



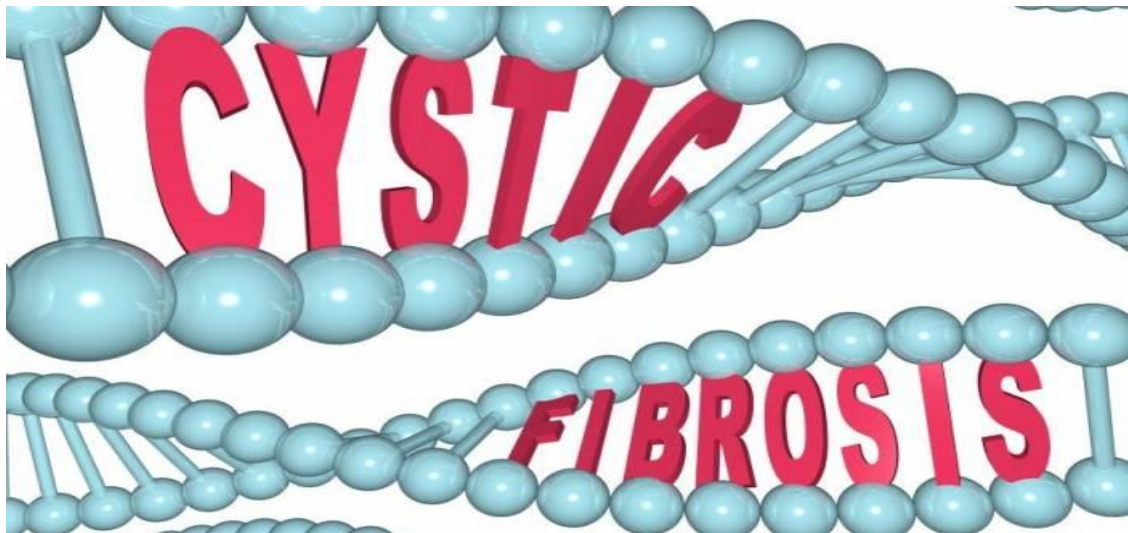
ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

# ΙΝΩΔΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗ ΝΟΣΟΣ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ( Cystic Fibrosis and Nursing Intervention)

ΔΟΥΒΟΣ ΑΓΓΕΛΟΣ (Α.Μ 7907)

ΕΠΙΒΛΕΠΟΥΣΑ ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ ΤΣΙΜΑ ΡΟΔΘΕΑ



ΠΑΤΡΑ 2014



## **Ευχαριστίες**

Στο σημείο αυτό αισθάνομαι την ανάγκη να εκφράσω τις ειλικρινείς και θερμές ευχαριστίες μου σε όσους συνέβαλαν στην ολοκλήρωση αυτής της προσπάθειας.

Πρώτα απ' όλα θα ήθελα να ευχαριστήσω την επιβλέπουσα καθηγήτρια μου κ. Τσιμά Ροδοθέα για την καθοδήγησή της, την αμέριστη υποστήριξη της, τις ουσιώδεις συμβουλές της καθώς και για την ενθάρρυνση και συμπαράσταση που μου παρείχε σε όλο αυτό το διάστημα.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένεια μου για την καθημερινή τους συμπαράσταση, την υπομονή τους αλλά και για την ψυχολογική και οικονομική υποστήριξη που μου προσέφεραν σε όλο το διάστημα των σπουδών μου.

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ:

Summary.....	6
Περίληψη .....	8
Εισαγωγή .....	10
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1: ΓΕΝΙΚΗ ΕΙΣΑΓΩΓΗ .....	12
1.1 Κύτταρο .....	12
1.2 Ευκαρυωτικά κύτταρα.....	13
1.3 Κυτταρικός Κύκλος .....	16
1.4 Φάσεις κυτταρικού κύκλου .....	16
1.5 Ρύθμιση Κυτταρικού Κύκλου .....	18
1.6 Σημεία ελέγχου Κυτταρικού Κύκλου .....	19
1.7 Μείωση .....	20
1.8 Μεταλλάξεις .....	22
1.8.1 Μεταλλαξογόνοι Παράγοντες .....	22
1.8.2 Σημειακές Μεταλλαγές .....	23
1.8.3 Χρωμοσωμικές Μεταλλαγές .....	24
1.8.4 Μεταλλάξεις Γονιδιώματος .....	24
1.9 Νόμοι του Mendel .....	25
1.9.1 Η χρωμοσωμική θεωρία της κληρονομικότητας.....	27
1.9.2 Γενετικές ανωμαλίες που υπακούουν στους νόμους του Mendel .....	28
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ .....	30
2.1 Ιστορική αναδρομή της νόσου.....	30
2.2 Γενετική της νόσου.....	32
2.3 Πρωτεΐνη CFTR.....	33
2.4 Κλινική συμπτωματολογία.....	35
2.4.1 Πνεύμονες και αναπνευστικό σύστημα.....	36
2.4.2 Συμπτώματα του γαστρικού συστήματος.....	38
2.4.3 Ενδοκρινικές διαταραχές-Πάγκρεας.....	39
2.4.4 Αναπαραγωγικό σύστημα.....	41
2.4.5 Ιδρωτοποιοί αδένες.....	42
2.5 Διάγνωση.....	43
2.5.1 Έλεγχος νεογνών(Newborn Screening).....	47
2.5.2 Προγεννητικός έλεγχος.....	48

2.5.3 Υπερηχογενές έντερο.....	49
2.6 Ποιότητα ζωής ασθενών.....	50
2.7 Επιδημιολογία.....	51
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ</b>	
<b>ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ.....</b>	<b>53</b>
3.1 Θεραπευτική αντιμετώπιση.....	53
3.1.1 Αντιμετώπιση εκδηλώσεων από τους πνεύμονες(φαρμακευτική αγωγή).....	55
3.1.2 Θεραπευτική αγωγή με χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων.....	59
3.1.3 Ρόλος του νοσηλευτή στη χορήγηση εισπνοών σε παιδιά.....	61
3.1.4 Μεταμόσχευση πνευμόνων.....	63
3.1.5 Διατροφική παρέμβαση – Διατροφή.....	63
3.1.6 Φυσιοθεραπεία και άσκηση.....	67
3.2 Νέοι Θεραπευτικοί Ορίζοντες.....	71
3.3 Γονιδιακή θεραπεία .....	73
3.4 Κυτταρική θεραπεία .....	77
<b>ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 : ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ.....</b>	<b>79</b>
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>83</b>

## **Summary**

### **What Is Cystic Fibrosis?**

Cystic fibrosis is an inherited chronic disease that affects the lungs and digestive system of about 30,000 children and adults in the United States (70,000 worldwide). A defective gene and its protein product cause the body to produce unusually thick, sticky mucus that:

- clogs the lungs and leads to life-threatening lung infections; and
- obstructs the pancreas and stops natural enzymes from helping the body break down and absorb food.

In the 1950s, few children with cystic fibrosis lived to attend elementary school. Today, advances in research and medical treatments have further enhanced and extended life for children and adults with CF. Many people with the disease can now expect to live into their 30s, 40s and beyond.

### **Symptoms of Cystic Fibrosis**

People with CF can have a variety of symptoms, including:

- very salty-tasting skin;
- persistent coughing, at times with phlegm;
- frequent lung infections;
- wheezing or shortness of breath;
- poor growth/weight gain in spite of a good appetite; and
- frequent greasy, bulky stools or difficulty in bowel movements.

### **Statistics**

- About 1,000 new cases of cystic fibrosis are diagnosed each year.
- More than 70% of patients are diagnosed by age two.
- More than 45% of the CF patient population is age 18 or older.
- The predicted median age of survival for a person with CF is in the early 40s.

## **The Cystic Fibrosis Foundation**

Since 1955, the Cystic Fibrosis Foundation has been the driving force behind the pursuit of a cure. Thanks to the dedication and financial backing of our supporters — patients, families and friends, clinicians, researchers, volunteers, individual donors, corporations and staff, we are making a difference.

- Learn more about Testing for Cystic Fibrosis.
- Explore all aspects of Living with CF at every stage of life.
- See what Treatments are available and what's in development.

## Περίληψη

### Τι είναι η Κυστική Ίνωση;

Η κυστική ίνωση είναι μια κληρονομική χρόνια ασθένεια που επηρεάζει τους πνεύμονες και το πεπτικό σύστημα σε περίπου 30.000 παιδιά και ενήλικες στις Ηνωμένες Πολιτείες (70.000 σε όλο τον κόσμο). Ένα ελαττωματικό γονίδιο και το προϊόν της πρωτεΐνης του προκαλεί τον οργανισμό να παράγει ασυνήθιστα παχιά, κολλώδη βλέννα που:

- φράζει τους πνεύμονες και οδηγεί σε μολύνσεις των πνευμόνων και έχει απειλητικές για τη ζωή επιπτώσεις
- εμποδίζει το πάγκρεας και σταματά φυσικά ένζυμα τα οποία δεν μπορούν να μεταβολίσουν και να απορροφήσουν τις τροφές .

Στη δεκαετία του 1950, ο αριθμός των παιδιών με κυστική ίνωση είχε μέσο όρο επιβίωσης την ηλικία των 6-10 ετών. Σήμερα, η πρόοδος στον τομέα της έρευνας και οι ιατρικές θεραπείες έχουν ενισχυθεί και έχει επεκταθεί η ζωή για τα παιδιά και τους ενήλικες με ΚΙ. Πολλοί άνθρωποι με την ασθένεια μπορούν τώρα να ζήσουν μέχρι τα '30τους, και τα '40 και σε ορισμένες περιπτώσεις παραπάνω. "

### Τα συμπτώματα της Κυστικής Ίνωσης :

Άτομα με ΚΙ μπορεί να έχουν μια ποικιλία συμπτωμάτων, όπως τα εξής:

- πολύ αλμυρή γεύση του δέρματος
- επίμονο βήχα, μερικές φορές με φλέγμα
- συχνές λοιμώξεις των πνευμόνων
- συριγμό ή δυσκολία στην αναπνοή
- κακή ανάπτυξη / αύξηση του σωματικού βάρους παρά την καλή όρεξη και
- συχνά λιπαρά, ογκώδη κόπρανα ή δυσκολία στην αφόδευση.

### Στατιστικά

- Περίπου 1.000 νέες περιπτώσεις της κυστικής ίνωσης που διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο.



- Πάνω από το 70% των ασθενών έχουν διαγνωστεί από την ηλικία των δύο.
- Πάνω από το 45% του πληθυσμού των ασθενών CF είναι 18 ετών ή μεγαλύτερα.
- Η προβλεπόμενη μέση ηλικία επιβίωσης για ένα άτομο με ΚΙ είναι στις αρχές της δεκαετίας των '40.

### **Το Ίδρυμα Κυστικής Ίνωσης**

Από το 1955, το Ίδρυμα Κυστικής Ίνωσης υπήρξε η κινητήρια δύναμη πίσω από την άσκηση μιας θεραπείας. Χάρη στην αφοσίωση και την οικονομική στήριξη των οπαδών - ασθενών, τις οικογένειες και τους φίλους, τους κλινικούς γιατρούς, ερευνητές, εθελοντές, μεμονωμένους χορηγούς, εταιρείες και προσωπικό, θα κάνουμε τη διαφορά.

- Μαθαίνουμε περισσότερα σχετικά με το τεστ διάγνωσης της Κυστικής Ίνωσης.
- Ανακαλύπτουμε όλες τις επιπτώσεις- συμπτώματα των ασθενών με κυστική ίνωση στο κάθε στάδιο της ζωής τους.
- Βλέπουμε ποιες θεραπείες είναι διαθέσιμες και ποιές βρίσκονται σε εξέλιξη.

## Εισαγωγή

Η κυστική ίνωση (cystic fibrosis) 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.

Η κυστική ίνωση μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονόμησης στους απογόνους. Προκαλείται από μία ποικιλία μεταλλάξεων στο γονίδιο του ρυθμιστή της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), το οποίο βρίσκεται στο έβδομο χρωμόσωμα. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια ρυθμιστική πρωτεΐνη (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), η οποία ελέγχει την διέλευση χλωρίου διαμέσου των μεμβρανών των επιθηλιακών κυττάρων διαφόρων οργάνων του σώματος όπως των πνευμόνων, του παγκρέατος, των ιδρωτοποιών αδένων και του εντέρου. Μεταλλάξεις στο γονίδιο προκαλούν μειωμένη παραγωγή ή λειτουργικότητα της πρωτεΐνης με αποτέλεσμα στο επιθήλιο των προσβαλλομένων οργάνων να παράγεται παχύρρευστη κολλώδης βλέννα η οποία αποφράσσει τους πόρους των αδένων με συνέπεια την προοδευτική καταστροφή του ιστού των οργάνων (ίνωση) και την τελική ανεπάρκεια του. Τα συμπτώματα πρωτοεμφανίζονται μέσα στον πρώτο χρόνο της ζωής, αλλά μπορεί να εμφανιστούν και αργότερα στην παιδική ηλικία. Η σοβαρότητα των συμπτωμάτων ποικίλει. Τα συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος είναι ο επίμονος βήχας, ο συριγμός, η δύσπνοια καθώς και οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του θώρακα που προκαλούν βλάβη στους πνεύμονες. Όσον αφορά στα γαστρεντερικά συμπτώματα διακρίνουμε τον υποσιτισμό, που οδηγεί σε μικρή σωματική ανάπτυξη και χαμηλή αύξηση του βάρους (ακόμη και αν ο ασθενής έχει καλή όρεξη και τρώει πολύ, καθώς το πρόβλημα εντοπίζεται στην χώνεψη και την απορρόφηση των τροφών), διογκωμένη κοιλιά, και δυσκοιλιότητα. Επιπλέον συμπτώματα είναι οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις των ιγμορείων, οι πολύποδες που σχηματίζονται στη μύτη, βλάβη του ήπατος που μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση, διαβήτης, παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος), πρόπτωση του ορθού, οστεοπόρωση (λέπτυνση των οστών) που εμφανίζεται λόγω κακής απορρόφησης ορισμένων τροφών και ιδίως της βιταμίνης D, η οποία είναι αναγκαία για τη διατήρηση υγιών οστών και η πολύ αλμυρή γεύση που έχει ο ιδρώτας.

Η **διάγνωση** της κυστικής ίνωσης πραγματοποιείται με τρεις κυρίως τρόπους: **α)** με εξέταση ιδρώτα: Ο γιατρός μπορεί να προγραμματίσει εξέταση ιδρώτα αν υποψιάζεται κυστική ίνωση από τα υπάρχοντα συμπτώματα. Αυτή η εξέταση μετρά την ποσότητα του άλατος (χλωριούχο νάτριο) στον ιδρώτα του δέρματος. Σ' αυτήν τη περίπτωση ο νοσηλευτής τοποθετεί στο άτομο ένα μικρό επίθεμα που είναι εμποτισμένο με ειδικό διάλυμα το οποίο διεγείρει τον ιδρώτα, πάνω στο χέρι ή στο πόδι. Πάνω στο επίθεμα τοποθετείται ένα μικρό ηλεκτρόδιο το οποίο τροφοδοτεί την περιοχή με ασθενές ηλεκτρικό ρεύμα και την διεγείρει για να παράγει ιδρώτα. Πρόκειται για μια ανώδυνη διαδικασία που το μόνο που αισθάνεται το άτομο είναι ένα μικρό γαργάλημα της περιοχής ή μικρή αύξηση της θερμοκρασίας. Μετά από αρκετή ώρα η περιοχή καθαρίζεται και ο ιδρώτας συλλέγεται για περίπου τριάντα λεπτά είτε σε πλαστικό σωληνάριο είτε σε ένα κομμάτι γάζας είτε σε διηθητικό χαρτί. Ο ιδρώτας που συλλέχτηκε αποστέλλεται στο εργαστήριο. Τα άτομα με κυστική ίνωση έχουν αφύσικα υψηλά επίπεδα άλατος στον ιδρώτα. Τα επίπεδα του νατρίου υπερβαίνουν τα 60 mmol/l και του χλωρίου υπερβαίνουν τα 70 mmol/l σε ένα δείγμα ιδρώτα. **β)**με γενετική εξέταση: Η γενετική εξέταση μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Λαμβάνονται μερικά κύτταρα είτε από το εσωτερικό του μάγουλου είτε από μια εξέταση αίματος και ελέγχονται για τον εντοπισμό του γονιδίου της κυστικής ίνωσης. **γ)**με έλεγχο: Στις μέρες μας όλα τα νεογέννητα ελέγχονται για κυστική ίνωση. Λαμβάνεται δείγμα με ένα μικρό τσίμπημα στην φτέρνα, περίπου την έκτη ημέρα μετά την γέννηση. Αυτό μπορεί να εντοπίσει μια χημική ουσία, που ονομάζεται immunoreactive trypsinogen, που είναι υψηλή σε βρέφη με κυστική ίνωση. Αν βρεθεί υψηλή, τότε γίνεται εξέταση ιδρώτα και γενετική εξέταση για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Αυτός ο έλεγχος θεωρείται σημαντικός, διότι όσο νωρίτερα γίνεται η διάγνωση, τόσο πιο γρήγορα μπορεί να αρχίσει η θεραπεία, η οποία βελτιώνει τις προοπτικές εξέλιξης της νόσου (πρόγνωση).

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

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 : Γενική Εισαγωγή

### 1.1 Κύτταρο

**Κύτταρο** ονομάζεται η βασική δομική και λειτουργική μονάδα που εκδηλώνει το φαινόμενο της ζωής. Έτσι, ως κύτταρο νοείται το μικρότερο δομικό συστατικό της έμβιας ύλης, που αποτελείται από μια συστηματικά οργανωμένη ομάδα μορίων, που βρίσκονται σε δυναμική αλληλεπίδραση μεταξύ τους. Το κύτταρο διαθέτει μορφολογική, φυσική και χημική οργάνωση και την ικανότητα της αφομοίωσης, της ανάπτυξης και της αναπαραγωγής. Είναι μια μονάδα της ζωής ανεξάρτητη ως προς την αυτορύθμιση και την προσαρμοστικότητα του σε σχέση με το περιβάλλον.

Οι οργανισμοί που αποτελούνται από περισσότερα από ένα κύτταρα ονομάζονται πολυκύτταροι, ενώ εκείνοι που αποτελούνται από ένα μοναδικό κύτταρο ονομάζονται μονοκύτταροι. Τα κύτταρα διακρίνονται σε προκαρυωτικά και ευκαρυωτικά, ανάλογα με το αν διαθέτουν σχηματισμένο πυρήνα (ευκαρυωτικά) ή όχι (προκαρυωτικά).

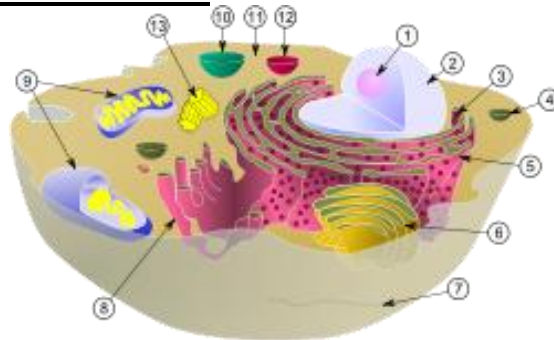
ΠΡΟΚΑΡΥΩΤΙΚΑ	ΕΥΚΑΡΥΩΤΙΚΑ
Μέγεθος 1-10 μm	Μέγεθος 10-100 μm
Δεν υπάρχει πυρήνας	Υπάρχει πυρήνας με διπλή μεμβράνη
ριβοσώματα στο κυτταρόπλασμα	ριβοσώματα στο ενδοπλασματικό δίκτυο
απλή δομή με λίγα οργανίδια	πολύπλοκη δομή με πολλά οργανίδια
ΟΧΙ μιτοχόνδρια	Έχουν μιτοχόνδρια
ΟΧΙ χλωροπλάστες	Έχουν χλωροπλάστες
«μοναχικά» κύτταρα	«μοναχικά κύτταρα», αποικίες ή πολυκύτταροι οργανισμοί

Διαφορές μεταξύ προκαρυωτικών και ευκαρυωτικών κυττάρων (Hausman, 2011)

## 1.2 Ευκαρυωτικά κύτταρα

Ένα ευκαρυωτικό κύτταρο στο οπτικό μικροσκόπιο φαίνεται σαν οροθετημένη ομοιογενής ημίρρευστη μάζα στην οποία συνήθως ξεχωρίζει ο πυρήνας. Αρχικά δημιουργήθηκε η εντύπωση ότι αυτή η μάζα εκδηλώνει το φαινόμενο της ζωής και για αυτό ονομάστηκε πρωτόπλασμα. Τα οργανίδια είναι δομές οι οποίες γίνονται φανερές με το ηλεκτρονικό μικροσκόπιο. Το πρωτόπλασμα μαζί με τα οργανίδια ονομάζεται κυτταρόπλασμα. Κάθε οργανίδιο ειδικεύεται σε κάποια συγκεκριμένη λειτουργία. Φυσιολογικά κάθε κύτταρο περιέχει έναν μόνο πυρήνα. Υπάρχουν κύτταρα που περιέχουν δύο πυρήνες όπως κάποια πρωτόζωα *Paramecium* ενώ άλλα υπάρχουν κύτταρα που περιέχουν πολλούς πυρήνες όπως τα γραμμωτά μυϊκά κύτταρα. Επίσης υπάρχουν κύτταρα που δεν περιέχουν κανένα πυρήνα. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελούν τα ερυθρά αιμοσφαίρια τα οποία αρχικά περιέχουν έναν πυρήνα αλλά κατά τη διαφοροποίησή τους τον χάνουν. Ο πυρήνας είναι συνήθως σφαιρικός ή ωσειδής και η διάμετρός του κυμαίνεται στα 5 nm. Συνήθως βρίσκεται στο κέντρο του κυττάρου αλλά υπάρχουν και περιπτώσεις που είτε εκτοπίζεται στα άκρα του είτε δεν έχει καθορισμένη θέση.

