Biological Chemistry., σ. 285.*

Bobadilla, J. L., Macek, M. J., Fine, J. P., & Farrell, P. M. (2002). Cystic fibrosis: a worldwide analysis of CFTR mutation-correlation with incidence data and application to screening. *Hum Mutat, σ. 19.*

Boyle, M. P. (2003). Nonclassical cystic fibrosis and CFTR-related diseases. *Curr Opin Pulm Med, σ. 9.*

Buzzetti, R., Salvatore, D., Baldo, E., Forneris, M. P., Lusidi, V., Manunza, D., και συν. (2009). An overview of international literature from cystic fibrosis registries: Mortality and survival in cystic fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis, σ. 229.*

Charizopoulou, N., Wilke, M., Dorsch, M., Bot, A., Jorna, H., Jansen, S., και συν. (2006). Spontaneous rescue from cystic fibrosis in a mouse model. *BMC Genet, σ. 7.*

Collins, F. (1992). Cystic fibrosis: molecular biology and therapeutic implications. *Science, σ. 256.*

Comeau, A. M., Accurso, F. J., White, T. B., Campbell, P. W., Hoffman, G., Parad, R. B., και συν. (2007). Guidelines for Implementation of Cystic Fibrosis Newborn Screening Programs: Cystic Fibrosis Foundation Workshop Report. *Στο Pediatrics σ. 119.*

Corey, M., McLaughlin, F. J., Williams, M., & Levison, H. (1988). A comparison of survival, growth, and pulmonary function in patients with cystic fibrosis in Boston and Toronto. *J Clin Epidemiol, σ. 41.*

Cuthbert, A. W., Halstead, J., Ratcliff, R., Colledge, W. H., & Evans, M. J. (1995). The genetic advantage hypothesis in cystic fibrosis heterozygotes: a murine study. *Journal of Physiol, σ. 482.*

Dasenbrook, E. C., Merlo, C. A., Diener-West, M., Lechtzin, N., & Boyle, M. P. (2008). Persistent methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* and rate of decline in cystic fibrosis. *σ. 178.*

Davies, J. C., Geddes, D. M., & Alton, E. W. (2001). Gene therapy for cystic fibrosis. *The Journal of Gene Medicine. σ. 3.*

Davis, P. B. (2006). Cystic Fibrosis Since 1938. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 173.

De Boeck, K., Wilschanski, M., Castellani, C., Taylor, C., Cuppens, H., Dodge, J., και συν. (2006). Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* σ. 627.

Domingo-Ribas, C., & Bosque-Garcia, M. (2006). Nasal potential difference test to diagnose cystic fibrosis. *Arch Bronconeumol*. σ. 42.

Donaldson, S. H., Bennett, W. D., Zeman, K. L., Knowles, M. R., Tarran, R., & Boucher, R. C. (2006). Mucus Clearance and Lung Function in Cystic Fibrosis with Hypertonic Saline. *New England Journal of Medicine*, σ. 354.

Egan, T. M. (2008). Solid benefit of lung transplantation for some children with cystic fibrosis. *Pediatr Transplant* σ. 14.

Elder, D. A., Wooldridge, J. L., Donal, L. M., & D'Alessio, D. A. (2007). Glucose tolerance, insulin secretion, and insulin sensitivity in children and adolescents with cystic fibrosis and no prior history of diabetes. σ. 151.

Elkins, M. R., Robinson, M., Rose, B. R., Harbour, C., Moriarty, C. P., Marks, G. B., και συν. (2006). A controlled trial of long-term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med*, σ. 229.

Equi, A., Balfour-Lynn, I. M., Buse, A., & Rosenthal, M. (2002). Long term azithromycin in children with cystic fibrosis: a randomised, placebo-controlled crossover trial. *Lancet*, σ. 978.

Farrell, P. M., Rosenstein, B. J., White, T. B., Accurso, F. J., Castellani, C., Cutting, G. R., και συν. (2008). Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*, σ. 4.

Feranchak, A. P. (2004). Hepatobiliary complications of cystic fibrosis. *Curr Gastroenterol Rep*.

Flotte, T. R., & Laube, B. L. (2001). Gene Therapy in Cystic Fibrosis. *Chest*, σ. 124.

Flume, P. A., O'Sullivan, B. P., Robinson, K. A., Goss, C. H., Mogayzel, P. J., Willey-Courand, D. B., και συν. (2007). Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, σ. 957.

Goldberg, H. J., & Deykin, A. (2007). Advances in lung transplantation for patients who have cystic fibrosis. *Clin Chest Med*, σ. 445.

Griesenbach, U., Geddes, D. M., & Alton, E. W. (2006). Gene therapy progress and prospects: cystic fibrosis. *Gene Ther*, σ. 1061.