### ΕΥΚΑΡΥΩΤΙΚΟ ΚΥΤΤΑΡΟ



Διάγραμμα ενός τυπικού ζωικού ευκαρυωτικού **κυττάρου**, όπου δείχνονται και οι υποκυτταρικές μονάδες.

Οργανίδια :

1. Πυρηνίσκος
2. Πυρήνας
3. Ριβόσωμα
4. Κυτίδιο
5. Τραχύ ενδοπλασματικό δίκτυο (ΕΔ)
6. Συσκευή Golgi
7. Κυτταροσκελετός
8. Λείο ενδοπλασματικό δίκτυο
9. Μιτοχόνδρια
10. Κενοτόπιο
11. Κυτταρόπλασμα
12. Λυσόσωμα
13. Κεντριόλιο μέσα σε Κεντροσωμάτιο.

Ολόκληρο το κύτταρο περιβάλεται από τη κυτταρική ή πλασματική μεμβράνη

Ο πυρήνας περιβάλλεται από μια μεμβράνη η οποία είναι μια στοιχειώδης μεμβράνη και ονομάζεται πυρηνικός φάκελος ή πυρηνική μεμβράνη. Ο πυρηνικός φάκελος φέρει οπές οι οποίες ονομάζονται πυρηνικοί πόροι. Η λειτουργία των πόρων είναι σημαντική αφού επιτρέπει την επικοινωνία κυτταροπλάσματος με τον πυρήνα.

Τα μόρια RNA που δημιουργούνται στο εσωτερικό του πυρήνα εξέρχονται στο κυτταρόπλασμα όπου θα χρησιμοποιηθούν ενώ τα μόρια των πρωτεϊνών που συντίθενται στο κυτταρόπλασμα εισέρχονται στον πυρήνα όπου χρησιμοποιούνται για διάφορους λόγους. Επίσης τα νουκλεοτίδια δημιουργούνται στο κυτταρόπλασμα και μεταφέρονται στον πυρήνα.

Εσωτερικά ο πυρήνας περιέχει το πυρηνόπλασμα, μια ημίρρευστη ουσία μέσα στην οποία εντοπίζεται:

**Η χρωματίνη:** Είναι ένα σύμπλεγμα όλου σχεδόν του DNA ενός ευκαρυωτικού κυττάρου με RNA και πρωτεΐνες. Η χρωματίνη είναι συνήθως με τη μορφή ενός ακανόνιστου δικτύου νημάτων και κοκκίων. Στην αρχή της διαίρεσης του κυττάρου η χρωματίνη σχηματίζει συμπαγείς μεμονωμένες δομές, τα χρωμοσώματα.

**Ο πυρηνίσκος:** Κάθε πυρήνας μπορεί να έχει έναν ή και περισσότερους πυρηνίσκους. Ο πυρηνίσκος έχει σχήμα σφαιρικό και πυκνή υφή, δεν περιβάλλεται από μεμβράνη. Ο πυρηνίσκος είναι ο τόπος σύνθεσης του rRNA.

**Διάφορες χημικές ενώσεις:** Νουκλεοτίδια, ένζυμα και άλλες πρωτεΐνες.

Ο πυρήνας είναι σημαντικός για το κύτταρο διότι είναι ο χώρος όπου φυλάσσεται το γενετικό υλικό (DNA). Οι πληροφορίες οι οποίες είναι καταγραμμένες στο DNA καθορίζουν τις ιδιότητες και τις λειτουργίες του κυττάρου, συνεπώς και του οργανισμού. Αντιγράφεται το γενετικό υλικό και έτσι μεταβιβάζονται αναλλοίωτες οι γενετικές πληροφορίες στα θυγατρικά κύτταρα και άτομα. Συντίθενται τα διάφορα είδη RNA με καλούπι το DNA.

Οι μεμβράνες του κυττάρου αποτελούν ένα ενιαίο δομικά και λειτουργικά σύνολο το ενδομεμβρανικό σύστημα. Στο ενδομεμβρανικό σύστημα περιλαμβάνονται τα παρακάτω οργανίδια:

- Ενδοπλασματικό δίκτυο
- Σύμπλεγμα Golgi
- Λυσοσώματα
- Υπεροξειδισώματα
- Κενοτόπια

Το Ενδοπλασματικό δίκτυο σχηματίζει ένα πολύπλοκο δίκτυο αγωγών και κύστεων σε όλο το κυτταρόπλασμα. Οι μεμβράνες τους αποτελούν πάνω από 50% των μεμβρανών του κυττάρου και φαίνονται να συνδέονται με την πλασματική μεμβράνη, την πυρηνική μεμβράνη και τις μεμβράνες των άλλων οργανιδίων. Έχει

δύο μορφές, το αδρό ενδοπλασματικό δίκτυο που φέρει στην εξωτερική επιφάνεια των αγωγών του ριβοσώματα και το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο που δεν φέρει ριβοσώματα και είναι περισσότερο σωληνοειδές. Ο ρόλος του ενδοπλασματικού δικτύου είναι πολύ σημαντικός: Μέσω των αγωγών του και σχηματίζοντας κυστίδια διακινεί ουσίες μεταξύ των διαφόρων τμημάτων του κυτταροπλάσματος και μεταξύ του πυρήνα και του εξωκυτταρικού περιβάλλοντος και τελικά εξυπηρετεί την επιτέλεση ποικίλων βιοχημικών αντιδράσεων χάρη στα διάφορα ένζυμα που εδράζονται στις επιφάνειες των μεμβρανών του. Ειδικότερα στα ριβοσώματα του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου παράγονται οι πρωτεΐνες κάποιες από τις οποίες στη συνέχεια τροποποιούνται με την προσθήκη πχ σακχάρων. Το λείο ενδοπλασματικό δίκτυο σχετίζεται με τη σύνθεση λιπιδίων και εξουδετέρωση τοξικών ουσιών.

Τα ριβοσώματα είναι οργανίδια τα οποία δεν περιβάλλονται από μεμβράνη και περιέχουν το rRNA και τις πρωτεΐνες. Ο ρόλος των ριβοσωμάτων είναι η σύνθεση πρωτεϊνών. Τα ριβοσώματα εντοπίζονται: 1) στην επιφάνεια του αδρού ενδοπλασματικού δικτύου, 2) ελεύθερα στο κυτταρόπλασμα, 3) στα μιτοχόνδρια και 4) στους χλωροπλάστες.

Το σύμπλεγμα Golgi αποτελείται από συστοιχίες πεπλατυσμένων σάκων από στοιχειώδη μεμβράνη. Η λειτουργία του έχει σχέση με τις πρωτεΐνες τις οποίες:

- Συγκεντρώνει μετά τη σύνθεση τους που γίνεται στο ενδοπλασματικό δίκτυο.
- Υποβάλλει σε τελική χημική επεξεργασία πχ προσθήκη μη πρωτεϊνικών τμημάτων.
- Μεταφέρει σε άλλα σημεία του κυττάρου ή του οργανισμού με εξωκύτωση.

Τα λυσοσώματα είναι σφαιρικά κυστίδια και περιβάλλονται από απλή στοιχειώδη μεμβράνη. Περιέχουν ένζυμα με τα οποία το κύτταρο πέπτει:

- Μακρομόρια
- Μικροοργανισμούς

Στα φυτικά κύτταρα το ρόλο των λυσοσωμάτων έχουν τα χυμοτόπια.

Τα υπεροξειδιοσώματα είναι σφαιρικά κυστίδια και περιβάλλονται από απλή στοιχειώδη μεμβράνη. Περιέχουν οξειδωτικά ένζυμα τα οποία επιταχύνουν:

Την οξείδωση των λιπαρών οξέων

Την μετατροπή του υπεροξειδίου του υδρογόνου σε νερό και οξυγόνο

Στα κύτταρα του ήπατος και των νεφρών τη μετατροπή του οινόπνευματος σε

ακεταλδεύδη ώστε να αποτοξινωθεί ο οργανισμός  
Συνεχίζοντας, τα μιτοχόνδρια δίνουν στην ενέργεια μορφή κατάλληλη για τις κυτταρικές λειτουργίες. Κύτταρα με αυξημένες ενεργειακές ανάγκες περιέχουν μεγάλο αριθμό μιτοχονδρίων. Τα μιτοχόνδρια περιβάλλονται από διπλή στοιχειώδη μεμβράνη εκ των οποίων η μία η εσωτερική έχει πτυχές προς τα μέσα. το εσωτερικό των μιτοχονδρίων καταλαμβάνεται από μία παχύρρευστη μάζα, τη μήτρα όπου εντοπίζονται DNA ένζυμα και ριβοσώματα έτσι μπορούν να αναπαράγονται να συνθέτουν ορισμένες από τις πρωτεΐνες τους, έχουν δηλαδή μερική ανεξαρτησία από τον πυρήνα. Το σχήμα των μιτοχονδρίων είναι επίμηκες σφαιρικό ή ωοειδές.

**(Βιολογία Κυττάρου Μοριακή Προσέγγιση 4<sup>η</sup> έκδοση Σεπτέμβριος 2000**

**Βασίλης Μαρμαράς Μαρία Λαμπροπούλου- Μαρμαρά, Tyrograma)**

### **1.3 Κυτταρικός Κύκλος**

Κάθε ζωντανός οργανισμός αποτελείται από μονάδες που ονομάζονται κύτταρα, τα οποία συγκροτούν ομάδες, τα όργανα, που με την σειρά τους σχηματίζουν μεγαλύτερες ομάδες, τους ιστούς. Προκειμένου να εξασφαλισθεί η ανάπτυξη του κυττάρου, και κατ' επέκταση του οργάνου, του ιστού και εν τέλει του οργανισμού, και η ομοιόστασή του το κύτταρο αναπαράγει ένα πανομοιότυπο αντίγραφο του μέσω μιας διαδικασίας που ονομάζεται κυτταρικός κύκλος. Ο κυτταρικός κύκλος θα πρέπει να γίνεται κάτω από αυστηρούς ρυθμιστικούς μηχανισμούς η έλλειψη των οποίων προδιαθέτει σε δημιουργία γενετικής αστάθειας με πιθανό επακόλουθο την προδιάθεση για δημιουργία κακοήθειας.

<http://www.onco.gr/documents/RigasAthanasiou.pdf>

### **1.4 Φάσεις κυτταρικού κύκλου**

Ο κυτταρικός κύκλος αποτελείται φυσιολογικά από τέσσερις φάσεις, όπως φαίνεται στην εικόνα και περιγράφονται παρακάτω:

**Φάση G1 (gap 1, πρώτο χάσμα):**



Είναι μια έντονη μεταβολικά περίοδος, όπου το κύτταρο αυξάνεται, πρωτεϊνοσυνθέτει, αναπνέει έντονα, με άλλα λόγια διπλασιάζει το περιεχόμενό του, εκτός του γενετικού υλικού. Η διακοπή του σταδίου αυτού με παρεμποδιστές της αναπνοής (KCN) ή της πρωτεϊνοσύνθεσης, έχει σαν αποτέλεσμα την αποτυχία της κυτταρικής διαίρεσης.

### **Φάση S (DNA synthesis, σύνθεση του DNA):**

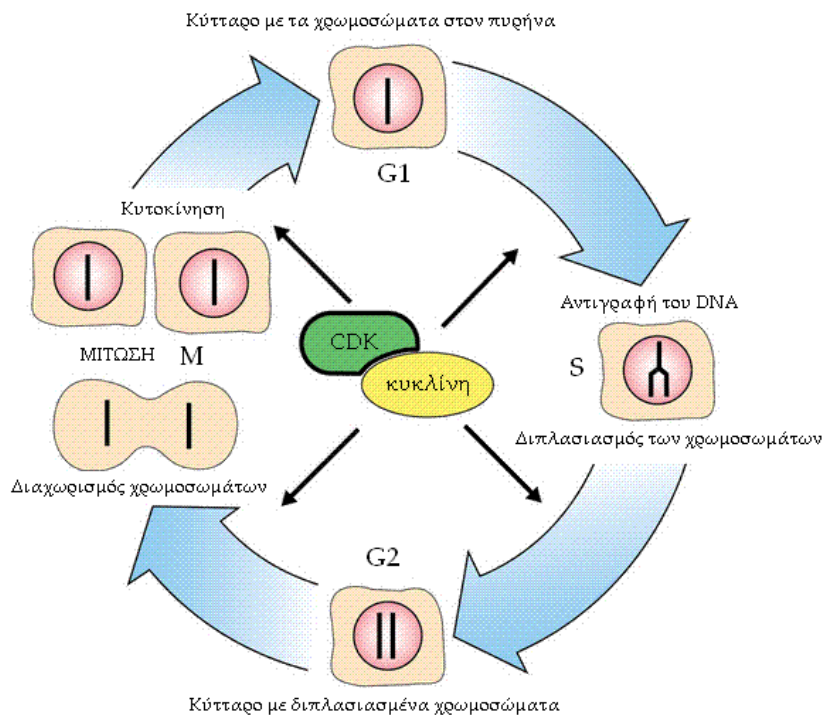
Εδώ όλο το γενετικό υλικό DNA διπλασιάζεται. Παρεμποδιστές του διπλασιασμού του DNA δεν επιτελούν τελικά την κυτταρική διαίρεση.

### **Φάση G2 (gap 2, δεύτερο χάσμα):**

Χαρακτηρίζεται από μικρή έκταση πρωτεϊνοσύνθεσης. Παρεμβάλλεται μεταξύ του τέλους της S φάσης και της αρχής της μίτωσης.

### **Φάση M (mitosis, μίτωση):**

Το διπλασιασμένο γενετικό υλικό DNA διαχωριζόμενο με ακρίβεια σε δύο ίσα μέρη συμπυκνώνεται σχηματίζοντας χρωμοσώματα ώστε καθένα από τα δύο θυγατρικά κύτταρα να διαθέτει πλήρες αντίγραφο του γενετικού υλικού του μητρικού κυττάρου.

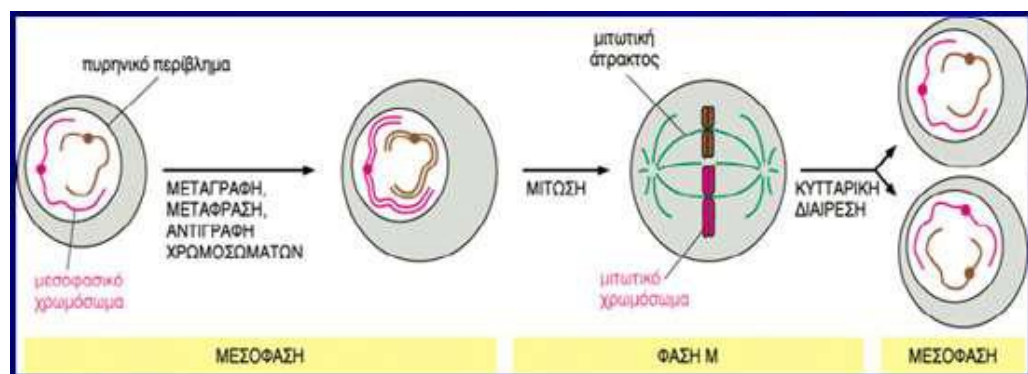


Κυτταρικός κύκλος ενός κυττάρου ονομάζεται το χρονικό διάστημα μεταξύ των δύο διαδοχικών διαιρέσεων του. Αποτελείται από τέσσερις διαδοχικές φάσεις, G1, S, G2 και M. Η G0 φάση θεωρείται η χρονική περίοδος που το κύτταρο δεν διαιρείται αλλά ξεκουράζεται. Η διάρκειά του στα ανθρώπινα κύτταρα είναι 6-8 ώρες.

(<http://www.onco.gr/documents/RigasAthanasiou.pdf>)

### 1.5 Ρύθμιση Κυτταρικού Κύκλου

Μία πετυχημένη κυτταρική διαίρεση απαιτεί μία πειθαρχημένη και αμφίδρομη μετάβαση από τη μία φάση του κυτταρικού κύκλου στην άλλη. Σημαντικά γεγονότα πρέπει να ολοκληρώνονται πριν αρχίσουν κάποια άλλα. Για παράδειγμα η έναρξη της μιτωτικής διαδικασίας προ της ολοκλήρωσης της αντιγραφής του DNA θα οδηγήσει προφανώς σε βλάβη του κυττάρου.



Η μεσόφαση αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος του κυτταρικού κύκλου και παρεμβάλλεται μεταξύ δύο διαδοχικών μιτωτικών διαιρέσεων. Κατά τη διάρκεια της μεσόφασης το κύτταρο φαίνεται να αδρανεί και ο πυρήνας του δεν εμφανίζει ηρεμία. Όμως το κύτταρο αυξάνει σε μέγεθος και προετοιμάζεται για τη διαίρεσή του. Για το λόγο αυτό αυξάνει ο ρυθμός του μεταβολισμού. Ειδικότερα το DNA διπλασιάζεται, παράγονται πρωτεΐνες συντίθενται RNA.

## 1.6 Σημεία ελέγχου Κυτταρικού Κύκλου

Σημείο ελέγχου μεταξύ φάσεων G1 και S: Κατά την διάρκεια της μεταβάσεως από την φάση G1 στην φάση S το σημείο ελέγχου συνιστάται στην ενεργοποίηση ή μη, του ογκοκατασταλτικού γονιδίου p53, και πιθανώς των συγγενών του γονιδίων p63 και p73, που λειτουργεί ως φραγμός στη συνέχιση του κυτταρικού κύκλου. Σε περίπτωση μη φυσιολογικής δράσης του p53 λόγω μετάλλαξης του η καρκινογένεση προάγεται καθώς το κύτταρο με το προβληματικό DNA συνεχίζει να αυξάνεται λόγω της μη αναστολής του κυτταρικού κύκλου, και καθώς η διαδικασία της απόπτωσης απενεργοποιείται τα προβληματικά κύτταρα συνεχίζουν να πληθύνονται.

Σημείο ελέγχου φάσης S: Το γονίδιο ATM (ataxia telangiectasia mutated) φαίνεται ότι παίζει ρόλο σημείου ελέγχου στην φάση αυτή. Πρόκειται για μια πυρηνική και κυτταροπλασματική κινάση που προάγει την φωσφορυλίωση συγκεκριμένων πρωτεϊνών που συμμετέχουν στα σημεία ελέγχου της βλάβης και της επισκευής του γενετικού υλικού.

Σημείο ελέγχου μεταξύ φάσεων G2 και M: Σημαντικό ρόλο στην αναχαίτιση του κυτταρικού κύκλου κατά την μετάβαση από την φάση G2 στην φάση M μετά από βλάβη του DNA παίζει η ενεργοποίηση του συμπλέγματος κυκλίνης B/CDK1 που υπό φυσιολογικές συνθήκες επιτρέπει στο κύτταρο να εισέλθει στη φάση της μίτωσης. Στη διαδικασία αυτή έχει βρεθεί ότι εμπλέκονται τα ακόλουθα γονίδια: RAD9, RAD17, RAD24, MEC1, MEC2 και MEC3.

Σημείο ελέγχου φάσης M: Η φάση της μίτωσης, όπου το κύτταρο διαιρείται σε δύο πανομοιότυπα κύτταρα, και το καθένα περιέχει το ένα από τα δύο πανομοιότυπα ζεύγη χρωμοσωμάτων που έχουν προκύψει από τον διπλασιασμό του γενετικού υλικού κατά την φάση S, η οποία ολοκληρώνεται σε τέσσερις διαδοχικές φάσεις.

- Πρόφαση
- Μετάφαση
- Ανάφαση
- Τελόφαση

Το σημείο ελέγχου για την φάση της μίτωσης βρίσκεται κατά την μετάβαση από την μετάφαση στην ανάφαση όπου τα χρωμοσώματα συνδέονται στην μιτωτική άτρακτο με σκοπό την σύνδεση όλων των ζευγών χρωμοσωμάτων σε ενιαίο σύνολο.

Τα γονίδια που εμπλέκονται στη διαδικασία αυτή είναι τα: MAD1, MAD2, MAD3, BUB1, BUB2, BUB3, και πιθανώς το p53. Οι μεταλλάξεις των γονιδίων αυτών

οδηγούν σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες και είναι δυνατόν να προκαλέσουν καρκινογένεση.

Γήρανση του κυττάρου: Πρόκειται για ένα σημείο ελέγχου του κυτταρικού κύκλου που διενεργείται μέσω της δράσης (ή μη δράσης) του ενζύμου τελομεράση. Τα τελομερίδια (telomeres) είναι επαναλαμβανόμενες DNA αλληλουχίες που βρίσκονται στα άκρα όλων των γραμμικών (linear) χρωμοσωμάτων. Το ένζυμο τελομεράση είναι μια ριβονουκλεοπρωτεΐνη που συντηρεί το μήκος του τελομεριδίου συνθέτοντας τις τελομερικές DNA επαναλήψεις TTAGGG (μηχανισμός ανάστροφης αντιγραφής reverse transcriptase) και προσθέτοντας τες στην άκρη του τελομεριδίου. Ενεργός τελομεράση (η ενεργός καταλυτική της υπομονάδα h-TERT) ανευρίσκεται σε φυσιολογικούς εμβρυικούς ιστούς και φυσιολογικά γεννητικά κύτταρα ενώ δεν είναι ανιχνεύσιμη σε φυσιολογικά σωματικά κύτταρα εκτός από τα φυσιολογικά κύτταρα ανανέωσης ιστών.

<http://www.onco.gr/documents/RigasAthanasiou.pdf>

## 1.7 Μείωση

Η μειωτική διαίρεση συνιστάται σε δυο διαδοχικές διαιρέσεις, τη μείωση I και μείωση II, που διακρίνονται σε πρόφαση, μετάφαση, ανάφαση, τελόφαση, I και II αντίστοιχα. Σε όλα τα είδη η πρόφαση I είναι μεγάλης χρονικής διάρκειας, γιατί κατά το στάδιο αυτό το κύτταρο αυξάνεται και συνθέτει θρεπτικά συστατικά για το μελλοντικό έμβρυο. Εκτός από την πρόφαση I και τη μετάφαση I, όπου τα ζευγάρια των ομόλογων χρωμοσωμάτων κρατούνται ακόμα μαζί με τα χιάσματα (τετράδες), τα υπόλοιπα στάδια της μείωσης I και όλα τα II, ως προς τον μηχανισμό, είναι τα ίδια με εκείνα της μίτωσης. Έτσι εξασφαλίζεται ότι κάθε απλοειδές προϊόν της μείωσης θα έχει ένα πλήρες σύνολο χρωμοσωμάτων.

**Πρόφαση I Λεπτοταινία:** Κάθε χρωμόσωμα έχει πιο συμπυκνωμένη δομή, συγκριτικά με τη μεσόφαση, και παίρνει τελικά τη μορφή ευδιάκριτης λεπτής και μακριάς ταινίας με έναν κεντρικό πρωτεϊνικής φύσης άξονα. Κάθε χρωμόσωμα έχει και τα δυο άκρα προσδεμένα στον πυρηνικό φάκελο, μέσω μιας ειδικής δομής που ονομάζεται πλάκα πρόσδεσης. Αν και κάθε χρωμόσωμα έχει διπλασιαστεί, κατά την

μεσόφαση, και αποτελείται από δύο χρωματίδες αυτές είναι ασυνήθιστα πολύ κοντά διαταγμένες η μια δίπλα στην άλλη, ώστε κάθε χρωμόσωμα να φαίνεται σαν απλό. Οι αδερφές χρωματίδες γίνονται ορατές στο τέλος της πρόφασης κατά την διπλοταινία ή διακίνηση.

**Ζυγοταινία:** Τα ομόλογα χρωμοσώματα πλησιάζουν το ένα το άλλο, ευθυγραμμίζονται πλήρως και ενώνονται μεταξύ τους. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται **σύναψη**. Η σύναψη των ομόλογων χρωμοσωμάτων σχετίζεται με την εμφάνιση μεταξύ τους μιας πρωτεϊνικής δομής, γνωστής ως **συναπτονηματικό σύμπλεγμα** (synaptonemal complex). Το συναπτονηματικό σύμπλεγμα φαίνεται ότι αποτελεί το δομικό πλαίσιο για να γίνει ο ανασυνδυασμός. Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι, επειδή κάθε ομόλογο χρωμόσωμα είναι χωρισμένο στις δύο αδελφές χρωματίδες, ολόκληρος ο σχηματισμός δίνει την εικόνα της **τετράδας**. Το στάδιο αυτό μπορεί να διαρκέσει ακόμη και χρόνια.

**Παχυταινία :** Μόλις ολοκληρωθεί η σύναψη σε όλο το μήκος των ομολόγων χρωμοσωμάτων, λέμε ότι τα κύτταρα βρίσκονται στο στάδιο της παχυταινίας. Σε αυτό το στάδιο εμφανίζονται κατά διαστήματα στο συναπτονημικό σύμπλοκο μεγάλοι κόμβοι ανασυνδυασμού που πιστεύεται ότι διεκπεραιώνουν την ανταλλαγήτων χρωμοσωμάτων. Αυτές οι ανταλλαγές καταλήγουν σε χιάσματα ανάμεσα σε δύομη αδερφές χρωματίδες. Τα χιάσματα σε αυτό το στάδιο είναι αόρατα.

**Διπλοταινία:** Με την αποσύναψη αρχίζει το στάδιο της διπλοταινίας. Το συναπτονημικό σύμπλοκο διαλύεται επιτρέποντας στα δυο ομόλογα χρωμοσώματα να απομακρυνθούν το ένα από το άλλο. Κάθε χρωμοσωμικό ζευγάρι στην πρόφαση I, ονομάζεται συνήθως διπλό, αλλά επειδή είναι μέλος του διπλού αποτελείται από δύο χρωματίδες, πρέπει να το έχουμε στο νου μας σαν τετράδα. Όμως κάθε ζευγάρι παραμένει ενωμένο με ένα ή περισσότερα χιάσματα που αντιπροσωπεύουν τα σημεία όπου έγινε η ανταλλαγή χιασματυπία. Σε αυτό το στάδιο τα χρωμοσώματα αποσυμπυκνώνονται και κατευθύνουν σύνθεση RNA.

**Διακίνηση:** Είναι το τελευταίο στάδιο της πρόφασης I και χαρακτηρίζεται από τη μέγιστη συσπείρωση των χρωμοσωμάτων. Καθώς η σύνθεση RNA σταματά, τα χρωμοσώματα

συμπυκνώνονται, παχύνουν και αποκόπτονται από τον πυρηνικό φάκελο. Στο στάδιο αυτό φαίνεται καθαρά ότι κάθε διπλό φαίνεται καθαρά ότι αποτελείται από 4 ξεχωριστές χρωματίδες, που είναι ανά δύο ενωμένες με χιάσματα.

### **Υπόλοιπα στάδια μείωσης:**

Ακολουθούν μετάφαση I, ανάφαση I και τελόφαση I, στο τέλος των οποίων προκύπτουν δύο κύτταρα με απλοειδή αριθμό χρωμοσωμάτων. Κάθε χρωμόσωμα αποτελείται από δύο χρωματίδες. Κατόπιν με τη μείωση II επιτυγχάνεται τελική μείωση και η παραγωγή τεσσάρων απλοειδών κυττάρων.

**(Βιολογία Κυττάρου Μοριακή Προσέγγιση 4<sup>η</sup> έκδοση Σεπτέμβριος 2000**

**Βασίλης Μαρμαράς Μαρία Λαμπροπούλου- Μαρμαρά, Tyrograma, Benjamin Lewin Genes VIII Ελληνική Έκδοση 1<sup>ος</sup> Τόμος 2004)**

## **1.8 Μεταλλάξεις**

Οι ζωντανοί οργανισμοί χαρακτηρίζονται από τεράστια ποικιλομορφία. Η ποικιλομορφία αποτελεί προϋπόθεση για την εξέλιξη. Οι γενετικοί συνδυασμοί που θα αποδειχθούν δυναμικότεροι αναπαραγωγικά από άλλους επιλέγονται και υπερέχουν στις μελλοντικές γενιές. Η βάση της ποικιλομορφίας είναι οι μεταλλάξεις. Όλες οι μεταλλάξεις (εκτός από τις κυτταροπλασματικές μεταλλάξεις που αφορούν αλλαγή στο μιτοχονδρικό DNA ή DNA των χλωροπλαστών ) σχετίζονται στο DNA των χρωμοσωμάτων των ευκαρυωτικών οργανισμών, ή του αντίστοιχου χρωμοσώματος των προκαρυωτικών οργανισμών. Με βάση την έκταση της αλλαγής γενετικού υλικού διακρίνουμε τρία βασικά είδη μεταλλάξεων: α) τις σημειακές μεταλλάξεις που αφορούν αλλαγή σε ένα ή λίγα νουκλεοτίδια του DNA, β) τις χρωμοσωμικές μεταλλάξεις που αφορούν ανακατάταξη ,απώλεια ή διπλασιασμό ολόκληρων τμημάτων των χρωμοσωμάτων και γ) τις μεταλλάξεις γονιδιώματος που σχετίζονται με βασικές αλλαγές στον αριθμό των χρωμοσωμάτων του είδους.

### **1.8.1 Μεταλλαξογόνοι Παράγοντες**

Μεταλλάξεις μπορεί να δημιουργηθούν είτε από μόνες τους (λάθη κατά την αντιγραφή DNA) και ονομάζονται αυτόματες είτε με την επίδραση μεταλλαξογόνων. Μεταλλαξογόνα ονομάζονται διάφοροι παράγοντες, που προκαλούν μετάλλαξη

και διακρίνονται σε δύο κατηγορίες: α) στις ακτινοβολίες και β) στα χημικά μεταλλαξογόνα. Κάθε μεταλλαξογόνο μπορεί να προκαλέσει τυχαίες αλλαγές στο DNA, που ονομάζονται αρχικές βλάβες. Υπάρχουν διάφορες μορφές αρχικών βλαβών, ανάλογα με το είδος του μεταλλαξογόνου. Μια από τις πιο κοινές μορφές αρχικών βλαβών είναι θραύσεις στην μία ή και στις δύο αλυσίδες του DNA, και εμφανίζονται κυρίως σε DNA, που εξετέθη σε ακτινοβολία X ή σε άλλη υψηλής ενέργειας ακτινοβολία.

### **1.8.2 Σημειακές Μεταλλάξεις**

Διακρίνουμε δύο τύπους σημειακών αλλαγών τις υποκαταστάσεις και τις προσθήκες ή αφαιρέσεις ζεύγους βάσεων.

**Υποκαταστάσεις:** Το φαινοτυπικό αποτέλεσμα της αλλαγής ενός ζευγαριού βάσεων ποικίλει ανάλογα με το κωδικό που δημιουργείται στο σημείο αλλαγής. Αν η αλλαγή δώσει γένεση σε ένα συνώνυμο κωδικόνιο, τότε δεν υπάρχει φαινοτυπική αλλαγή και η μετάλλαξη ονομάζεται σιωπηλή. Η μετάλλαξη μπορεί να είναι ουδέτερη ως προς τον φαινότυπο, αν δεν επηρεάζεται η λειτουργικότητα της κωδικοποιημένης πρωτεΐνης, παρά την αλλαγή ενός αμινοξέος. Ενώ όμως πολλές υποκαταστάσεις είναι σιωπηλές ή ουδέτερες πολλές άλλες έχουν δραστικές επιπτώσεις στο φαινότυπο και οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις. Δραστική επίπτωση έχει μια υποκατάσταση, όταν το κωδικόνιο που δημιουργείται στο σημείο αλλαγής, κωδικοποιεί ένα αμινοξύ που επηρεάζει αρνητικά την λειτουργικότητα του πρωτεϊνικού μορίου. Η μετάλλαξη αυτή ονομάζεται περαρμηνεύσιμη. Επίσης αν η αλλαγή μιας βάσης οδηγήσει στην δημιουργία ενός κωδικονίου λήξης, τότε η πρωτεΐνη που κωδικοποιείται από το γονίδιο με την μετάλλαξη λήξης δεν θα είναι λειτουργική.

**Προσθήκη ή αφαίρεση ζεύγους βάσεων - Πλαισιοτροπικές μεταλλάξεις.** Η απλή φαινομενικά αλλαγή στο DNA που οφείλεται σε προσθήκη ή αφαίρεση μιας βάσης, προκαλεί δραματική αλλαγή στο προϊόν που αυτό το DNA κωδικοποιεί, αφού αλλάζει ολοκληρωτικά το πλαίσιο ανάγνωσης του μηνύματος. Έτσι η μεταλλαγμένη πρωτεΐνη έχει εντελώς διαφορετική πρωτοταγή δομή συγκριτικά με την φυσική τύπου πρωτεΐνη και αν σχηματισθεί έστω ένα κωδικόνιο λήξης δεν θα ολοκληρωθεί η σύνθεσή της.

### 1.8.3 Χρωμοσωμικές Μεταλλάξεις

Οι χρωμοσωμικές μεταλλάξεις αφορούν μεγάλης έκτασης αλλαγές των χρωμοσωμάτων, που προέρχονται από θραύση της διπλής έλικας του DNA και αποτυχία επιδιόρθωσης. Έτσι τα χρωμοσώματα είτε παραμένουν κομματιασμένα είτε ενώνονται ξανά, αλλά όχι με σωστό τρόπο. Οι χρωμοσωμικές μεταλλάξεις διακρίνονται σε ελλείψεις, αναστροφές, διπλασιασμούς και μετατοπίσεις. Μια περίπτωση χρωμοσωμικής μετάλλαξης του τύπου της μετατόπισης αφορά τα χρωμοσώματα 14 και 21. Αν τα χρωμοσώματα αυτά σπάσουν και τα κομμάτια τους ξαναενωθούν με λάθος τρόπο, σχηματίζεται ένα χρωμόσωμα που αποτελείται, από το 14 και το μεγαλύτερο κομμάτι του 21. Τα άτομα αυτά εμφανίζουν σύνδρομο Down τύπου μετατόπισης. Οι μετατοπίσεις όπως και άλλες χρωμοσωμικές ανακατατάξεις, δεν είναι πάντοτε βλαβερές. Σπανίως μπορεί να είναι ουδέτερες ή και πλεονεκτικές αλλά αυτές αποτελούν την βάση για την εξέλιξη.

### 1.8.4 Γονιδιακές Μεταλλάξεις

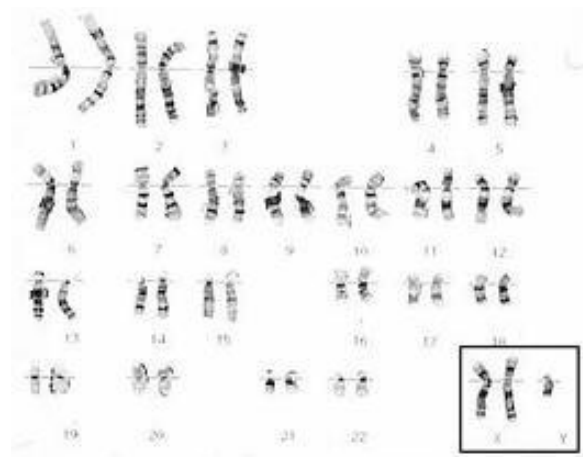
Οι γονιδιακές μεταλλάξεις αφορούν αλλαγές στον αριθμό χρωμοσωμάτων ενός οργανισμού και διαφέρουν από τις σημειακές και χρωμοσωμικές στο ότι η δομή του κάθε χρωμοσώματος παραμένει αναλλοίωτη. Διακρίνονται σε ευπλοειδίες και ανευπλοειδίες.

Ευπλοειδίες είναι οι μεταλλαγές όπου ο αριθμός των χρωμοσωμάτων τους είναι ακριβές πολλαπλάσιο του απλοειδούς αριθμού χρωμοσωμάτων. Δηλαδή αν  $n$  ο απλοειδής αριθμός έχουμε  $2n$ ,  $3n$ ,  $4n$ ,  $n...$  Οι ευπλοειδίες προκαλούνται συνήθως τεχνητά με την επίδραση ουσιών, που παρεμποδίζουν τον σχηματισμό της ατράκτου και επομένως προκαλούν ανωμαλίες στη μείωση αλλά και με την επίδραση φυσικών παραγόντων, όπως πολύ χαμηλές θερμοκρασίες.

Ανευπλοειδίες είναι οι περιπτώσεις όπου μπορεί να λείπει ένα ή περισσότερα χρωμοσώματα ή να υπάρχουν επί πλέον ένα ή περισσότερα χρωμοσώματα σε ένα πλήρες χρωμοσωμικό πρότυπο. Οι ανευπλοειδίες οφείλονται σε μη αποχωρισμό των χρωμοσωμάτων κατά την μείωση, οπότε ταυτόχρονα παράγονται γαμέτες με έλλειψη ενός ή περισσοτέρων χρωμοσωμάτων αλλά και γαμέτες που έχουν ένα ή και περισσότερα χρωμοσώματα επί πλέον. Η σύντηξη ενός τέτοιου γαμέτη με έναν κανονικό γαμέτη θα δώσει ανευπλοειδικά άτομα. Ανευπλοειδίες που αφορούν τα φυλετικά χρωμοσώματα έχουν μελετηθεί, έτσι έχουμε άτομα XO, που εμφανίζουν το



σύνδρομο Turner. Τα άτομα αυτά είναι θηλυκά, στείρα, με χαμηλό ύψος και διανοητική καθυστέρηση. Τα XXX είναι θηλυκά κανονικά ή στείρα. Τα XXY ή XXXY είναι αρσενικά, στείρα με κοντά άκρα – το λεγόμενο σύνδρομο Klinefelter. Τα XYY είναι αρσενικά κανονικά και υψηλότερα του μέσου όρου.



Απεικόνιση καρυοτύπου ατόμου με σύνδρομο Klinefelter

(Κ. Τριανταφυλλίδης Α. Κουβάση Γενετική Ανθρώπου 1995,2001,2003)

Αλαχιώτης Σ. Εισαγωγή στη Σύγχρονη Γενετική , 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> έκδοση Αθήνα (1985)

## 1.9 Νόμοι του Mendel

Οι θεμελιώδεις αρχές της κληρονομικότητας ανακαλύφθηκαν από τον Gregor Johann Mendel. Ο Mendel ξεκίνησε τα πειράματά του το 1856 και χρησιμοποίησε σαν πειραματικό υλικό το μωσχομπίζελο, για να μελετήσει πως κληρονομούνται τα ατομικά χαρακτηριστικά. Ο Mendel είδε ότι κάθε κληρονομικός παράγοντας (γονίδιο) μπορεί να υπάρχει σε αρκετές διαφορετικές μορφές που ονομάζονται αλληλόμορφα. Για παράδειγμα το χρώμα του σπόρου μπορεί να είναι κίτρινο ή πράσινο που σημαίνει ότι το ένα αλληλόμορφο του γονιδίου προσδίδει κίτρινο χρώμα στους σπόρους ενώ το άλλο πράσινο. Επί πλέον το ένα αλληλόμορφο μπορεί να είναι επικρατές και το άλλο υπολειπόμενο. Ο Mendel έδειξε ότι ο κίτρινος αλληλόμορφος επικρατεί του πράσινου στις διασταυρώσεις φυτών με κίτρινους σπόρους με φυτά με πράσινους σπόρους δίνουν απογόνους, F1 γενιά , μόνο με κίτρινους σπόρους. Όμως όταν οι απόγονοι αυτοί αυτογονιμοποιηθούν, δίνουν στην δεύτερη γενιά F2 και μερικά φυτά με πράσινους σπόρους. Έχουμε δηλαδή επανεμφάνιση του

χαρακτηριστικού πράσινος σπόρος, η δε αναλογία φυτών με κίτρινους σπόρους προς φυτά με πράσινους ήταν πολύ κοντά στο 3:1.

Ο Mendel λοιπόν κατέληξε στο συμπέρασμα ότι ο πράσινος αλληλόμορφος θα πρέπει να διατηρήθηκε στην γενιά F1 γενιά, χωρίς να επηρεάσει το χρώμα των σπόρων των φυτών της γενιάς αυτής. Αυτό το εξήγησε λέγοντας ότι κάθε πατρικό φυτό φέρει δύο αντίγραφα του γονιδίου για το χρώμα του σπόρου, δηλαδή οι γονείς (P) ήταν διπλοειδείς τουλάχιστον για το χαρακτηριστικό που μελετούσε. Σύμφωνα με αυτήν την ιδέα το διπλειδές φυτό μπορεί να είναι ομοζυγωτικό (φέρει δύο ίδια αλληλόμορφα ) ή ετεροζυγωτικό (ένα αντίγραφο από κάθε αλληλόμορφο). Από το αποτέλεσμα των διασταυρώσεων που αναφέρονται προηγουμένως, οι γονείς πρέπει να είναι ομοζυγώτες. Τα φυτά της F1 ήταν όλα ετεροζυγώτες. Ο Mendel έδωσε εξήγηση σε αυτό αργότερα, οι ομοζυγώτες παράγουν γαμέτες που περιέχουν μόνο ένα αντίγραφο του γονιδίου είναι δηλαδή απλοειδείς. Επομένως οι γαμέτες των ομοζυγωτών μπορεί να έχουν ένα μόνο αντίγραφο του γονιδίου, ενώ τα ετεροζυγωτικά φυτά μπορούν να δώσουν γαμέτες με τον ένα ή άλλο αλληλόμορφο. Με βάση τα προηγούμενα ο Mendel διατύπωσε τον 1ο νόμο που αναφέρεται στον ανεξάρτητο διαχωρισμό των αλληλόμορφων μετά την συμβίωσή τους σε ένα ετερόζυγο άτομο. Συνεπώς κατέληξε στα ίδια συμπεράσματα και για τα επτά διαφορετικά χαρακτηριστικά (αλληλόμορφα) που μελέτησε. Δηλαδή ότι όλα λειτουργούν ανεξάρτητα το ένα από το άλλο. Επομένως μελετώντας συνδυασμούς αλληλόμορφων από δύο διαφορετικά γονίδια, δηλαδή χρώμα σπόρων και σχήμα σπόρων, όπου το κίτρινο και το λείο είναι επικρατή και το πράσινο και ρυτιδιασμένο είναι υπολειπόμενα, πήρε στην F2 γενιά αναλογίες 9:3 3:1 για τους συνδυασμούς κίτρινο/λείο, κίτρινο/ρυτιδιασμένο, πράσινο/λείο, πράσινο/ρυτιδιασμένο αντίστοιχα, ξεκινώντας από γονείς ομόζυγους και για τα δύο γονίδια με φαινοτύπους κίτρινο/λείο και πράσινο/ρυτιδιασμένο.