Handyside, A. H., Lesko, J. G., Tarin, J. J., Winston, R. M., & Hughes, M. R. (1992). Birth of a Normal Girl after in Vitro Fertilization and Preimplantation Diagnostic Testing for Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, σ. 905.

Hausman, G. (2011). Το Κύτταρο: Μια Μοριακή Προσέγγιση.

Hoiby, N., Frederiksen, B., & Pressler, T. (2005). Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst Fibros*, 4 Suppl 2, σ. 49.

Juan-Fita MJ. (2011, December 2). Expanded newborn screening in the Region of Murcia, Spain. Three-years experience. *Med Clin (Barc)*.

Kanavakis, M. T. (2006). Screening for cystic fibrosis mutations: Methods for molecular diagnosis, prenatal diagnosis and carrier identification amongst the high-risk individuals the Greek experience. *Archives of Hellenic Medicine*, σ. 455.

Kashofer, K., & Bonnet, D. (2005). Gene Therapy Progress and Prospects: Stem cell plasticity. *Gene Ther*, σ. 1229.

Kere, J., Savilahti, E., Norio, R., Estivill, X., & De La Chapell, A. (1990). Cystic fibrosis mutation delta in Finland: other mutations predominate. *Hum Genet*, σ. 41.

Kerem, B., Rommens, J. M., Markiewicz, D., Chakravarti, A., Buchwalt, M., & Chui, L. C. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science*, σ. 107.

Khan, T. Z., Wagener, J. S., Bost, T., Martinez, J., Accurso, F. J., & Riches, D. W. (1995). Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*, 151, σ. 1075.

Konstan, M. W., Butler, S. M., Wohl, M. E., Stoddard, M., Matousek, R., Wagener, J. S., και συν. (2003). Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*, σ. 142.

Koyama, H., & Geddes, D. M. (1997). Erythromycin and diffuse panbronchiolitis. *Thorax*, σ. 915.

Kukavaca-Ibrulj, I., & Levesque, R. C. (2008). Animal models of chronic lung infection with *Pseudomonas aeruginosa*: useful tools for cystic fibrosis studies. *Laboratory Animals*, σ. 42.

Legrys, V. A., Yankaskas, J. R., Quittell, L. M., Marshall, B. C., & Mogayzei, P. J. (2007). Diagnostic sweat testing: the Cystic Fibrosis Foundation guidelines. *Jourale Pediatr*, σ. 151.

Liou, T. G., Adler, F. R., Cox, D. R., & Cahill, B. C. (2007). Lung Transplantation and Survival in Children with Cystic Fibrosis. *New England Journal of Medicine*, σ. 2143.

Mastella, G., Rainisio, M., Harms, H. K., Hodson, M. E., Koch, C., Navarro, J., και συν. (2000). Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis. A European epidemiological study. Epidemiologic Registry of Cystic Fibrosis. *Eur Respir J*, σ. 464.

Mickle, J. E., & Cutting, G. R. (1998). Clinical implications of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator mutations. *Clin Chest Med*, σ. 443.

Milla, C. E., Billings, J., & Moran, A. (2005). Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. *Diabetes Care*, σ. 2141.

- Milla, P. J. (1998). Cystic fibrosis: present and future. *Digestion*, σ. 57.
- Modiano, G., Ciminelli, B. M., & Pignatti, P. F. (2007). Cystic fibrosis and lactase persistence: a possible correlation. *Eur J Hum Genet*, σ. 255.
- Newton, J., Graham, J., Mcloughlin, K., Moore, A., & Mctavish, D. (2000). Change in primary health care: new wine in old bottles. *Journale Manag Med*, σ. 37.
- Noon P. & Knowles M., 2. (2001). CFTR-opathies: disease phenotypes associated with cystic fibrosis transmembrane regulator gene mutations. *Respiratory Research*, σ. 328.
- Nussbaum, M. (2011). Willard. Ιατρικές Εκδόσεις Π. Χ. Πασχαλίδης.
- Olson, D. L., & Schwenk, W. F. (2004). Nutrition for Patients With Cystic Fibrosis. *Nutrition in Clinical Practice*, σ. 19, 575.
- Ordonez, C. L., Stulbarg, M., Grundland, H., Liu, J. T., & Boushey, H. A. (2001). Effect of clarithromycin on airway obstruction and inflammatory markers in induced sputum in cystic fibrosis: A pilot study. *Pediatric Pulmonology*, σ. 29.
- Orenstein, D. M., & Higgins, L. W. (2005). Update on the role of exercise in cystic fibrosis. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. σ. 519.
- Orozco, L., Chavez, M., Saldana, Y., Velazquez, R., Carnevale, A., Gonzalez-Del Angel, A., και συν. (2006). Cystic fibrosis: molecular update and clinical implications. *Rev Invest Clinic*, σ. 139.
- O'Sullivan B.P. & Freedman S.D., 2. (2009, March 2). Cystic Fibrosis. *The Lancet*, σ. 373, 1891.
- Peterson, M. L., Jacobs, D. R., & Milla, C. E. (2003). Longitudinal Changes in Growth Parameters Are Correlated With Changes in Pulmonary Function in Children With Cystic Fibrosis. *Pediatrics*, σ. 588.
- Quinton, P. M. (2007). Cystic Fibrosis: Lessons from the Sweat Gland. *Physiology*, σ. 212.
- Ratjen F. & Doring G., 2. (2003). Cystic Fibrosis. *Lancet*, σ. 681.
- Riedel, B. D. (1997). Gastrointestinal manifestations of cystic fibrosis. *Pediatr Ann*, σ. 235.
- Rommens, J., Iannuzzi, M., Kerem, B., Drumm, M., Melmer, G., Dean, M., και συν. (1989). Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. *Science*, σ. 1059.
- Rosenberg, M. F., O'Ryan, L. P., Hughes, G., Zhao, Z., Aleksandrov, L. A., Riordan, J. R., και συν. (2011). The Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR). *Journal of Biological Chemistry*, σ. 647.
- Rosenfeld, M., Ramsey, B. W., & Gibson, R. L. (2003). Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*, σ. 492.