Με βάση τα προηγούμενα διατύπωσε τον 2ο νόμο που λέει ότι τα πατρικά και μητρικά αλληλόμορφα, όταν βρίσκονται σε διαφορετικά ζεύγη ομολόγων χρωμοσωμάτων μεταβιβάζονται ανεξάρτητα. Σε πολλές περιπτώσεις τα υβρίδια της F1 γενιάς δεν μοιάζουν με κανένα από τους γονείς αλλά εμφανίζουν ενδιάμεσο φαινότυπο. Ο τύπος αυτός της κληρονομικότητας ονομάζεται συνεπικρατής και συναντάται πολύ συχνά στην φύση. **(Αλαχιώτης Σ. Εισαγωγή στη Σύγχρονη Γενετική , 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> έκδοση Αθήνα (1985)**

### 1.9.1 Η χρωμοσωμική θεωρία της κληρονομικότητας

Το 1902 δύο ερευνητές, ο Boveri και ο Sutton πρότειναν ανεξάρτητα ο ένας από τον άλλο, ότι τα γονίδια βρίσκονται πάνω στα χρωμοσώματα, και η άποψη αυτή έγινε γνωστή σαν Χρωμοσωμική Θεωρία της Κληρονομικότητας. Η πρότασή τους στηρίχθηκε στην παράλληλη συμπεριφορά κατά την μείωση και γονιμοποίηση, γονιδίων και χρωμοσωμάτων. Η ύπαρξη δύο αλληλόμορφων για ένα χαρακτηριστικό, που το καθένα κληρονομείται από το κάθε γονιό είναι παράλληλο με την ύπαρξη δύο χρωμοσωμάτων που το καθένα προέρχεται από κάθε γονιό. Τα δύο αλληλόμορφα γονίδια διαχωρίζονται κατά τον σχηματισμό των γαμετών επειδή τα χρωμοσώματα κάθε ζευγαριού πηγαίνουν σε διαφορετικούς γαμέτες κατά την μείωση. Η παράλληλη συμπεριφορά των χρωμοσωμάτων και των γονιδίων κατά τον σχηματισμό των γαμετών και τη γονιμοποίηση δείχνει ότι τα γονίδια βρίσκονται πάνω στα χρωμοσώματα. Ολοκληρωμένη απόδειξη υπέρ της θεωρίας προήλθε από πειράματα, από τον Thomas Hunt Morgan, που διαπίστωσε την αντιστοιχία ειδικών γονιδίων με ειδικά χρωμοσώματα. Τα πειράματα αυτά έγιναν με την *drosophila megalogaster* την μικρή καστανή μύγα των φρούτων. Η ερευνά του αφορούσε διασταυρώσεις μεταξύ εντόμων με χαρακτηριστικά που αφορούν χρώμα ματιών (κόκκινο επικρατεί στο λευκό). Διασταύρωση εντόμων με κόκκινα μάτια με έντομα με λευκά μάτια δίνει απογόνους F1 γενιάς που οι περισσότεροι έχουν κόκκινα μάτια. Ακόμα όταν διασταύρωσε αρσενικά με κόκκινα μάτια της F1 γενιάς με θηλυκά με κόκκινα μάτια, πήρε περίπου το  $\frac{1}{4}$  των απογόνων αρσενικά με λευκά μάτια, αλλά καθόλου θηλυκά με λευκά μάτια. Με άλλα λόγια φάνηκε ότι το χαρακτηριστικό χρώμα ματιών, είναι φυλοσύνθετο δηλαδή μεταβιβάζεται με το φύλο. Η εξήγηση αυτή είναι απλή και κατανοητή, διότι το χαρακτηριστικό χρώμα των ματιών και το φύλο μεταβιβάζονται μαζί γιατί τα γονίδια που τα καθορίζουν εδράζονται στο ίδιο χρωμόσωμα X-χρωμόσωμα. Κάθε γονίδιο καταλαμβάνει ένα τμήμα του χρωμοσώματος, έχει δηλαδή την γενετική του θέση (locus) πάνω σε αυτό. Οι διπλοειδείς οργανισμοί όπως ο άνθρωπος έχουν κανονικά δύο αντίγραφα όλων των χρωμοσωμάτων εκτός των φυλετικών. Αυτό σημαίνει ότι έχουν δύο αντίγραφα των περισσότερων γονιδίων και ότι αυτά τα αντίγραφα μπορεί να είναι ίδια αλληλόμορφα (ομόζυγος οργανισμός) ή διαφορετικά (ετερόζυγος οργανισμός). (Αλαχιώτης Σ. Εισαγωγή στη Σύγχρονη Γενετική, 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> έκδοση Αθήνα (1985))

## 1.9.2 Γενετικές ανωμαλίες που υπακούν στους νόμους του Mendel

Μερικές από τις γενετικές ανωμαλίες που υπακούν στους νόμους του Mendel είναι οι θαλασσαιμίες, η δρεπανοκυτταρική αναιμία.

**Θαλασσαιμίες:** Ο όρος θαλασσαιμία περιλαμβάνει μια ετερογενή ομάδα κληρονομικών διαταραχών. Το κύριο χαρακτηριστικό τους είναι η μειωμένη σύνθεση της αιμοσφαιρίνης, που οφείλεται σε ελαττωματική παραγωγή των αιμοσφαιρικών αλυσίδων  $\alpha$  και  $\beta$ , με αποτέλεσμα την ανεπαρκή αιμοποίηση, την καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων στο περιφερικό αίμα και κατ' επέκταση, την αναιμία.

Ανάλογα με την αλυσίδα που αφορά το γενετικό πρόβλημα, τα θαλασσαιμικά σύνδρομα διακρίνονται σε  $\alpha$ -θαλασσαιμίες και  $\beta$ -θαλασσαιμίες. Οι  $\alpha$ -θαλασσαιμίες σε ομόζυγο μορφή δεν είναι συμβατές με τη ζωή, ενώ οι  $\alpha$ -ετερόζυγες μορφές δεν προκαλούν ιδιαίτερα κλινικά προβλήματα. Οι  $\beta$ -θαλασσαιμίες είναι περισσότερο συχνές και με μεγαλύτερη κλινική βαρύτητα. Οι  $\alpha$ -θαλασσαιμίες είναι περισσότερο συχνές στη νότιο-ανατολική Ασία και στην Κίνα, ενώ οι  $\beta$ -θαλασσαιμίες απαντώνται συχνότερα στους λαούς που κατοικούν γύρω από τη Μεσόγειο θάλασσα.

Οι συχνότεροι τύποι  $\beta$ -θαλασσαιμιών είναι:

- η  $\beta$ -ετερόζυγος θαλασσαιμία
- η ενδιάμεση  $\beta$ -θαλασσαιμία και
- η ομόζυγος  $\beta$ -θαλασσαιμία ή μείζονα Θαλασσαιμία ή αναιμία του Cooley ή Μεσογειακή αναιμία.

Πρόκειται για μια σοβαρή κατάσταση που προκαλεί ανεπαρκή αιμοποίηση και αιμόλυση (καταστροφή των ερυθρών αιμοσφαιρίων). Αφορά το 25% των παιδιών που προέρχονται από δύο γονείς-φορείς της  $\beta$ -ετερόζυγου θαλασσαιμίας, που έχουν δηλαδή το λεγόμενο «στίγμα» της Μεσογειακής αναιμίας, όρος που δεν είναι πια αποδεκτός, καθώς παραπέμπει σε κοινωνική απομόνωση. Όταν και οι δυο γονείς είναι φορείς της  $\beta$ -θαλασσαιμίας υπάρχει πιθανότητα 25% σε κάθε κύηση να αποκτήσουν παιδί που θα είναι φορέας της  $\beta$ -ετερόζυγου θαλασσαιμίας και 25% πιθανότητα να αποκτήσουν ένα υγιές παιδί.

Οι  $\alpha$ -θαλασσαιμίες σχετίζονται με τα γονίδια HBA1 και HBA2, τα οποία κληρονομούνται με βάση το αυτοσωμικό υπολειπόμενο μοντέλο του Mendel.

Υπάρχουν δύο γενετικές θέσεις και τέσσερα αλληλόμορφαγονίδια. Σχετίζεται επίσης με την αφαίρεση βάσεων στο χρωμόσωμα 16p. Ως αποτέλεσμα η παραγωγή της

αλυσίδας α της αιμοσφαιρίνης να μειώνεται με αντίστοιχη αύξηση των αλυσίδων β στους ενήλικες και γ στα νεογνήνητα. Η αυξημένη ποσότητα της β αλυσίδας προκαλεί τον σχηματισμό ενός ασταθούς τετραμερούς, ονομαζόμενου αιμοσφαιρίνη Η, το οποίο παρουσιάζει ανώμαλη συμπεριφορά με το οξυγόνο.

Οι β-θαλασσαιμίες οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου HBB που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 11. Η βαρύτητα της νόσου εξαρτάται από την φύση της μετάλλαξης, η οποία μπορεί να προκαλέσει μερική ή ολική απουσία παραγωγής της β αλυσίδας της αιμοσφαιρίνης. Σε κάθε περίπτωση ωστόσο, υπάρχει πλεονασμός στην ποσότητα της αλυσίδας α της αιμοσφαιρίνης, αλλά αυτός δεν συνοδεύεται από τον σχηματισμό τετραμερούς. Περισσότερο μάλλον προκαλείται βλάβη στην κυτταρική μεμβράνη των ερυθροκυττάρων και αυξάνεται ο σχηματισμός τοξικών αδρανών υλικών.

Διασταύρωση των φορέων της Μεσογειακής αναιμίας.

Δρεπανοκυτταρική αναιμία: Πρόκειται για αυτοσωμική γενετική ανωμαλία του αίματος που οφείλεται σε μια μετάλλαξη στο γονίδιο που κωδικοποιεί της αιμοσφαιρίνη. Τα άτομα με αυτή τη διαταραχή φέρουν άτυπα μόρια αιμοσφαιρίνης που δομούν την ονομαζόμενη αιμοσφαιρίνη S. Αν δεν υπήρχε αντικατάσταση του αμινοξέος γλουταμινικού οξέος από της βαλίνη ( $\beta 6(A3)Glu \rightarrow Val$ ) η αιμοσφαιρίνη S θα ήταν όμοια με την αιμοσφαιρίνη A.

Ως αποτέλεσμα, τα ερυθρά αιμοσφαίρια είναι άκαμπτα και έχουν κοίλο σχήμα (σαν δρεπάνι). Αυτά τα κύτταρα, με το ακανόνιστο σχήμα, κολλούν στα αιμοφόρα αγγεία και δεν είναι σε θέση να μεταφέρουν οξυγόνο αποτελεσματικά, προκαλώντας πόνο και βλάβες στα όργανα. Υπάρχουν δύο αλληλόμορφα γονίδια της β σφαιρίνης τα οποία σχετίζονται με την κληρονομικότητα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, τα A και S. Τα άτομα με δύο κανονικά αλληλόμορφα (AA) έχουν φυσιολογική αιμοσφαιρίνη, και ως εκ τούτου φυσιολογικό ερυθρά αιμοσφαίρια. Εκείνα τα άτομα που φέρουν και τα δύο μεταλλαγμένα αλληλόμορφα S (SS) πρόκειται να αναπτύξουν δρεπανοκυτταρική αναιμία. Και τελικά εκείνοι που είναι ετερόζυγοι για το αλληλόμορφο γονίδιο της αιμοσφαιρίνη S (AS) παράγουν τόσο φυσιολογικά όσο και μη φυσιολογικά μόρια αιμοσφαιρίνης. Τα ετερόζυγα άτομα είναι συνήθως υγιή, αλλά μπορεί να εμφανίσουν κάποια συμπτώματα της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας σε συνθήκες χαμηλού οξυγόνου στο αίμα, όπως το υψηλό υψόμετρο. Τα ετερόζυγα άτομα είναι ‘φορείς της δρεπανοκυτταρικής αναιμίας, επειδή τα αλληλόμορφα γονίδια A και S εκφράζονται και τα δύο στο φαινότυπο γι’ αυτό ονομάζονται συνεπικρατή.

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2: Κυστική ίνωση**

### **2.1 Ιστορική αναδρομή της νόσου**

Παρόλο που από τις αρχές του 1900 είχαν αρχίσει να δημοσιεύονται άρθρα σε ιατρικά περιοδικά περιγράφοντας περιπτώσεις βρεφών με παγκρεατικές δυσλειτουργίες και αναπνευστικά προβλήματα, κανένας δεν έκανε λόγο για μια και μόνη πάθηση με τόσο μεγάλη ποικιλομορφία συμπτωμάτων. Αντιθέτως, οι γιατροί θεωρούσαν ότι τα συμπτώματα ανήκαν σε διαφορετικές παθήσεις. Η κυστική ίνωση ως ασθένεια περιγράφηκε για πρώτη φορά από τον 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 μια 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 από το πανεπιστήμιο της Columbia στη δημιουργία του διαγνωστικού test ιδρώτα για την κυστική ίνωση, το οποίο βασίζεται στη διαταραχή των ηλεκτρολυτών στον πάσχοντα οργανισμό.

Ακολουθεί αναλυτικά η ιστορική αναδρομή της Κυστικής Ίνωσης.

**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.

**D.M. Orenstein "Cystic Fibrosis, A Guide for Patient and Family", 3η έκδοση.**

## 2.2 Γενετική της νόσου

Η κυστική ίνωση είναι μια γενετική πάθηση με συχνότερη εμφάνιση στην Καυκάσια φυλή ( για τους Μεσογειακούς λαούς είναι δεύτερη σε συχνότητα) και μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονομησης. Αυτό σημαίνει ότι για να γεννηθεί παιδί ανεξαρτήτου φύλου με τη νόσο θα πρέπει να έχει κληρονομήσει και από τους δύο γονείς το συγκεκριμένο υπολειπόμενο γονίδιο, να είναι δηλαδή ομοζυγώτης. Η ασθένεια προκαλείται από μία ποικιλία μεταλλάξεων στο γονίδιο του ρυθμιστή της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (CFTR), το οποίο βρίσκεται στο έβδομο χρωμόσωμα. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια ρυθμιστική πρωτεΐνη (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator), η οποία ελέγχει την διέλευση χλωρίου διαμέσου των μεμβρανών των επιθηλιακών κυττάρων διαφόρων οργάνων του σώματος όπως των πνευμόνων, του παγκρέατος, των ιδρωτοποιών αδένων και του εντέρου. Μεταλλάξεις στο γονίδιο προκαλούν μειωμένη παραγωγή ή λειτουργικότητα της πρωτεΐνης με αποτέλεσμα στο επιθήλιο των προσβαλλόμενων οργάνων να παράγεται παχύρρευστη κολλώδης βλέννα η οποία αποφράσσει τους πόρους των αδένων με συνέπεια την προοδευτική καταστροφή του ιστού των οργάνων (ίνωση) και την τελική ανεπάρκεια τους.

Στον πίνακα που ακολουθεί εμφανίζεται η συχνότητα της νόσου

Ομάδα (ΗΠΑ)	Συχνότητα	Συχνότητα φορέων	Ευαισθησία
Καυκάσιοι	1/3,300	1/29	80-90
Εβραίοι Ashkenazi	1/3,300	1/29	97
Ισπανικής καταγωγής	1/8-9,000	1/46	57
Αυτόχθονες Αμερικανοί	1/3,970-1/1,500	1/52	80-90
Αφροαμερικανοί	1/15,300	1/60-65	69
Ασιατικής καταγωγής	1/32,100	1/90	30



## 2.3 Πρωτεΐνη CFTR

Μόλις το 1989 ανακαλύφθηκε το γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την κυστική ίνωση. Το μέγεθός του είναι 230 kb εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 7 και κωδικοποιεί ένα συγκεκριμένο πολυπεπτίδιο- πρωτεΐνη 1480 αμινοξέων που ονομάζεται cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Το CFTR ενεργοποιείται από το Camp και λειτουργεί σαν διάυλος ιόντων χλωρίου στις επιθηλιακές μεμβράνες. Η δράση του CFTR είναι μεγαλύτερη στα κύτταρα των εξωκρινών αδένων και κυρίως στο πάγκρεας, στους ιδρωτοποιούς αδένες, στους βλεννογόνους των πνευμόνων και σπερματικά σωληνάρια του αρσενικού αναπαραγωγικού συστήματος. Το CFTR αποτελείται από 5 βασικές δομικές περιοχές ή τομείς. Δύο από τους τομείς διαπερνούν την κυτταρική μεμβράνη δημιουργώντας έναν διάυλο μέσω του οποίου μεταβιβάζονται τα ιόντα του χλωρίου. Δύο άλλοι τομείς εντοπίζονται στο κυτόπλασμα όπου μετέχουν στο σχηματισμό δεσμών προς δημιουργία νουκλεοτιδίων και κυρίως ATP. Η τελευταία δομική περιοχή εντοπίζεται ενδοκυτταρικά και ονομάζεται υδροφιλικός ρυθμιστικός τομέας διότι ελέγχει τη δραστηριότητα και τη διαπερατότητα του CFTR διαύλου.

Μέχρι σήμερα έχουν περιγραφεί περισσότερες μεταλλάξεις του γονιδίου του CFTR.

Οι μεταλλάξεις αυτές μπορούν να ταξινομηθούν σε 6 κατηγορίες :

- Μη σύνθεση του CFTR λόγω ελλείψεων κατά τη διαδικασία κωδικοποίησης του.
- Παραγωγή μη φυσιολογικού CFTR το οποίο δεν μπορεί να διαφύγει του ενδοπλασματικού δικτύου.
- Παραγωγή και ενδοκυτταρική μεταφορά CFTR, αλλά μείωση της δραστηριότητας και της ρυθμιστικής του ικανότητας στην κυτταρική μεμβράνη.
- Το CFTR εκφράζεται πλήρως στην κυτταρική μεμβράνη, αλλά η ρύθμιση της μεταφοράς των ιόντων χλωρίου είναι περιορισμένη.
- Μερική έλλειψη στην παραγωγή ή στην κωδικοποίηση του CFTR.
- Ελαττωματική ρύθμιση ή διαφορετικοί διάυλοι.

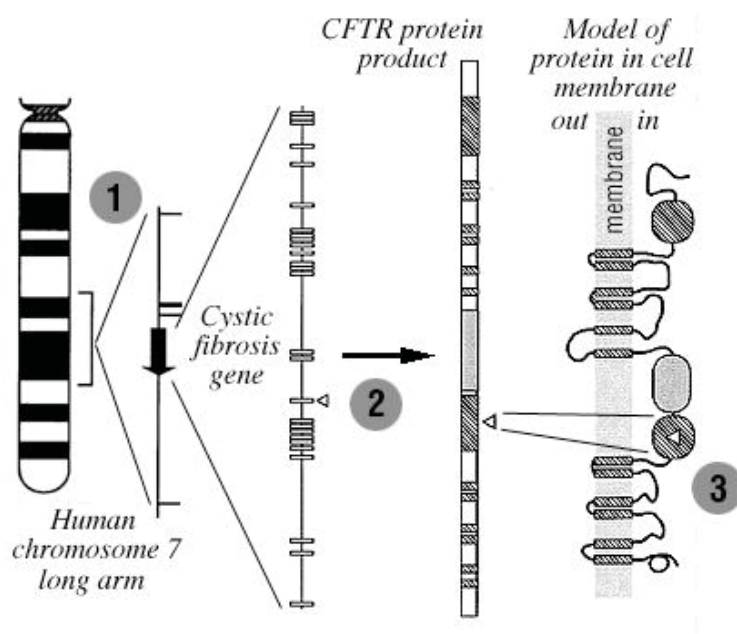
Οι τρεις πρώτες κατηγορίες είναι οι πιο συχνές και συνδέονται με παγκρεατική ανεπάρκεια, ενώ ασθενείς στους οποίους παρατηρούνται οι υπόλοιπες σπανιότερες

κατηγορίες μεταλλάξεων δεν παρουσιάζουν ανεπάρκεια. Η πιο συχνή μετάλλαξη που παρατηρείται παγκοσμίως είναι αυτή της δεύτερης κατηγορίας η οποία οφείλεται σε έλλειψη φαινυλαλαίνης στη θέση 508 του CFTR. Περιβαλλοντικοί παράγοντες, γονίδια διαφορετικά από το CFTR ή και τα δύο μαζί, τροποποιούν την ανάπτυξη, την εξέλιξη και τη βαρύτητα της νόσου.

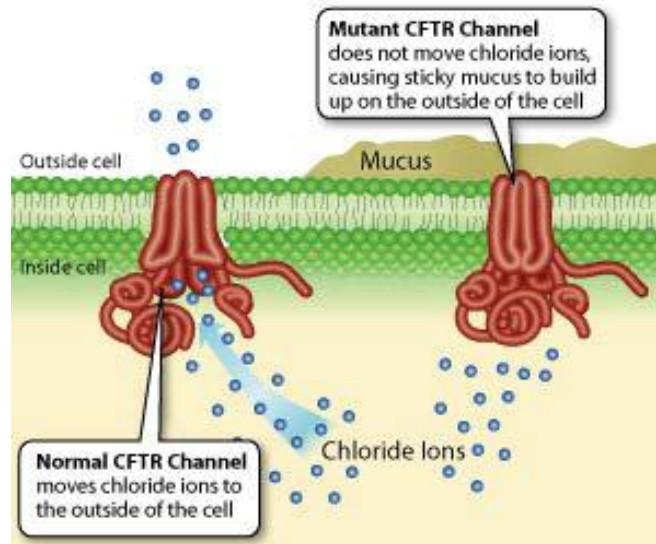
Το CFTR εκτός από το ρόλο του σαν διάυλος ιόντων χλωρίου ρυθμίζει και τη λειτουργία άλλων οδών που λαμβάνουν χώρα στην μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων. Στα επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών σε ασθενείς με κυστική ίνωση, η αδιαπερατότητα για τα ιόντα χλωρίου οφείλεται στο μεταλλαγμένο CFTR, καθώς και η αυξημένη απορρόφηση ιόντων νατρίου που οφείλεται στους επιθηλιακούς διαύλους νατρίου, αυξάνουν τη διαφορά δυναμικού στην μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων (φυσιολογικά  $<30\text{ mV}$ , κυστική ίνωση  $>35\text{mV}$ ). Το αν η δραστηριότητα αυτών των διαύλων νατρίου είναι αντιστρόφως ανάλογη με τη δράση του CFTR ή αν ενεργοποιείται απευθείας από το CFTR δεν είναι γνωστό.