Rosenfeld, M., Siegfried, W., Yoshimura, K., Yoneyama, K., Fukayama, M., Stier, L., και συν. (1991). Adenovirus-mediated transfer of a recombinant alpha antitrypsin gene to the lung epithelium in vivo. *Science*, σ. 431-434.

Rosenstein, B. J., & Cutting, G. R. (1998). The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. . *J Pediatr*, σ. 589.

Russel, P. J. (2009). *Genetics. Μια Μεντελική Προσέγγιση.*

Saleheen, D., & Frossard, P. M. (2008). The cradle of the deltaF508 mutation. *J. Ayub Med Coll Abbottabad*, σ. 157.

Salvatore, F., Scudiero, O., & Castaldo, G. (2002). Genotype-phenotype correlation in cystic fibrosis: the role of modifier genes. *Am J Med Genet*, σ. 88.

Schuler, D., Sermet-Gaudelus, I., Wilschanski, M., Ballmann, M., Dechaux, M., Edelman, A., και συν. (2004). Basic protocol for transepithelial nasal potential difference measurements. *J Cyst Fibros*, 3 Suppl σ. 151-5.

Schwernk, W. F., & Olson, D. L. (2004). Nutrition for Patients With Cystic Fibrosis. *Nutrition in Clinical Practice*, σ. 19.

Schwiebert, E. M., Benos, D. J., Egan, M. E., Stutts, M. J., & Guggino, W. B. (1999). CFTR is a conductance regulator as well as a chloride channel. *Physiol Rev*, σ. 145.

Spencer, H., Rampling, D., Aurora, P., Bonnet, D., Hart, S. L., & Jaffe, A. (2005). Transbronchial biopsies provide longitudinal evidence for epithelial . chimerism in children following sex mismatched lung transplantation. *Thorax*, σ. 60-62.

Steinkamp, G., Wiedemann, B., Rietschel, E., Krahl, A., Gielen, J., Bartheimer, H., και συν. (2005). Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*, σ. 41.

Stevens, D. A., Moss, R. B., Kurup, V. P., Knutsen, A. P., Greenberger, P., Judson, M. A., και συν. (2003). Allergic bronchopulmonary aspergillosis in cystic fibrosis--state of the art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*, σ.225.

Taccetti, G., Campana, S., Festini, F., Mascherini, M., & Doring, G. (2005). Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*, σ. 458.

Therrell, B. L., Lloyd-Puryear, M. A., & Mann, M. Y. (2005). Understanding newborn screening system issues with emphasis on cystic fibrosis screening. *J Pediatr*, σ. 6-10.

Thompson, M. W., McInnes, R. R., & Willard, H. F. (2003). *Ιατρική γενετική.*

Treggiari, M. M., Retsch-Bogart, G., Mayer-Hamblett, N., Khan, L., Spencer, T., Orenstein, D., και συν. (2011). Comparative Efficacy and Safety of Randomized

Regimens to Treat Early *Pseudomonas aeruginosa* Infection in Children With Cystic Fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med*, σ. 847.

Trulock, E. P., Christie, J. D., Edwards, L. B., Boucek, M. M., Aurora, P., Taylor, D. O., και συν. (2007). Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: twenty-fourth official adult lung and heart-lung transplantation report-2007. *J Heart Lung Transplant*, σ. 782.

Turcios, N. L. (2005). Cystic fibrosis: an overview. *J Clin Gastroenterol*, σ. 307.