Τέλος υπάρχουν δεδομένα που υποστηρίζουν ότι το CFTR εμπλέκεται και στη μεταφορά ιόντων  $\text{HCO}_3^-$  είτε μεταφέροντάς τα απευθείας είτε ρυθμίζοντας τη μεταφορά τους μέσω των μεμβρανών των επιθηλιακών κυττάρων.

Στην παρακάτω εικόνα 1.1 εμφανίζεται το CFTR γονίδιο



Στην εικόνα 1.2 εμφανίζεται η πρωτεΐνη CFTR και ο ρόλος της



<http://users.ox.ac.uk/~genemed/cysticfibrosis/function.html>

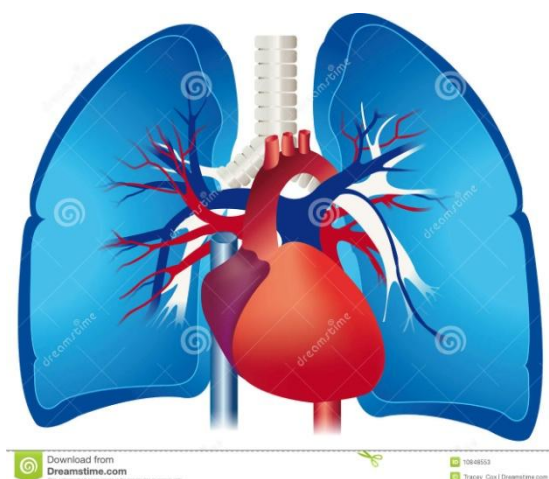
<http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>

## 2.4 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. Τα συστήματα και τα όργανα του ανθρώπινου οργανισμού που προσβάλλονται είναι τα παρακάτω :

- Πνεύμονες και αναπνευστικό σύστημα
- Γαστρεντερικό σύστημα
- Πάγκρεας
- Αναπαραγωγικό σύστημα
- Ιδρωτοποιοί αδένες

## 2.4.1 Πνεύμονες και αναπνευστικό σύστημα



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 έκλυμα 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.

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 διασπών 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 DNA, προϊόν των κατεστραμμένων πολυμορφοπύρηνων οδηγεί στην αύξηση της παραγωγής πτυέλων.

Οι αεροφόροι των ασθενών με κυστική ίνωση είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη της *P. aeruginosa* για διάφορους λόγους όπως: το ανεκτικό περιβάλλον εξαιτίας των 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.

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 βακτηριαμία. Η *Burkholderia cenocepacia*, 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.

Περίπου το 15-20% των ασθενών με κυστική ίνωση είναι φορείς του MRSA, αυτή η αποικιοκρατία σχετίζεται με την υπολειτουργία των πνευμόνων. Η *S maltophilia* 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 αποικία σαπροφάγων. 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.

**Cystic Fibrosis in the 20th Century: People, Events, and Progress by Carl F. Doershuk (Apr 12, 2002)**

**Cecil ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ Lee Goldman ,M.D.- J. Claude Bennett,M.d. 1 Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης 2002.**

### 2.4.2 Συμπτώματα του Γαστρικού συστήματος



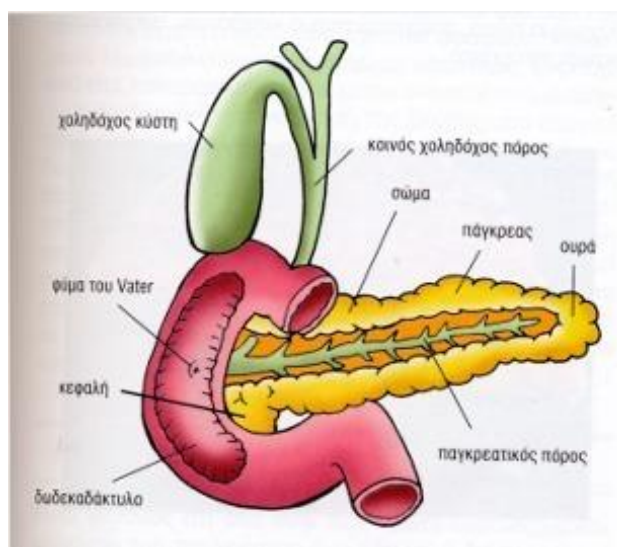
Οι πιο συχνές επιπλοκές του γαστρεντερικού σωλήνα σε ασθενείς με κυστική ίνωση είναι η δυσκοιλιότητα, η πρόπτωση του ορθού, ο ειλεός και η εντερική απόφραξη (DIOS). Τα δύο πρώτα συμπτώματα είναι συνήθως αποτέλεσμα της υπερβολικής χορήγησης παγκρεατικών ενζύμων και διορθώνονται με τη σταδιακή μείωση της δόσης τους. Ο ειλεός εμφανίζεται σε ποσοστό 7% με 20% των βρεφών με κυστική ίνωση. Απόφραξη του τελικού τμήματος του ειλεού εμποδίζει τη διέλευση του εντερικού περιεχομένου και μπορεί να οδηγήσει σε νέκρωση τμήματος του εντέρου, διάτρησή του και περιτονίτιδα. Το DIOS είναι ένα σύνδρομο απόφραξης του εντέρου που οφείλεται σε οξεία ή χρόνια απόφραξη τμήματος του εξαιτίας της συγκέντρωσης κολλώδους μάζας, βλέννας και κοπράνων στο εγκάρσιο και κατιόν κόλον. Η επιπλοκή αυτή μπορεί να προληφθεί με τη χορήγηση διαίτας υψηλής σε φυτικές ίνες, με καθαρτικά καθώς και με το φάρμακο cisapride.

Άλλες γαστρεντερικές επιπλοκές που μπορεί να συνοδεύουν την κυστική ίνωση, είναι συμπτώματα από το ήπαρ και τη χολή, όπως χολόσταση και στεάτωση. Η αυξημένη απώλεια χολικών οξέων με τα κόπρανα και η ακόλουθη μείωση των αποθεμάτων χολικών αλάτων οδηγούν σε αυξημένες πιθανότητες χολολιθίασης.

**Cystic Fibrosis in the 20th Century: People, Events, and Progress by Carl F. Doershuk (Apr 12, 2002)**

**Cecil ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ Lee Goldman ,M.D.- J. Claude Bennett,M.d. 1 Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης 2002.**

### 2.4.3 Ενδοκρινικές Διαταραχές-Πάγκρεας



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.

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.

#### Νοσηλευτική παρέμβαση στο σακχαρώδη διαβήτη

<b>ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ</b>	<b>ΣΚΟΠΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ</b>	<b>ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ</b>	<b>ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ</b>
Πιθανότητα αύξησης των επιπέδων γλυκόζης στο αίμα, αυξημένη κατανάλωση ενέργειας, άγχος στρές.	Η διατήρηση των επιπέδων γλυκόζης από 72 μέχρι 126 mg/dl, αξιολόγηση της διατροφής, παροχή βοήθειας στο σχεδιασμό αποδεκτής δίαιτας και ρύθμιση ενεργειακών αναγκών, μείωση συναισθημάτων,	Καθημερινός έλεγχος επιπέδων γλυκόζης (αρχείο) πριν την λήψη γεύματος, αποφυγή τροφών υψηλής περιεκτικότητας σε σάκχαρα, ενημέρωση ασθενή και οικογενειακού περιβάλλοντος για το τι θα περιλαμβάνει η δίαιτά του,	Ο ασθενής γνωρίζει πλέον τη σοβαρότητα των επιπλοκών, ο ασθενής ξέρει πλέον τον κατάλληλο σχεδιασμό των γευμάτων, το άγχος μειώθηκε, η γλυκόζη είναι σε σταθερά επίπεδα, η κατανάλωση ενέργειας έχει



		ψυχολογική υποστήριξη, οδηγίες σχετικά με τον διαβήτη περιλαμβανομένης την ποικιλία μεθοδολογιών οι οποίες βασίζονται στο περιεχόμενο και την εκπαιδευτική προετοιμασία του ασθενή.	ισορροπηθεί
--	--	--	-------------

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.

**Cystic Fibrosis in the 20th Century: People, Events, and Progress by Carl F. Doershuk (Apr 12, 2002)**

**Cecil ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ Lee Goldman ,M.D.- J. Claude Bennett,M.d. 1 Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης 2002.**

#### **2.4.4 Αναπαραγωγικό Σύστημα**

Το 98% των ανδρών με κυστική ίνωση παρουσιάζει στειρότητα και αζωοσπερμία εξαιτίας ατροφίας ή απόφραξης των σπερματικών σωληναρίων, παρόλο που η σπερματογένεση γίνεται φυσιολογικά. Αυτό είναι 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.

### Νοσηλευτική παρέμβαση στη δυσκολία αναπαραγωγής

<b>ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ</b>	<b>ΣΚΟΠΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ</b>	<b>ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ</b>	<b>ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ</b>
Άγχος , φόβος , κατάθλιψη, λόγω της αδυναμίας αναπαραγωγής στους άντρες , φόβος στρές όσον αφορά την εγκυμοσύνη στις γυναίκες.	Μείωση των συναισθημάτων αυτών	Εξασφάλιση της ηρεμίας στους ασθενείς και των δύο φύλων με πολύωρη συζήτηση ,ενθάρρυνση και παρότρυνση για την συνέχεια μιας φυσιολογικής ζωής, ολική εξήγηση των συμπτωμάτων και των επιλοκών της νόσου, μείωση των άσχημων συναισθημάτων. Υποστήριξη των οικείων τους και διδασκαλία για το πώς πρέπει να φέρονται στον ασθενή.	Οι ασθενείς έπαψαν πια να νιώθουν άγχος και να είναι ταραγμένοι, άρχισαν να ηρεμούν. Πήραν θάρρος για να συνεχίσουν την θεραπεία τους. Αποδοχή της κατάστασης που βρίσκονται και ψυχολογική τόνωση.

**Cystic Fibrosis: Diagnosis and Protocols, Volume I: Approaches to Study and Correct CFTR Defects (Methods in Molecular Biology) – May 22, 2011  
by Margarida D. Amaral, Karl Kunzelmann**

#### **2.4.5 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.

### Νοσηλευτική παρέμβαση στη μεταβολική αλκάλωση και θερμική εξάντληση

ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ	ΣΚΟΠΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ	ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ
Διτανθρακικά του πλάσματος αυξημένα, απάθεια, σύγχυση, τετανία ναυτία έμετοι, ανορεξία, θερμική εξάντληση.	Οι τιμές των αερίων του αρτηριακού αίματος και τα επίπεδα καλίου του ορού και το ισοζύγιο των υγρών να είναι σε φυσιολογικές τιμές. Μείωση των προβλημάτων του ασθενή.	Χορήγηση ενδοφλεβίων διαλυμάτων φυσιολογικού ορού, και σε ασθενείς με υποκαλιαιμία λόγω της διουρητικής αγωγής θα πρέπει να χορηγηθεί κάλιο. Χορήγηση οξυγόνου, αντιεμετικών, επίσης υγρών από το στόμα η εν ημέρωση ασθενή για τους κινδύνους υπερβολικής πρόσληψης διτανθρακικού νατρίου, εκπαίδευση ασθενή ώστε να γνωρίζει τα σημεία μεταβολικής αλκάλωσης και θερμικής εξάντλησης συμπεριλαμβανομένου της ανορεξίας αδυναμίας λήθαργου.	Ο ασθενής πήρε θάρρος να συνεχίσει την θεραπεία του, ηρέμισε από τα συμπτώματα σύγχυσης η όρεξη επανήλθε η ναυτία και οι έμετοι σταμάτησαν. ρυθμίστηκαν τα αέρια του αρτηριακού αίματος και τα επίπεδα καλίου καθώς και το ισοζύγιο των υγρών.

**Cystic Fibrosis: Diagnosis and Protocols, Volume I: Approaches to Study and Correct CFTR Defects (Methods in Molecular Biology) – May 22, 2011  
by Margarida D. Amaral, Karl Kunzelmann**

## 2.5 Διάγνωση

Τα συμπτώματα σε ασθενείς με κυστική ίνωση πρωτοεμφανίζονται μέσα στον πρώτο χρόνο της ζωής, αλλά μπορεί να εμφανιστούν και αργότερα στην παιδική ηλικία. Η

σοβαρότητα των συμπτωμάτων ποικίλει. Τα συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος είναι ο επίμονος βήχας, ο συριγμός, η δύσπνοια καθώς και οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις του θώρακα που προκαλούν βλάβη στους πνεύμονες. Όσον αφορά στα γαστρεντερικά συμπτώματα διακρίνουμε τον υποσιτισμό, που οδηγεί σε μικρή σωματική ανάπτυξη και χαμηλή αύξηση του βάρους (ακόμη και αν ο ασθενής έχει καλή όρεξη και τρώει πολύ, καθώς το πρόβλημα εντοπίζεται στην χώνευση και την απορρόφηση των τροφών), διογκωμένη κοιλιά, και δυσκοιλιότητα. Επιπλέον συμπτώματα είναι οι επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις των ιγμορείων, οι πολύποδες που σχηματίζονται στη μύτη, βλάβη του ήπατος που μπορεί να οδηγήσει σε κίρρωση, διαβήτης, παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος), πρόπτωση του ορθού, οστεοπόρωση (λέπτυνση των οστών) που εμφανίζεται λόγω κακής απορρόφησης ορισμένων τροφών και ιδίως της βιταμίνης D, η οποία είναι αναγκαία για τη διατήρηση υγιών οστών και η πολύ αλμυρή γεύση που έχει ο ιδρώτας.

Παρακάτω εμφανίζονται τα συμπτώματα και ενδείξεις της κυστικής ίνωσης ανάλογα με την ηλικία

### **Γενικά (κάθε ηλικία)**

- Οικογενιακό ιστορικό
- Ιδιαίτερα αλμυρός ιδρώτας/δέρμα
- Λέπτυνση οστών
- Επίμονος βήχας συνοδευόμενος από πτύελα
- Απομονοθήσα από τις αεροφόρες εκκρίσεις *Pseudomonas Aeruginosa*

### **Νεογνική ηλικία**

- Παρατεταμένος ίκτερος
- Απόφραξη εντέτου με μηκόνιο
- Εντερική ατρησία
- Αυξημένη ενδογαστρική πίεση

## **Νηπιακή ηλικία**

- Μειωμένη ανάπτυξη
- Χρόνια διάρροια
- Πνευμονίες
- Αιμολυτική αναιμία
- Ιδιοπαθής ενδοκρανιακή υπέρταση –ανεπάρκεια βιταμίνης Α
- Χολόσταση
- Υποπρωτεϊναιμία

## **Παιδική**

- Ρινικός πολύποδας
- Στεατόρροια
- Πρόπτωση ορθού
- Εντερική απόφραξη
- Ηπατική νόσος

## **Εφηβεία και ενηλικίωση**

- Αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση
- Αιμόπτυση
- Ιδιοπαθής υποτροπιάζουσα παγκρεατος
- Υπέρταση
- Καθυστερημένη εφηβεία
- Αζωοσπερμία

Η **διάγνωση** της κυστικής ίνωσης πραγματοποιείται με τρεις κυρίως τρόπους:

α) **με εξέταση ιδρώτα:** Ο γιατρός μπορεί να προγραμματίσει εξέταση ιδρώτα αν υποψιάζεται κυστική ίνωση από τα υπάρχοντα συμπτώματα. Αυτή η εξέταση μετρά την ποσότητα του άλατος (χλωριούχο νάτριο) στον ιδρώτα του δέρματος. Τα άτομα με κυστική ίνωση έχουν αφύσικα υψηλά επίπεδα άλατος στον ιδρώτα. Τα επίπεδα του

νατρίου υπερβαίνουν τα 60 mmol/l και του χλωρίου υπερβαίνουν τα 70 mmol/l σε ένα δείγμα ιδρώτα.

**Νοσηλευτική παρέμβαση στην εξέταση ιδρώτα για διάγνωση Κ.Ι.**

<b>ΠΡΟΒΛΗΜΑ ΑΣΘΕΝΟΥΣ</b>	<b>ΣΚΟΠΟΣ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ</b>	<b>ΕΦΑΡΜΟΓΗ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗΣ</b>	<b>ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΩΝ</b>
<p>Η πιθανότητα αύξησης των επιπέδων άλατος στο αίμα (νατρίου μέχρι 60mmol/l-χλωριού Μέχρι 70 mmol/l) ,άγχος φόβος για την εξέταση.</p>	<p>Ο έλεγχος των επιπέδων νατρίου-χλωρίου του αίματος για τον αν βρίσκονται στις φυσιολογικές τιμές και μείωση των συναισθημάτων αυτών.</p>	<p>Πολύωρη συζήτηση με τον ασθενή. Απάντηση στις απορίες του και ανησυχίες του. Ενθάρρυνση του ασθενούς κατά την διάρκεια των διαγνωστικών εξετάσεων και επεξήγηση των σκοπών της κάθε εξέτασεως. Εφαρμογή επιθέματος με ειδικό διάλυμα στο χέρι ή πόδι και τοποθέτηση ηλεκτροδίου για την διέγερση ιδρώτα. Μετά από τριάντα λεπτά συλλογή υγρού σε ειδικά σωληνάκια.</p>	<p>Ο ασθενής έπαυσε να νιώθει πλέον άγχος και φόβο έτσι συνεχίστηκε η εξέταση, τα αποτελέσματα από το εργαστήριο θα μας δώσουν τις απαντήσεις για τον αν ο ασθενής νοσεί.</p>



**β)με γενετική εξέταση:** Η γενετική εξέταση μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Λαμβάνονται μερικά κύτταρα είτε από το εσωτερικό του μάγουλου είτε από μια εξέταση αίματος και ελέγχονται για τον εντοπισμό του γονιδίου της κυστικής ίνωσης.

**γ)με έλεγχο:** Στις μέρες μας όλα τα νεογέννητα ελέγχονται για κυστική ίνωση. Λαμβάνεται δείγμα με ένα μικρό τσίμπημα στην φτέρνα, περίπου την έκτη ημέρα μετά την γέννηση. Αυτό μπορεί να εντοπίσει μια χημική ουσία, που ονομάζεται immunoreactive trypsinogen, που είναι υψηλή σε βρέφη με κυστική ίνωση. Αν βρεθεί υψηλή, τότε γίνεται εξέταση ιδρώτα και γενετική εξέταση για να επιβεβαιωθεί η διάγνωση. Αυτός ο έλεγχος θεωρείται σημαντικός, διότι όσο νωρίτερα γίνεται η διάγνωση, τόσο πιο γρήγορα μπορεί να αρχίσει η θεραπεία, η οποία βελτιώνει τις προοπτικές εξέλιξης της νόσου (πρόγνωση).

**Cystic Fibrosis: Diagnosis and Protocols, Volume I: Approaches to Study and Correct CFTR Defects (Methods in Molecular Biology) – May 22, 2011**  
by Margarida D. Amaral, Karl Kunzelmann

### **2.5.1 Έλεγχος νεογνών (Newborn Screening)**

Η πρώτη Ευρωπαϊκή εμπειρία όσον αφορά τον έλεγχο των νεογνών με υποψία κυστικής ίνωσης πηγαίνει πίσω στην δεκαετία του 1970, όπου πρωτοποριακά προγράμματα εξέταζαν την περιεκτικότητα του μηκωνίου σε αλβουμίνη. Τα αυξημένα επίπεδα ανοσοδραστικής τρυψίνης (immunoreactive trypsin) στο αίμα των

νεογνών που έπασχαν από κυστική ίνωση και η μέτρηση της σε κηλίδες αποξηραμένου αίματος περιγράφηκαν για πρώτη φορά το 1979. Τα χρόνια που ακολούθησαν, ο προσδιορισμός των επιπέδων της ανοσοδραστικής τρυψίνης από αίμα μετά από την λήψη του από την φτέρνα του νεογνού θεσπίστηκε στην Αυστραλία και σε ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες. Η περαιτέρω βελτίωση ήταν δυνατή μετά την κλωνοποίηση του γονιδίου CFTR το 1989, ο επακόλουθος προσδιορισμός των μεταλλάξεων που σχετίζονται με την νόσο επέτρεψε να συμπεριληφθεί το τεστ DNA στα πρωτόκολλα ελέγχου. Από τότε ο έλεγχος των νεογνών για κυστική ίνωση βαθμιαία καθιερώθηκε στην Ευρώπη και ακόμα συνεχίζει να εξελίσσεται και να εδραιώνεται.