Vankeerberghen, A., Cuppens, H., & Cassiman, J. (2002). The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator: an intriguing protein with pleiotropic functions. *Journale Cystic Fibrosis*, σ. 13.

Verma, N., Bush, A., & Buchdahl, R. (2005). Is there still a gender gap in cystic fibrosis? *Chest*, σ. 2824.

Wang, G., Bunnell, B. A., Painter, R. G., Quiniones, B. C., Tom, S., Lanson, N. A., και συν. (2005). Adult stem cells from bone marrow stroma differentiate into airway epithelial cells: Potential therapy for cystic fibrosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, σ. 186.

Wennberg, C., & Kucinkas, V. (1994). Low frequency of the delta mutation in Finno-Ugrian and Baltic populations. *Hum Hered*, σ. 169.

Wilfond, B. S., Parad, R. B., & Fost, N. (2005). Balancing benefits and risks for cystic fibrosis newborn screening: implications for policy decisions. *J. Pediatr*, σ. 109.

Williams, N. (2006). Footprint fears for new TB threat. *Current biology: CB*, σ. 821.

Wine, J. J. (2010). The Development of Lung Disease in Cystic Fibrosis Pigs. *Science Translational Medicine*, σ. 19.

Wiuf, C. (2001). Do delta F508 heterozygotes have a selective advantage? *Genet Res*, σ. 41.

Worter, J., Seeney, S., Bell, S., Bowler, S., Masel, P., & McCormack, J. (2002). Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax*, σ. 212-216.

Yankaskas, J. R., Marshall, B. C., Sufian, B., Simon, R. H., & Rodman, D. (2004). Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest*, σ. 31.

Yu, H., Nasr, S. Z., & Deretic, V. (2000). Innate Lung Defenses and Compromised *Pseudomonas aeruginosa* Clearance in the Malnourished Mouse Model of Respiratory Infections in Cystic Fibrosis. *Infection and Immunity*, σ. 142.

Ziady, A. G., & Davis, P. B. (2006). Current prospects for gene therapy of cystic fibrosis. *Curr Opin Pharmacol*, σ. 515.

Zielenski, J. (2000). Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration*, σ. 117.

## ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

### ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ

Σας ζητούμε να πάρετε μέρος στην παρούσα έρευνα η οποία διερευνά τη νόσο της Κυστικής Ίνωσης.

Δεν υπάρχουν σωστές ή λάθος απαντήσεις. Θα τηρηθεί εχεμύθεια και ανωνυμία. Τα ευρήματα της έρευνας θα χρησιμοποιηθούν αποκλειστικά στα πλαίσια της εκπόνησης της πτυχιακής μας εργασίας. <mailto:akiridis@uowm.gr>

*Σας ευχαριστούμε για τη συμμετοχή σας.*

- ΤΟ ΦΥΛΟ ΤΩΝ ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΩΝ

ΓΥΝΑΙΚΑ                       ΑΝΔΡΑΣ

- ΗΛΙΚΙΑ ΤΩΝ ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΩΝ

15-25                       26-35                       36-46                       47+

- ΜΟΡΦΩΤΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ ΕΡΩΤΗΘΕΝΤΩΝ

ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ     ΔΕΥΤΕΡΟΒΑΘΜΙΑ                       ΤΡΙΤΟΒΑΘΜΙΑ

- Είστε ενημερωμένος-ή για την ινοκυστική νόσο ή αλλιώς για την    κυστική ίνωση;

ΝΑΙ     ΟΧΙ

- Γνωρίζετε αν είστε φορέας της νόσου;

ΝΑΙ     ΟΧΙ

- Έχετε κάποιο κοντινό σας πρόσωπο το οποίο να είναι φορέας της νόσου;

ΝΑΙ     ΟΧΙ

- Γνωρίζετε τα συμπτώματα της νόσου;

ΝΑΙ     ΟΧΙ

- Γνωρίζετε τις μεθόδους πρόληψης της νόσου;

ΝΑΙ     ΟΧΙ

- Γνωρίζετε τους τρόπους αντιμετώπισης της νόσου;



*ΝΑΙ*

*ΟΧΙ*

- Έχετε παρακολουθήσει κάποια σχετική ομιλία ή κάποιο σχετικό ντοκιμαντέρ;

*ΝΑΙ*

*ΟΧΙ*

- Θα ενδιαφερόσασταν να συμμετάσχετε σε κάποιο σχετικό σεμινάριο ή ομιλία;

*ΝΑΙ*

*ΟΧΙ*

- Θα ενδιαφερόσασταν να συμμετάσχετε σε κάποια μεταγενέστερη έρευνα σχετικά με τη ινοκυστική νόσο;

*ΝΑΙ*

*ΟΧΙ*