Όταν ο έλεγχος συνδέεται με την έγκαιρη θεραπεία μπορεί να περιορίσει τις βλάβες στους πνεύμονες κατά την νεαρή ηλικία, μειώνει το φόρτο φροντίδας για τις οικογένειες και μπορεί να βελτιώσει τον χρόνο επιβίωσης. Επιπροσθέτως, μπορεί να έχει ευεργετική επίδραση στην διατροφική κατάσταση, με αποτέλεσμα τη καλύτερη ανάπτυξη, σε βάρος και ύψος, και ακόμα μπορεί να αποτρέψει την ανεπάρκεια των λιποδιαλυτών βιταμινών και υποσιτισμό σε πρωτεΐνες. Η έγκαιρη διάγνωση μπορεί να επιφέρει λιγότερο άγχος στους γονείς από ότι μία καθυστερημένη διάγνωση.

### **2.5.2 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. Επιπλέον, πολλά ζευγάρια που καταφεύγουν στην λύση της εξωσωματικής (in vitro fertilization) επιλέγουν το έμβρυο 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 έμβρυο δεν θα είναι φορέας κάποιας νόσου, με αποτέλεσμα να αποφευχθεί η πιθανότητα οι γονείς να τεθούν να



αποφασίσουν για την συνέχιση της κύησης.

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). Δύο αντιδράσεις PCR τρέχουν παράλληλα και τα προϊόντα φορτώνονται παρακαίμενα 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.

<http://www.cysticfibrosis.gr/index.php/el/i-nosos-2>

### **2.5.3 Υπερηχογενές έντερο - εξέταση εγκύου.**

Το υπερηχογενές έντερο στο έμβρυο, ορίζεται σαν αυξημένη ηχογένεια του εντέρου περίπου ίση με αυτήν των ανωνύμων οστών της λεκάνης του εμβρύου, παρατηρείται σε έξι ανά χίλιες κυήσεις στην διάρκεια του υπερηχογραφικού ελέγχου της κύησης. Το σημείο αυτό εμφανίζεται συχνά σε φυσιολογικά έμβρυα ,αλλά είναι και συνδεδεμένο και με διάφορες εμβρυϊκές ανωμαλίες. Αρχικά περιγράφηκε στην κυστική ίνωση σαν ειλεός εκ μηκωνίου.

Είναι γεγονός ότι η διάγνωση της κυστικής ίνωσης μετά την ανεύρεση αυτού του σημείου χωρίς την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού αποτέλεσε ένα σημείο αντιπαράθεσης διότι απαιτεί την αναζήτηση και στους δύο γονείς της μετάλλαξης του γονιδίου CFTR. Συμπερασματικά όπως φαίνεται και παρακάτω θα μπορούσαμε να πούμε σε ποσοστό % ότι η συμβολή της υπερηχογραφίας με το υπερηχογενές έντερο στην ανίχνευση της κυστικής ίνωσης σε κυήσεις χωρίς οικογενειακό ιστορικό είναι σημαντική, ο δρόμος όμως που μένει είναι ακόμα αρκετός μια και χρειάζεται ακόμα να καθοριστεί η ευαισθησία της μεθόδου προσδιορίζοντας την κυστική ίνωση σε έμβρυα που δεν παρουσιάζουν υπερηχογενές έντερο.

### **Πολυπαραγωγική αιτιολογία του υπερηχογενούς εντέρου**

- Φυσιολογικό 65,5%
- Σοβαρή ανωμαλία 7,1%
- Προωρότητα 6,2%
- Ενδομήτρια καθυστέρηση ανάπτυξης 4,1%
- Χρωμοσωμιακή ανωμαλία 3,5%
- Πλακουντιακής αιτιολογίας 3,5%
- Κυστική ίνωση 3%
- Ιογενής λοίμωξη 2,9%
- Ενδομήτριος θάνατος 1,9%

**.Ινοκυστική Νόσος. Επιμέλεια Έκδοσης Α. Μεταξωτού, Ε. Καναβάκης, Χ. Τσεγκή. Εκδόσεις “Π.Χ. Πασχαλίδης”, 2002**

### **2.6 Ποιότητα ζωής των ασθενών με κυστική ίνωση**

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 παχύρευστες 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.

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.

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.

## **2.7 Επιδημιολογία**

Η κυστική ίνωση είναι η πιο κοινή γενετικά κληρονομική ασθένεια στον ευρωπαϊκό πληθυσμό. 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. 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. 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. 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.

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 Σάαμι. Η συγκεκριμένη μετάλλαξη ενώ παρουσιάζεται στην Φινλανδία αποτελεί μειονότητα και έχει βρεθεί να υπάρχει μόνο σε 20 οικογένειες στην χώρα.

### **Μετάλλαξη Παγκόσμια Συχνότητα**

ΔF508 66%-70%

G542X 2.4%

G551D 1.6%

N1303K 1.3%

W1282X 1.2%

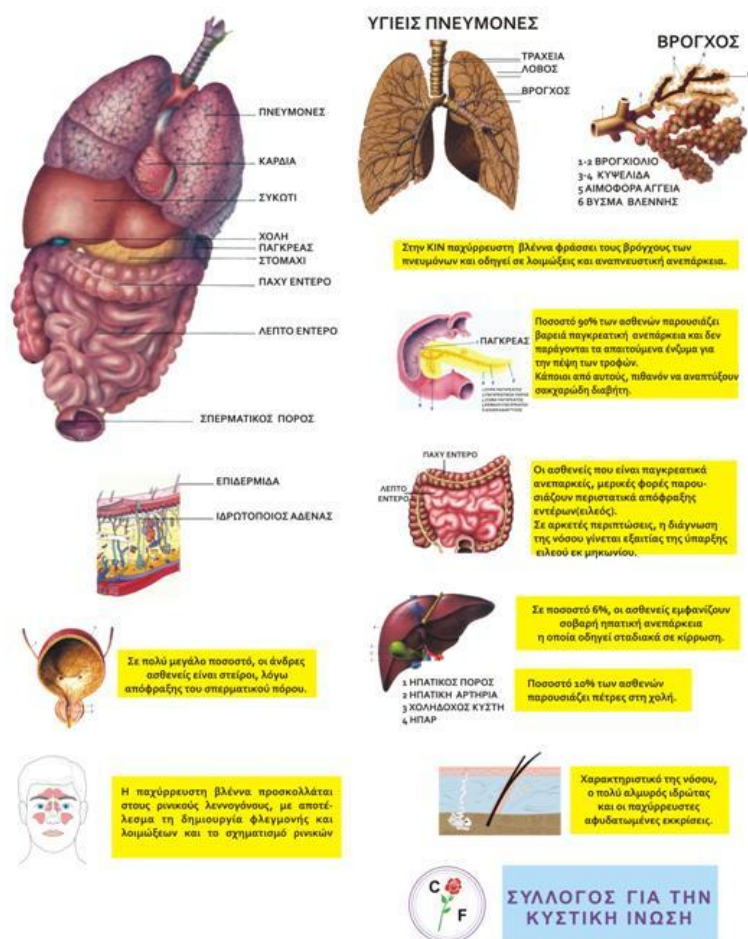
All others 27.5%

Παγκόσμια Συχνότητα της κυστικής ίνωσης σύμφωνα με την μετάλλαξη που είναι υπεύθυνη για την παθογένεια της.

**Cystic Fibrosis, Third Edition by Margaret Hodson, Andrew Bush and Duncan Geddes (May 25, 2007)**

## ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3: ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗ ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

### ΤΑ ΑΝΘΡΩΠΙΝΑ ΟΡΓΑΝΑ ΠΟΥ ΠΡΟΣΒΑΛΛΕΙ Η ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ



### 3.1 Θεραπευτική αντιμετώπιση κυστικής ίνωσης

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 :

- Αντιβιοτικά προκειμένου να αντιμετωπιστούν οι μολύνσεις των αεραγωγών

- Χορήγηση dornase alfa για τη μείωση της παχύρρευστης βλέννας των αεραγωγών
- Χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων όπως ibuprofen και κορτικοστεροειδών για ελάττωση των μολύνσεων.
- Μεταμόσχευση πνευμόνων
- Γονιδιακή θεραπεία
- Κυτταρική θεραπεία

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.

#### ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΟΜΑΔΑ:

- Γιατρός: Συνήθως πρόκειται για πνευμονολόγο καθώς η νοσηρότητα σχετίζεται κυρίως με μολύνσεις του αναπνευστικού.
- Νοσηλευτές: Συνήθως λειτουργούν σαν διαμεσολαβητές μεταξύ της επιστημονικής ομάδας του ασθενή και της οικογένειάς του. Εκτιμούν τη σωματική και την ψυχολογική ανάπτυξη του ατόμου και συντονίζουν τις δραστηριότητες των υπολοίπων μελών της επιστημονικής ομάδας. Έχουν σαν στόχο τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, την αντιμετώπιση δυσλειτουργιών του αναπνευστικού συστήματος και τη διατροφική παρέμβαση για την αντιμετώπιση των επιπλοκών.
- Διαιτολόγος: Ο ρόλος του διαιτολόγου είναι πολύ σημαντικός αν σκεφτεί κανείς πως 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 δοσολογία 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.



**Ινοκυστική Νόσος. Επιμέλεια Έκδοσης Α. Μεταξωτού, Ε. Καναβάκης, Χ. Τσεγκή. Εκδόσεις “Π.Χ. Πασχαλίδης”, 2002.**

### **3.1.1 Αντιμετώπιση των εκδηλώσεων από τους πνεύμονες(φαρμακευτική αγωγή)**

Η χορήγηση των φαρμάκων, είναι μία από τις βασικότερες, υπεύθυνες και πολύπλοκες νοσηλευτικές δραστηριότητες. Γι’ αυτό το λόγο επιβάλλεται να υπάρχει ένα σύστημα διεκπεραίωσης της νοσηλείας αυτής που θα ακολουθείται από όλους τους νοσηλευτές με σκοπό:

- Τη σωστή θεραπεία του αρρώστου.
- Την πρόληψη των λαθών.
- Την οικονομία χρόνου και ενέργειας των νοσηλευτών.
- Τη μικρότερη οικονομική επιβάρυνση του αρρώστου

## 1. Αντιβιοτικά

- Η αντιμικροβιακή αγωγή οφείλει να χορηγείται κατευθυνόμενα, δηλαδή με γνώση του υπεύθυνου παθογόνου και της πρόσφατης ευαισθησίας του στους αντιμικροβιακούς παράγοντες.

- Τα συχνότερα και σημαντικότερα παθογόνα είναι η *Pseudomonasaeruginosa* (συχνά πολυανθεκτική) και ο *Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος ή ανθεκτικός στη μεθικιλίνη). Είναι άγνωστη η κλινική σημασία της συχνής ανίχνευσης αναεροβίων.

- Λιγότερο συχνά ανιχνεύονται *Burkholderiacepaciacomplex*, *Stenotrophomonasmaltophilia*, *Achromobacterxyloxidans*, μη φυματιώδη μυκοβακτηρίδια, μύκητες (κυρίως *Aspergillusfumigatus*) καθώς και ιοί που προσβάλλουν το αναπνευστικό σύστημα, συχνότερα της γρίπης.

- Οι ασθενείς με κυστική ίνωση εμφανίζουν τροποποιημένη φαρμακοκινητική των αντιβιοτικών, οπότε το δοσολογικό σχήμα που θα επιλεγεί οφείλει να προσαρμόζεται αναλόγως των ειδικών χαρακτηριστικών ενός εκάστου ασθενούς.

Η χορήγηση αντιβιοτικών πραγματοποιείται:

**A. Συστηματικά.** Ενδείκνυται στις ακόλουθες κλινικές καταστάσεις:

1. Θεραπεία των λοιμωδών εξάρσεων της νόσου
2. Εξάλειψη ή τη μακροχρόνια θεραπεία λοίμωξης από *S. Aureus*



3. Πρώιμη εξάλειψη λοίμωξης από *P. Aeruginosa*

4. Κατασταλτική θεραπεία χρόνιας λοίμωξης από *P. Aeruginosa*

Η επιλογή μεταξύ της περιοδικής και της κατ' απαίτηση χορήγησης αντιβιοτικών απόκειται στη στρατηγική προσέγγιση του ειδικού κέντρου. Καθώς η επιβίωση των ασθενών διαρκώς παρατείνεται, ενδεχομένως η κατ' απαίτηση χορήγηση να είναι ιατρικά και οικονομικά πλεονεκτικότερη. Η διάρκεια της συστηματικής θεραπείας δεν χρειάζεται να υπερβαίνει τις 14 και σπανιότερα τις 21 ημέρες, εκτός αν υπάρχουν οι ειδικές ενδείξεις για τις οποίες συνιστάται πιο μακρά θεραπεία, όπως η προσπάθεια εξάλειψης ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA) ή νέου στελέχους *P. aeruginosa* ή ακόμη η θεραπεία λοίμωξης από φυματιώδη ή μη μυκοβακτηρίδια.

**B. Υπό μορφή εισπνοών (νεφελοποίηση).** Τα αντιβιοτικά που χορηγούνται μέσω εισπνοών στοχεύουν κατά κύριο λόγο στην ελάττωση του μικροβιακού φορτίου της *P. aeruginosa* στους αεραγωγούς των ασθενών και δεν εμφανίζουν δράση έναντι Gram-θετικών μικροβίων, μυκήτων ή ιών.

## 2. Αντιφλεγμονώδεις παράγοντες

### **Κορτικοστεροειδή**

Χορηγούνται συστηματικά σε περιστατικά με αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, ανθεκτικό βρογχόσπασμο, ή επί ενδείξεων παρατεταμένης συστηματικής φλεγμονής, παρά τη χορήγηση των κατάλληλων αντιβιοτικών.

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ:** η παρατεταμένη χορήγηση συστηματικών κορτικοειδών μπορεί να αποτελέσει αντένδειξη ενδεχόμενης μεταμόσχευσης πνευμόνων, προάγει την οστεοπόρωση, καθυστερεί την ανάπτυξη στους εφήβους και προκαλεί μεταβολικές διαταραχές.

Τα εισπνεόμενα κορτικοστεροειδή χορηγούνται συχνά στους ασθενείς με κυστική ίνωση ως θεραπεία της βρογχικής υπεραντιδραστικότητας. Η θεραπευτική τους αξία σε χρόνια χορήγηση έναντι της τοπικής φλεγμονής των αεραγωγών είναι

αμφισβητήσιμη και μάλλον στερείται αποτελέσματος . Ο νοσηλευτής θα πρέπει να ενημερώσει τον ασθενή και για τις ανεπιθύμητες παρενέργειες των κορτικοειδών οι οποίες είναι : υπεργλυκαιμία, αντίσταση στην ινσουλίνη, σακχαρώδη διαβήτη, οστεοπόρωση, καταρράκτη, άγχος, κατάθλιψη, κολίτιδα, υπέρταση, υποθυρεοειδισμό, αμηνόρροια και αμφιβληστροειδοπάθεια.

### **Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη**

Η συστηματική χρήση τους στους ενήλικες ασθενείς πρέπει να αποφεύγεται. Η χορήγηση αναστολέων των λευκοτριαινίων δεν έχει ένδειξη.

### **Μακρολίδια**

Η χορήγηση χαμηλών δόσεων 14-μελών ή 15-μελών μακρολιδίων (ερυθρομυκίνη, κλαριθρομυκίνη, αζιθρομυκίνη) επί μακρό χρονικό διάστημα μπορεί να ασκήσει ωφέλιμη ανοσοτροποποιητική επίδραση. Στην απόφαση υποβολής των ασθενών στη συγκεκριμένη θεραπεία αλλά και στη διάρκειά της, θα πρέπει να συνεκτιμώνται τα προβλήματα από την ανάπτυξη μικροβιακής αντοχής, την πρόκληση ανεπιθύμητων ενεργειών (ναυτία, διάρροια, αύξηση ηπατικών ενζύμων) όπου σ' αυτή την περίπτωση ο ασθενής θα πρέπει να έχει ενημερωθεί από τον νοσηλευτή για τις παρενέργειες του φαρμάκου ώστε να μπορέσει ο ίδιος να τις αποτρέψει, η ενημέρωση αφορά την αποφυγή αφυδάτωσης λόγω των εμέτων και της διάρροιας και θα πρέπει να γίνονται εργαστηριακές εξετάσεις για τον έλεγχο των ηπατικών κυτάρρων, και την παράταση του χρόνου καρδιακής επαναπόλωσης κ.α.

### **3. Βρογχοδιασταλτικά**

Μπορούν να βελτιώσουν την αναπνευστική λειτουργία των ασθενών, καθώς σε ποσοστό περίπου 50% εμφανίζουν συμπτώματα αναστρέψιμης βρογχικής απόφραξης, αλλά και να αυξήσουν την ικανότητα κάθαρσης των βρογχικών εκκρίσεων. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να ενθαρρύνει τον ασθενή για την χορήγηση των φαρμάκων αυτών, θα πρέπει να του εξηγεί την χρησιμότητα αυτών και να τον ενθαρρύνει να βήχει προκειμένου να έχει απόχρεψη. Συνήθως χορηγούνται β2-αδρενεργικοί διεγέρτες βραχείας ή μακράς δράσης. Τα διαθέσιμα στοιχεία για τη χορήγηση αντιμουςκαρινικών παραγόντων (ιπρατρόπιο, τιοτρόπιο), μόνων ή σε συνδυασμό με αδρενεργικούς διεγέρτες, είναι ανεπαρκή για τη στήριξη οποιασδήποτε σύστασης.

#### **4. Βλεννολυτικά**

- Ανασυνδυασμένη δεσοξυ-ριβονουκλεάση (rbDNase) –Pulmozyme υπό μορφή νεφελοποιημένων εισπνοών. Η χρήση του κατάλληλου νεφελοποιητή αποτελεί σημαντικό παράγοντα για την επιτυχία της θεραπείας. Η χορήγηση της rbDNase πραγματοποιείται μετά τη βρογχοδιασταλτική αγωγή, τη φυσικοθεραπεία και τουλάχιστον 60 λεπτά μετά την εισπνοή των αντιβιοτικών. Ο νοσηλευτής πρέπει να ενθαρρύνει τον ασθενή για την χρήση των φαρμάκων αυτών καθώς και για την χρησιμότητά τους , να του εξηγήσει ότι θα πρέπει να παίρνει βαθιές εισπνοές ώστε να γίνεται σωστή η χρήση του φαρμάκου.

**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ:** Η συστηματική χορήγηση άλλων βλεννολυτικών παραγόντων (π.χ. N-ακετυλοκυστεΐνη) δεν συνιστάται.

**Cystic Fibrosis in the 20th Century: People, Events, and Progress by Carl F. Doershuk (Apr 12, 2002)**

#### **3.1.2 Θεραπευτική αγωγή με χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων**

Η χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων αποτελεί θεραπευτική αγωγή (PERT) ιδιαίτερης σημασίας για τη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης των ασθενών με κυστική ίνωση μειώνοντας τη δυσαπορρόφηση που παρουσιάζουν.

Η δυσαπορρόφηση παρατηρείται σε ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια και οφείλεται σε μειωμένη έκκριση παγκρεατικών ενζύμων στον εντερικό αυλό και μη πλήρη εξουδετέρωση του γαστρικού οξέος το οποίο δημιουργεί όξινο pH στο έντερο.

Η απορρόφηση επηρεάζεται επίσης από την έλλειψη χολικών αλάτων στο λεπτό έντερο. Η αυξημένη συγκέντρωση εξωκρινών παγκρεατικών εκκρίσεων δημιουργεί εμβολή των παγκρεατικών πόρων με σύγχρονη καταστροφή και ασβεστοποίηση των ιστών. Με απλά λόγια, τα παγκρεατικά ένζυμα δεν μπορούν να απελευθερωθούν στο λεπτό έντερο όπου φυσιολογικά θα μεταβόλιζαν τις τροφές κα αυτό έχει ως

αποτέλεσμα τη δυσαπορρόφηση λίπους και πρωτεΐνης (στεατόρροια, αζωτόρροια) αυξάνοντας έτσι τις ενεργειακές ανάγκες του ασθενή.

Η θεραπεία με παγκρεατικά ένζυμα ενδείκνυται για ασθενείς με παγκρεατική ανεπάρκεια ή ασθενείς με φανερή δυσαπορρόφηση λίπους η οποία ανιχνεύεται από την 72h εξέταση κοπράνων. Οι στόχοι της θεραπείας αυτής (PERT) είναι οι εξής:

- Η διόρθωση της δυσαπορρόφησης μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών.
- Η όσο το δυνατόν μείωση των κοιλιακών συμπτωμάτων (άλγη, διάρροιες) που οφείλονται στην δυσαπορρόφηση.
- Η εξαφάνιση στεατόρροιας και η διαμόρφωση σταθερών κοπράνων σε σταθερές χρονικές στιγμές κάθε μέρα.
- Η επίτευξη φυσιολογικής ανάπτυξης και φυσιολογικής διατροφικής κατάστασης.

Παρενέργειες που έχουν παρατηρηθεί από τη χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων σε μορφή σκόνης αφορούν στοματικά έλκη, αναφυλαξία (εισπνεόμενη), αλλεργική αντίδραση (εντερική) και υπερουριχαιμία. Επίσης έχουν αναφερθεί κοιλιακά άλγη διάρροιες και δυσκοιλιότητα. Πρόσφατα επισημάνθηκε ότι υψηλές δόσεις λιπάσης (>50,000 U/kg) ευθύνονται για την εμφάνιση fibrosing colonoopathy ως ιατρογενούς επιπλοκής της θεραπείας PERT. Για τον λόγο αυτό θα πρέπει ο νοσηλευτής να κρατάει ενήμερο τον ασθενή για τις παρενέργειες της θεραπείας καθώς επίσης και για την χρησιμότητα, την αποτελεσματικότητα και τον τρόπο δράσης της συγκεκριμένης φαρμακευτικής αγωγής.

Οι πρόσφατες οδηγίες από πολλά εθνικά συμβούλια και επιτροπές συστήνουν για τη χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων περίπου 1800U λιπάση/gr λίπους ή 1000-3000U λιπάση/kg σωματικού βάρους ανά γεύμα με ανώτατο όριο χορήγησης 10,000 U λιπάση/ kg σωματικού βάρους ανά ημέρα.

Πιο συγκεκριμένα τα σκευάσματα που διατίθεται για ασθενείς ενήλικες με κυστική ίνωση όποτε επιβάλλεται η εξωγενής χορήγηση μίγματος παγκρεατικών ενζύμων (αμυλάση, πρωτεάση, λιπάση) ανάλογα με τις ανάγκες, είναι τα ακόλουθα.

**Creon®caps:** 150mg (10.000)

300mg (25.000)

**Panzytrat®caps:** 25.000

Τα σκευάσματα αυτά χορηγούνται υποχρεωτικά κατά τα γεύματα και η δοσολογία τους είναι εξατομικευμένη θα πρέπει να ξέρει ο ασθενής ότι ορισμένες τροφές που είναι πλούσιες σε λίπη απαγορεύονται. Η δοσολογία πρέπει να είναι αυστηρή διότι παρατηρούνται σοβαρές επιπλοκές και θα πρέπει να είναι ανάλογη με τη σοβαρότητα και τα συμπτώματα της νόσου.

### **3.1.3 Ρόλος του νοσηλευτή στη χορήγηση εισπνοών σε παιδιά**

Για τα πολύ μικρά παιδιά θα πρέπει ο νοσηλευτής να λαμβάνει υπ' όψιν του 3 γεγονότα. α) στο 1/3 των παιδιών δημιουργείται αίσθημα δυσφορίας κατά την χορήγηση φαρμάκων με αεροθάλαμο β) η μέθοδος χορήγησης είναι ιδανική όταν το μικρό παιδί εκτελεί αναπνευστικές κινήσεις όγκου ήρεμης εισπνοής- εκπνοής και γ) η μέθοδος πρέπει να είναι κατάλληλη για εισπνοή Από το στόμα και τη μύτη γιατί αρκετά μικρά παιδιά κυρίως τα ηλικίας <6 μηνών αναπνέουν αποκλειστικά από τη μύτη.

Επιπλέον η μάσκα θα πρέπει να εφαρμόζει εντελώς στο πρόσωπο των παιδιών διότι και ένα μικρό κενό δημιουργεί μεγάλη απώλεια φαρμάκου. Το κλάμα επίσης είναι ένας αρνητικός παράγοντας για την σωστή εναπόθεση του φαρμάκου στους πνεύμονες. Σε πειράματα που έχουν γίνει η χορήγηση εισπνοών μέσω αεροθαλάμου κατά την διάρκεια του ύπνου υπερτερεί σε σχέση με την κατάσταση εγρήγορσης. Όμως το 70% των βρεφών ξυπνούν κατά την διάρκεια χορήγησης και δεν υπάρχει έτσι ουσιαστικό κέρδος.

Η πραγματοποίηση ουσιαστικού αποτελέσματος με τα εισπνεόμενα είναι περισσότερο δύσκολη στη μικρή ηλικία, όταν για παράδειγμα είναι γνωστό ότι η πνευμονική εναπόθεση του εισπνεόμενου φαρμάκου στα νεογνά μπορεί να είναι μικρότερη του 1% της αναγραφόμενης δόσης του φαρμάκου που νεφελοποιείται, σε σύγκριση με το 8-22% που συντελείται στους ενήλικες. Με δεδομένο ότι οι δόσεις

των εισπνεόμενων βρογχοδιασταλτικών για τους ενήλικες έχουν συγκρίσιμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα **για τα βρέφη και τα παιδιά δεν προκύπτει ανάγκη προσαρμογής της χορηγούμενης δόσης** στην ηλικία αυτή.

### **Τα εισπνεόμενα φάρμακα μπορούν να χορηγηθούν με διάφορες μορφές**

- Εισπνευστήρων υπολογισμένης δόσης υπό πίεση (Inhalers)
- Εισπνευστήρων ξηράς σκόνης
- Νεφελοποιητών

Οι εισπνευστήρες υπολογισμένης δόσης υπό πίεση (Inhalers) είναι το διαδεδομένο είδος συσκευής. Το φάρμακο βρίσκεται μέσα στο δοχείο μαζί με προωθητικό αέριο.



Οι συσκευές αυτές χρησιμοποιούνται στις μικρές ηλικίες (< 6 ετών) πάντα με την βοήθεια αεροθαλάμου ( η χρήση των συσκευών αυτών αναφέρεται παρακάτω).

Πολλές φορές τα χρησιμοποιούμε σε παιδιά μεγαλύτερων ηλικιών όταν αδυνατούν να συνεργαστούν με τις συσκευές ξηράς σκόνης.

Οι εισπνευστήρες ξηράς σκόνης υπάρχουν σε διάφορες μορφές : οι συσκευές μια δόσης (Aerolizer) και οι συσκευές πολλαπλών δόσεων όπως το turbohaler, twisthaler και diskus. Τα κύρια προτερήματά τους είναι ότι δεν απαιτούν συγχρονισμό του χρήστη με την ενεργοποίηση της συσκευής και είναι οικολογικές ( παράγοντας μεταφοράς η λακτόζη). Επιπλέον το φάρμακο μέσα στη συσκευή είναι ελεύθερο από πιθανά ερεθιστικά έκδοχα που υπάρχουν στα Inhalers. Απαιτείται σωστή συνεργασία και εκπαίδευση του παιδιού από τον παιδίατρο έτσι ώστε να λαμβάνει σωστά το φάρμακο.

### **3.1.4 Μεταμόσχευση Πνευμόνων**

Η μεταμόσχευση πνεύμονα είναι η τελική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με πνευμονική νόσο τελικού σταδίου. Η μεταμόσχευση έχει την δυνατότητα να επιφέρει σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής κατάλληλα επιλεγμένων ασθενών. Ο ορθότερος τρόπος επιλογής ασθενών, ιδιαίτερα όσον αφορά τα παιδιά, είναι μία υψηλού κινδύνου διαδικασία η οποία αποτελεί αντικείμενο έντονης συζήτησης. Στην Ευρώπη είναι ιδιαίτερα ασυνήθιστο τα πάσχοντα από κυστική ίνωση παιδιά να θεωρούνται υποψήφια προς μεταμόσχευση παρά μόνο εάν το προσδόκιμο ζωής τους είναι λιγότερο από δύο χρόνια, παρά την βέλτιστη θεραπεία αυτών. Αυτή η προσεχτική προσέγγιση στοχεύει στην βελτίωση της σχέσης του ποσοστού μεταξύ κινδύνου ωφέλειας. Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης για τα παιδιά είναι η 5-έτη επιβίωση σε ποσοστό 50% και όσον αφορά τους ενήλικες τα αποτελέσματα είναι ελαφρώς καλύτερα με 6-έτη επιβίωση σε ποσοστό 50%. Το φύλο, η ηλικία, η έκταση της πνευμονικής λοίμωξης και του αποικισμού του πνεύμονα, ποσοστό μείωσης των FEV1 θα επηρεάσουν την τελική απόφαση για την μεταμόσχευση και την επιλογή του υποψήφιου ασθενούς.

**Cystic Fibrosis, Third Edition by Margaret Hodson, Andrew Bush and Duncan Geddes (May 25, 2007)**

### **3.1.5 Διατροφική Παρέμβαση – Διατροφή**

Τα οφέλη από την διατήρηση της καλής διατροφής σε σχέση με την μακροπρόθεσμη επιβίωση και την υγεία των πνευμόνων δεν θα πρέπει να υπερεκτιμηθεί. Σε μια κλασική μελέτη από το 1988, ο Corey αναφέρει τα σαφή πλεονεκτήματα που έχει μια καλή διατροφή στην διαβίωση των ασθενών σε σχέση με εκείνους που δεν τρέφονται σωστά. Ο Peterson αναφέρει πως οι αναπνευστικοί όγκοι βελτιώνονται στα παιδιά που κέρδισαν βάρος με σωστό και μη διακοπτόμενο ρυθμό (Peterson M.L. et al., 2003).

Τα συμπληρώματα παγκρεατικών ενζύμων θα πρέπει να χρησιμοποιούνται από ασθενείς που παρουσιάζουν ανεπαρκή αποτελεσματικότητα της λειτουργίας του παγκρέατος είτε για κλινικούς λόγους (στεατόρροια, αδυναμία ανάπτυξης) ή αν

παρουσιάζουν χαμηλό ποσοστό στη συγκέντρωση της ελαστάσης. Τα βρέφη που πάσχουν από κυστική ίνωση μπορούν να θηλάζονται με απόλυτη ασφάλεια, και τα οφέλη του θηλασμού μπορούν να επιφέρουν αξιόλογα αποτελέσματα στην μετέπειτα ανάπτυξη και ζωή. Το ύψος και το βάρος των ασθενών με κυστική ίνωση θα πρέπει να μετράτε και να σημειώνεται σε κάθε επίσκεψη καθώς επίσης να υπολογίζεται ο δείκτης μάζας σώματος (ΔΜΣ) και κάθε ασθενής που παρουσιάζει ελάττωση αυτού θα πρέπει να λαμβάνει διατροφικές συμβουλές και καθοδήγηση. Λόγω της στενής σχέσης μεταξύ της διατροφικής κατάστασης και της πνευμονικής λειτουργίας, η επιμελής διατροφική συνήθεια πρέπει να θεωρείται ως ένας από τους ακρογωνιαίους λίθους της καλής υγείας των πνευμόνων κατά την κυστική ίνωση. Τα συμπληρώματα διατροφής θα πρέπει να λαμβάνονται σοβαρά υπόψη σε κάθε ασθενή που παρουσιάζει μη ικανοποιητική ανάπτυξη.

Σε γενικές γραμμές η διατροφική παρέμβαση ξεκινά με προσθήκη υψηλοπρωτεϊνικών τροφών στο καθημερινό διαιτολόγιο και με επιπλέον χορήγηση συμπληρωμάτων υψηλών σε ενέργεια προκειμένου να καλυφθούν οι θερμιδικές ανάγκες του ασθενή. Σε ασθενείς στους οποίους η διατροφική παρέμβαση και η δια του στόματος χορήγηση σκευασμάτων δεν καλυτερεύει το αρνητικό ισοζύγιο ενέργειας, χρησιμοποιούνται άλλες διατροφικές μέθοδοι προσέγγισης όπως ρινογαστρικός καθετήρας, εντεροστομία και παρεντερική διατροφή.

Ρινογαστρικός καθετήρας τοποθετείται για μικρή χρονική διάρκεια σε ασθενείς που δεν παρουσιάζουν κινητικά προβλήματα, όταν η δια του στόματος πρόσληψη δεν είναι ικανοποιητική. Μέσω του καθετήρα αυτού μπορούν να διαπεράσουν τόσο εμπορικά σκευάσματα, όσο και μείγματα αλεσμένης τροφής που προετοιμάζονται στο σπίτι και τα οποία είναι πλούσια σε ενέργεια και πρωτεΐνη. Η νοσηλευτική παρέμβαση για την τοποθέτηση του ρινογαστρικού καθετήρα έχει ως εξής.

- Πρόβλημα ασθενούς: Μη ικανοποιητική πρόσληψη τροφής.
- Σκοπός της νοσηλευτικής παρέμβασης: Σίτιση ασθενή προκειμένου να καλυφθούν οι διατροφικές του ανάγκες.
- Εφαρμογή νοσηλευτικής παρέμβασης: Ο νοσηλευτής ενημερώνει τον ασθενή για την τοποθέτηση του ρινογαστρικού σωλήνα τις επιπλοκές αυτού και γενικά για όλα όσα θα πρέπει να γνωρίζει ώστε η διαδικασία να είναι όσο πιο ανώδυνη γίνεται και σε κλίμα συνεργασίας από τους δύο. Στη συνέχεια ο νοσηλευτής τοποθετεί τον ασθενή καθιστό ή αν δεν μπορεί ξαπλώνει πλάγια



αριστερά. Η χρήση τοπικού αναισθητικού που ψεκάζει την ρινική κοιλότητα και τον φάρυγγα είναι απαραίτητη και γίνεται λίγα λεπτά πριν τον χειρισμό. Με το κεφάλι του ασθενή σε μέτρια κάμψη ο καθετήρας που έχει εμποτιστεί εξωτερικά με βαζελίνη ή γλυκερίνη προχωρεί από τα ρουθούνια της μύτης και κατεβαίνει προς τον ρινοφάρυγγα. Στο στάδιο αυτό και όταν ο καθετήρας φτάσει στο οπίσθιο φαρυγγικό τοίχωμα καλό θα ήταν ο ασθενής να καταπιεί λίγο νερό από ένα ποτήρι διευκολύνοντας έτσι την κάθοδο του καθετήρα στο στομάχι.

- Εκτίμηση αποτελεσμάτων: Πλέον ο ασθενής είναι ανακουφισμένος μετά την τοποθέτηση, γίνεται έλεγχος για την σωστή τοποθέτηση αναρροφώντας γαστρικό υγρό από το στομάχι έτσι είμαστε σίγουροι ότι έχει τοποθετηθεί σωστά.

Γαστροστομία χρησιμοποιείται για μεγαλύτερης χρονικής διάρκειας διατροφική υποστήριξη, αλλά εγκυμονεί τον κίνδυνο εμφάνισης γαστροισοφαγικής παλινδρόμησης ως επιπλοκή. Η φροντίδα της γαστροστομίας είναι ιδιαίτερη και χρήζει προσοχής. Η σίτιση γίνεται με δυο τρόπους κυρίως είτε με σύριγγα σίτισης είτε με συνεχή έγχυση μέσω συσκευής, που είναι με βαρύτητα ή μέσω αντλίας. Με οποιονδήποτε τρόπο διαλέξουμε υπάρχει μια βασική αρχή που πρέπει να κατανοήσουμε και να τηρούμε ότι δηλαδή θα πρέπει να αποφεύγουμε να σιτίζουμε με μεγάλες δόσεις. Μεγάλες δόσεις τροφής οδηγούν σε φούσκωμα του στομαχιού και προδιαθέτουν για αντιπερισταλτικές κινήσεις με τις οποίες το περιεχόμενο του στομάχου παλλινδρομεί μέσω του οισοφάγου προς τον φάρυγγα και έχει τον κίνδυνο καταστροφικών εισροφήσεων. Οι μικρές δόσεις βοηθούν το στομάχι να κάνει εύκολες περισταλτικές κινήσεις προς την σωστή κατεύθυνση. Μετά από κάθε γεύμα πρέπει να απομακρύνουμε το σωληνάκι προέκτασης και να καθαρίζεται ώστε να μην έχουμε υπολείμματα τροφών. Κάτω από το button θα πρέπει να τοποθετείται αποστειρωμένη γάζα η οποία θα πρέπει να αλλάζεται κατά την διάρκεια της ημέρας. Μια αποστειρωμένη γάζα θα πρέπει να τοποθετείται και απ' έξω ώστε το button να μην έχει επαφή με τα ρούχα του ασθενή. Η γύρω περιοχή από το button θα πρέπει να καθαρίζεται με αποστειρωμένο νερό και πάντα να φοράμε αποστειρωμένα γάντια

**Ελάσσονες** επιπλοκές από τη γαστροστομία είναι αιμοραγία του τραύματος, η διαρροή, η μόλυνση του τραύματος, δερματικές και γαστρικές εξελκώσεις, το πνευμοπεριτόναιο, ο παροδικός ειλεός και η γαστρική απόφραξη. **Μείζονες**

επιπλοκές είναι : Νεκρωτική περιτονίτιδα διάτρηση οισοφάγου ή στομάχου, κολοδερματικό συρίγγιο και βίαιη αφαίρεση της PEG.

Τέλος , η νηστιδοστομία δυνητικά αυξάνει το πρόβλημα της δυσαπορρόφησης, εντούτοις όμως έχει χρησιμοποιηθεί με επιτυχία σε κάποια νοσοκομεία κυρίως για τη χορήγηση στοιχειακής διατροφής.

Τα πλεονεκτήματα της χρήσης εντερικής διατροφής που έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες μελέτες είναι συνοπτικά τα εξής :

- i. Βελτιωμένη κατάσταση της σύστασης σώματος
- ii. Αυξημένη δύναμη και αντοχή
- iii. Σωστή αίσθηση ελέγχου του βάρους του σώματος
- iv. Βελτιωμένη εικόνα σώματος
- v. Ανάπτυξη δευτερευόντων χαρακτήρων φύλου
- vi. Μικρότερες απώλειες βάρους κατά τη διάρκεια παροξυσμών εξαιτίας μολύνσεων του αναπνευστικού
- vii. Βελτιωμένη διατροφική κατάσταση κατά τη διάρκεια του τελικού σταδίου της νόσου.

Τα συμπληρώματα που χορηγούνται θα πρέπει να είναι διατροφικά ισορροπημένα όσον αφορά τα μικροθρεπτικά συστατικά και να συνοδεύονται από την απαιτούμενη δόση παγκρεατικών ενζύμων. Οι στοιχειακές δίαιτες δεν χρειάζονται συγχορήγηση ενζύμων.

Παρεντερική διατροφή χρησιμοποιείται σε πιο προχωρημένα στάδια της νόσου όταν η δια του στόματος χορήγηση τροφής είναι δύσκολη και ο ρινογαστρικός καθετήρας δεν γίνεται ανεκτός από τον ασθενή εξαιτίας επίμονου βήχα, καθυστερημένης γαστρικής κένωσης και έμεσης. Η παρεντερική σίτιση μπορεί να συμβάλλει στην αύξηση βάρους σε σύντομο χρονικό διάστημα, αλλά αποφεύγεται όσο το δυνατόν η χρήση της σε ενήλικες ασθενείς εξαιτίας του υψηλού κόστους της και της αυξημένης πιθανότητας μολύνσεων που εγκυμονεί.

Σε ορισμένες εξειδικευμένες περιπτώσεις μπορεί να χρησιμοποιηθεί επιλεκτικά παρεντερική σίτιση για χορήγηση λιπιδίων και μόνο σε ασθενείς που βρίσκονται

στο νοσοκομείο και δεν μπορούν να καλύψουν δια του στόματος τις ενεργειακές του ανάγκες.

### **Diet and Exercise in Cystic Fibrosis by Ronald Ross Watson**

**Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική Έννοιες κ Πρακτική Susan C. Dewit**  
**Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Αικατερίνη Λαμπρινού Χρυσούλα Λεμονίδου**  
**Εκδόσεις Πασχαλίδη Αθήνα 2009 τόμος 2<sup>ος</sup>**

### **3.1.6 Φυσιοθεραπεία και άσκηση**

Η τακτική φυσιοθεραπεία στο στήθος είναι πολύ σημαντική. Αυτό βοηθά στον καθαρισμό των αναπνευστικών οδών από την παχύρρευστη βλέννα. Ο φυσιοθεραπευτής δείχνει συνήθως στους γονείς πώς να το κάνουν αυτό στα παιδιά τους. Πρόκειται για ένα ειδικό τρόπο με σταθερά ελαφρά χτυπήματα στο στήθος, ενώ το παιδί είναι ξαπλωμένο μπρούμυτα ώστε να εξωθηθεί η βλέννα και τα πτύελα προς τα έξω και να αποβληθούν από τον οργανισμό με τον βήχα. Αυτή η φυσιοθεραπεία του στήθους, συνήθως γίνεται δύο φορές την ημέρα αλλά μπορεί να γίνεται περισσότερες φορές αν υπάρχει λοίμωξη στον θώρακα. Είναι επίσης σημαντικό να ενθαρρύνονται τα παιδιά να ασκούνται και να είναι όσο πιο ενεργά και σε όσο το δυνατόν καλύτερη φυσική κατάσταση. Γι αυτόν τον λόγο, ενθαρρύνονται τα σπορ και τα παιχνίδια.

#### **Η αναπνευστική φυσικοθεραπεία περιλαμβάνει συνοπτικά:**

- Καθαρισμό των βρόγχων από τις υπερβολικές εκκρίσεις
- Βελτίωση της στάσης του σώματος
- Διατήρηση της κινητικότητας της σπονδυλικής στήλης και του θώρακα
- Παρότρυνση για φυσική δραστηριότητα με στόχο τη διατήρηση της καλής φυσικής κατάστασης
- Χαλάρωση των αναπνευστικών μυών

- Αναπνευστικές ασκήσεις με έμφαση στην εκπνοή
- Ελεγχόμενο βήχα, για την απομάκρυνση των εκκρίσεων
- Αναπνευστικές ασκήσεις

### **Βρογχική παροχέτευση- Θωρακικές πλήξεις και δονήσεις**

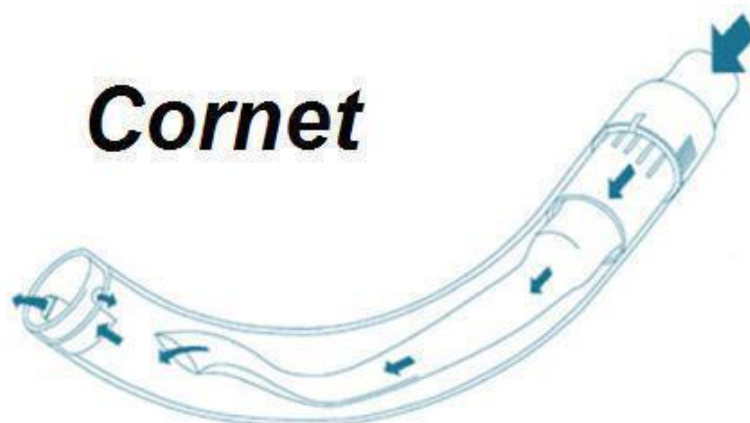
Η βρογχική παροχέτευση είναι μια μέθοδος που συνήθως συνδυάζεται με τις θωρακικές πλήξεις και δονήσεις. Είναι από τις πρώτες μεθόδους που χρησιμοποιήθηκαν για την αναπνευστική φυσικοθεραπεία των ασθενών με κυστική ίνωση. Η τεχνική έχει στόχο την τοποθέτηση του ασθενούς σε συγκεκριμένες θέσεις ώστε οι παχύρρευστες εκκρίσεις λόγω της βαρύτητας να ρέουν προς τους μεγαλύτερους αεραγωγούς οπότε να είναι ευκολότερη η αποβολή τους από τον οργανισμό του ασθενούς. Παράλληλα η μέθοδος αυτή συνδυάζεται και με άλλες μεθόδους φυσιοθεραπείας και κυρίως με πλήξεις και δονήσεις του θωρακικού τοιχώματος. Προϋποθέτει τη συνδρομή δεύτερου ατόμου ο οποίος χτυπάει το θώρακα του ασθενούς σε συγκεκριμένα σημεία προκειμένου να αποκολληθεί η παχύρρευστη βλέννα από τους αεραγωγούς και να γίνει εφικτή η απομάκρυνσή της με το βήχα.

### **Αυτογενής παροχέτευση (Autogenic Drainage)**

Η αυτογενής παροχέτευση, είναι μια μέθοδος με την οποία ο ασθενής μαθαίνει να παροχετεύει τους πνεύμονές του μόνος του, χωρίς τη χρήση οργάνων, ή με τη βοήθεια άλλου ατόμου. Με αυτή τη μέθοδο ο ασθενής μαθαίνει να ελέγχει την αναπνοή του κατά τέτοιο τρόπο ώστε να παροχετεύει μόνος του τους πνεύμονές του χρησιμοποιώντας και ρυθμίζοντας την ένταση και την αναπνευστική ροή στους πνεύμονες σε διαφορετικά επίπεδα. Βασίζεται στις αρχές της αναπνευστικής φυσιολογίας και το πλεονέκτημά της είναι ότι δεν χρειάζεται άλλο άτομο ή όργανο φυσιοθεραπείας για να πραγματοποιηθεί από τον ασθενή. Τη μέθοδο αυτή εμπνεύστηκε και ανέπτυξε ο Βέλγος φυσικοθεραπευτής Jean Chevallier.

Στους ασθενείς πρέπει να διδάσκεται από έμπειρους σε αυτήν την τεχνική φυσικοθεραπευτές.

### **Cornet & Acapella**



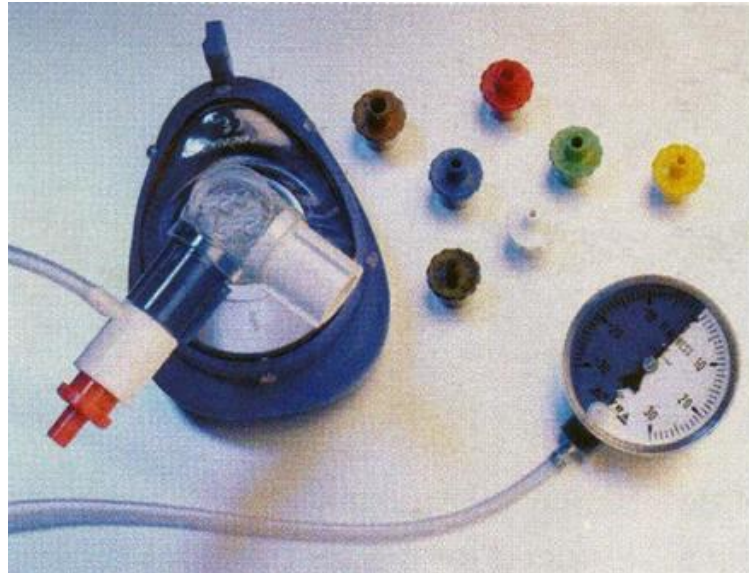
Το Cornet (κορνέ) και η Acapella (ακαπέλα) είναι συσκευές με παρόμοια δράση με αυτή του Flutter. Σε αυτές ο ασθενής φυσάει με αποτέλεσμα να παράγεται μια ελεγχόμενη ταλαντούμενη θετική πίεση και οι δονήσεις αυτές με τη σειρά τους μεταφέρονται από το σώμα της συσκευής στο θώρακα. Και για τη χρήση αυτών των συσκευών χρειάζεται εκπαίδευση του ασθενούς από φυσικοθεραπευτή. Πολλές φορές μάλιστα, για τη σωστή και αποδοτική χρήση της συσκευής σημαντικό ρόλο παίζει η θέση του ασθενούς ή θέση που αυτός κρατάει τη συσκευή.



Η Acapella (ακαπέλα) διατίθεται σε δύο τύπους στην acapella που έχει μπλε χρώμα και στην acapella choice που είναι πράσινη. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση είναι

καλύτερο να χρησιμοποιούν την πράσινη (acapella choice) γιατί διασπάται σε διάφορα κομμάτια και είναι πολύ εύκολο να καθαριστεί και να απολυμανθεί, γεγονός ιδιαίτερα σημαντικό για όλα τα όργανα φυσικοθεραπείας που χρησιμοποιούν οι ασθενείς με κυστική ίνωση.

### **Pep Mask**



Η pep Mask (πεπ μάσκ) είναι μια μάσκα η οποία περιβάλλει το στόμα του ασθενούς και στην οποία προσαρτάται αντίσταση η οποία ρυθμίζεται ενάντια στην οποία εκπνέει ο ασθενής. Με τον τρόπο αυτό ανοίγουν οι αεραγωγοί και απομακρύνονται οι εκκρίσεις. Σημαντικό είναι να μάθει ο ασθενής να φυσάει με την κατάλληλη ένταση, για το οποίο χρειάζεται ειδική εκπαίδευση από έμπειρο φυσικοθεραπευτή.

### **Άσκηση**

Τα οφέλη στην υγεία ενός δραστήριου τρόπου ζωής είναι ευρέως αναγνωρισμένα για όλους τους ανθρώπους αλλά η άσκηση είναι ιδιαίτερα σημαντική για τους ανθρώπους με κυστική ίνωση επειδή:

- ❖ Αυξάνει τη δύναμη και την αντοχή
- ❖ Αυξάνει την ικανότητα των πνευμόνων

- ❖ Αυξάνει την διάρκεια ζωής
- ❖ Αυξάνει την ενεργητικότητα
- ❖ Βελτιώνει την εκκαθάριση των αεροφόρων οδών οι οποίες βοηθούν στο να αποτρέπουν την μόλυνση
- ❖ Αυξάνει την πυκνότητα των οστών και προλαμβάνει την οστεοπόρωση

Παρόλο που οι περισσότεροι άνθρωποι με κυστική ίνωση μπορούν να ανεχτούν κάποια μορφή σωματικής δραστηριότητας, το ποσό και ο τύπος της άσκησης που ένα άτομο μπορεί να ανεχτεί ποικίλει ανάλογα με τη σοβαρότητα της ασθένειάς του. Για τους ανθρώπους που μπορούν να ανεχτούν την άσκηση η αερόβια άσκηση παρέχει τα περισσότερα οφέλη. Η αερόβια άσκηση περιλαμβάνει το τρέξιμο, την κολύμβηση, την ποδηλασία ή οποιαδήποτε έντονη δραστηριότητα που να αυξάνει την καρδιακή συχνότητα και κάνει την αναπνοή πιο γρήγορη.

Ο γενικός κανόνας είναι πως για να αποκομίσουν τα περισσότερα οφέλη οι ρουτίνες άσκησης θα πρέπει να περιλαμβάνουν 20 με 30 λεπτά αερόβια δραστηριότητα τρεις φορές την εβδομάδα.

Επίσης οποιαδήποτε μορφή άσκησης είναι καλύτερη από την καθόλου άσκηση και ακόμα οι ρουτίνες άσκησης θα πρέπει να ρυθμιστούν σύμφωνα με το επίπεδο του καθενός.

### **Diet and Exercise in Cystic Fibrosis by Ronald Ross Watson (Aug 26, 2014)**

## **3.2 Νέοι Θεραπευτικοί ορίζοντες**

Η έντονη βελτίωση σε σχέση με τις δύο τελευταίες δεκαετίες του προσδόκιμου ζωής των ασθενών με κυστική ίνωση είναι σε μεγάλο βαθμό το αποτέλεσμα της οργανωμένης φροντίδας των κέντρων υπεύθυνων για την φροντίδα των ασθενών αλλά και της χρήσης της επιθετικής θεραπείας κατά των συμπτωμάτων της νόσου. Η πρόσφατη εξέλιξη στην κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου δεν έχει καταφέρει ακόμα να επιδείξει ικανοποιητικά αποτελέσματα ως προς την βελτίωση

της κλινικής φροντίδας των ασθενών. Η μεγάλη ελπίδα για το μέλλον είναι η ανάπτυξη θεραπείας ικανής να ωφελήσει εκείνους που γεννήθηκαν με μεταλλάξεις στο γονίδιο CFTR.

Μια απογοητευτική πτυχή της έρευνας για την κυστική ίνωση είναι η έλλειψη ενός καλά αντιπροσωπευτικού ζωικού μοντέλου για την νόσο. Τα ευρέως χρησιμοποιούμενα ποντίκια δεν παρουσιάζουν έντονες πνευμονοπάθειες με συνέπεια να καθίστανται ως μη ικανοποιητικοί βοηθοί για την έρευνα προς την εξέλιξη θεραπείας κατά των πνευμονοπαθειών. Πρόσφατα αναπτύχθηκαν εττερώζυγα για την νόσο κουνάβια και γουρούνια, όπως επίσης ένα χοιρίδιο που φέρει ανεπάρκεια στην λειτουργία του γονιδίου CFTR και παρουσιάζει ομοιότητες με ανθρώπινα βρέφη που φέρουν την νόσο. Υπάρχει η ελπίδα πως αυτά τα μοντέλα θα οδηγήσουν στην βελτίωση της κατανόησης της νόσου και τελικά την θεραπεία της.

Νεότερες θεραπείες αναπτύσσονται και διερευνάται η αποτελεσματικότητά τους και αν διαπιστωθεί ότι είναι επιτυχείς, θα χρησιμοποιηθούν ευρύτερα στο μέλλον.

Για παράδειγμα:

- Γονιδιακή θεραπεία. Αυτό συνεπάγεται τη χρήση ενός εισπνεόμενου σπρέι για την προώθηση στους πνεύμονες κανονικών αντιγράφων (μη ελαττωματικών) του γονιδίου κυστικής ίνωσης.
- Φαρμακευτικές ουσίες, οι οποίες μπορούν να διορθώσουν την ανωμαλία άλατος και να ρυθμίσουν τα υγρά των κυττάρων ώστε να μην καθίστανται παχύρρευστες η βλέννα και οι άλλες εκκρίσεις, που δημιουργούνται στους πνεύμονες και σε άλλα όργανα.
- Νέες μέθοδοι για τη βελτίωση της δράσης των ήδη εφαρμοζομένων θεραπειών βρίσκονται σε στάδιο ανάπτυξης.



**Cystic Fibrosis in the 20th Century: People, Events, and Progress by Carl F. Doershuk (Apr 12, 2002)**

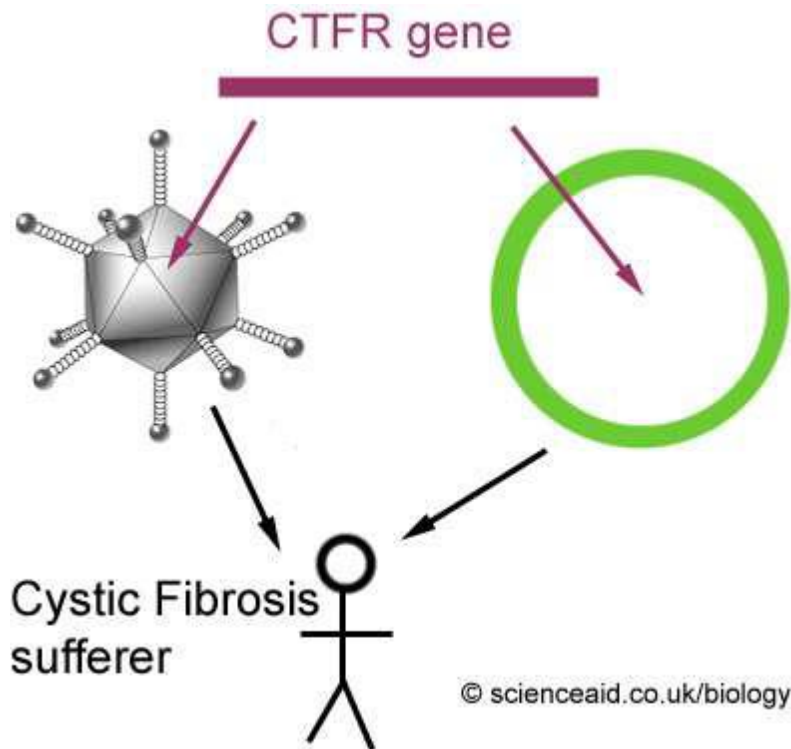
**Ινοκυστική Νόσος. Επιμέλεια Έκδοσης Α. Μεταξωτού, Ε. Καναβάκης, Χ. Τσεγκή. Εκδόσεις “Π.Χ. Πασχαλίδης”, 2002.**

### **3.3 Γονιδιακή Θεραπεία**

Η κυστική ίνωση είναι αποτέλεσμα των μεταλλάξεων στο γονίδιο που κωδικοποιεί την CFTR πρωτεΐνη και μεταβιβάζεται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο κληρονόμησης στους απογόνους. Επομένως μια τέτοια νόσος θα έπρεπε να είναι δυνατόν να αντιμετωπιστεί με την εισαγωγή ενός αντιγράφου φυσιολογικά λειτουργικού DNA στα κύτταρα που έχουν επηρεαστεί, ανεξάρτητα από το είδος της μετάλλαξης που είχε ο παραλήπτης πριν την γονιδιακή θεραπεία.

Η πνευμονοπάθεια είναι αυτή που κυριαρχεί στην κλινική εικόνα των ασθενών και οδηγεί σε θάνατο το 90% αυτών. Τα χαρακτηριστικά της πνευμονοπάθειας κατά την κυστική ίνωση εμφανίζονται νωρίς και είναι ιδιαίτερα σοβαρά, προκαλούν φλεγμονές και επίμονες μολύνσεις. Η συμβατική θεραπεία για ασθενείς με κυστική ίνωση έχει προχωρήσει σημαντικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων δεκαετιών, αλλά στην καλύτερη περίπτωση, επιβραδύνει την αναπόφευκτη εξέλιξη της βλάβης των πνευμόνων. Ένας νέος τρόπος προσέγγισης απαιτείται ως εκ τούτου. Αν και τα άλλα όργανα επηρεάζονται κατά την κυστική ίνωση, ο πνεύμονας είναι η σημαντικότερη περιοχή της παθολογίας της νόσου, συνεπώς, έχει υπάρξει ο πρωτεύων στόχος στην προσπάθεια εφαρμογής της γονιδιακής θεραπείας.

Ωστόσο υπάρχουν κάποια θέματα και αναπάντητα ερωτήματα που σχετίζονται με αυτήν την υπό ανάπτυξη μέθοδο θεραπείας που είναι η γονιδιακή.



**Εικόνα 3.3**

Δύο είναι οι τύποι φορέων που θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για τη μεταφορά του γονιδίου CTFR στην γονιδιακή θεραπεία. Πρώτον ένας ιός, που θα στερούταν παθογένειας και θα εκτελούσε κανονικά τον ρόλο του ως ιός είσοδος δηλαδή στα κύτταρα και τοποθέτηση του λειτουργικού γονιδίου στα κύτταρα. Και δεύτερον ενός λιποσώματος το οποίο μέσω της εισπνοής θα οδηγούσε το λειτουργικό γονίδιο στα κύτταρα. Εντούτοις δυο είναι τα προβλήματα αυτού του είδους της θεραπείας. Πρώτον, δεν είναι μόνιμη, εφόσον τα επιθηλιακά κύτταρα, για παράδειγμα να έχουν μια σύντομη ζωή και τα οποία ανανεώνονται διαρκώς, έτσι ώστε η θεραπεία θα πρέπει να λαμβάνονται τακτικά και αυτό θα είναι ακριβό. Επίσης καθώς η Κυστική Ίνωση είναι μια ασθένεια που επηρεάζει όλο το σώμα δεν είναι δυνατό να αντιμετωπιστούν τα πάντα. Και ενώ οι πνεύμονες μπορεί να θεραπευτούν προσωρινά, το πάγκρεας εξακολουθεί να μην λειτουργεί σωστά και ο πάσχων θα πρέπει ακόμα να λαμβάνει συμπληρώματα ενζύμων.

**Ινοκυστική Νόσος. Επιμέλεια Έκδοσης Α. Μεταξωτού, Ε. Καναβάκης, Χ. Τσεγκή. Εκδόσεις “Π.Χ. Πασχαλίδης”, 2002.**

**Ποιός τύπος κυττάρων θα πρέπει να επιμολυνθεί ή να αντικατασταθεί;**

Όσον αφορά το τύπο κυττάρων στόχων, η μέγιστη έκφραση του CFTR που

λαμβάνει χώρα σε κύτταρα που δεν έχουν προσβληθεί φαίνεται να γίνεται στους υποβλενογόνους αδένες, παρόλο που η νόσος γίνεται κλινικά ανιχνεύσιμη στους άνω μικρούς αεραγωγούς, όπου η έκφραση του γονιδίου είναι περιορισμένη. Η τοπική εφαρμογή, για παράδειγμα μέσω της εισπνοής, πιθανώς να στοχεύσει την επιφάνεια του επιθηλίου, αλλά είναι λιγότερο πιθανόν να φτάσει τα κύτταρα που βρίσκονται βαθύτερα στον υποβλενογόνο αδένα. Επιπλέον, εάν η αντικατάσταση των κυττάρων αυτών είναι απαραίτητη για να παρατηρηθεί κάποιο κλινικό αποτέλεσμα μένει ακόμα να εξερευνηθεί. Η επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων είναι πλήρως διαφοροποιημένη, η απώλεια του διαγωνιδίου συμβαίνει με τον θάνατο των κυττάρων. Είναι ενδιαφέρουσα λοιπόν η προσέγγιση της ταυτοποίησης των βλαστοκυττάρων του αναπνευστικού συστήματος και η χρήση αυτών ως στόχου για την γονιδιακή θεραπεία η οποία θα μπορούσε να έχει την δυνατότητα της μακροχρόνιας έκφρασης του γονιδίου στα κύτταρα.

#### **Ποιος είναι ο βαθμός διόρθωσης που απαιτείται;**

Αυτό το ζήτημα γίνεται ακόμα πιο σύνθετο με την συνειδητοποίηση του ότι διαφορετικά επίπεδα έκφρασης μπορεί να απαιτούνται για να αποκατασταθεί η λειτουργία του CFTR. Για παράδειγμα, είναι μικρότερος ο αριθμός των κυττάρων που πρέπει να επιδιορθωθούν για να αποκατασταθεί η μεταφορά του χλωρίου σε σύγκριση με τον αριθμό των κυττάρων που απαιτούνται για την σταθεροποίηση της απορρόφησης του νατρίου διαφορές επίσης έχουν παρατηρηθεί όσον αφορά την μεταφορά ιόντων. Ποιες από τις λειτουργίες είναι οι πιο σημαντικές και αν όλες, εφόσον θεωρήσουμε πως δεν υπάρχουν άλλες άγνωστες, θα πρέπει να αποκατασταθούν είναι ένα σημαντικό ερώτημα που μένει να απαντηθεί.

#### **ΙΚΟΙ ΦΟΡΕΙΣ**

Οι τροποποιημένοι αδενοϊοί είναι οι μακράν πιο διαδεδομένοι στην χρήση ικοί φορείς. Ένα κοινό μειονέκτημα όλων των ικών φορέων είναι η ανοσολογική απάντηση του ξενιστή. Η αναγνώριση των ικών πρωτεϊνών έχει ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη φλεγμονής από την στιγμή της εισόδου του ιού στον οργανισμό και μειώνει

σημαντικά την αποτελεσματικότητα κάθε μελλοντικής επαναληπτικής προσπάθειας, που σχετίζεται με την ανάπτυξη αντισωμάτων έναντι των πρωτεϊνών. Οι προσπάθειες για την καταπολέμηση αυτών των αντιδράσεων συμπεριλαμβάνουν την αφαίρεση τμημάτων του ιού και η χορήγηση αντί φλεγμονωδών ή ανοσοκατασταλτικών, αν και η ασφάλεια για μια τέτοια προσέγγιση μένει ακόμα να επιβεβαιωθεί. Ένα μεγαλύτερο όμως πρόβλημα είναι η μειωμένη αποτελεσματικότητα του φορέα για περισσότερες μελλοντικές χρήσεις. Ενώ αυτό δεν θα αποτελούσε συγκεκριμένο πρόβλημα σε ασθένειες όπως ο καρκίνος, σε μια νόσο όπως είναι η κυστική ίνωση, η οποία έχει διαβίου διάρκεια, οι επανειλημμένες εφαρμογές θα χρειαστούν σχεδόν σίγουρα και υπό αυτές τις συνθήκες ένας ικός φορέας να μην αποτελεί την καταλληλότερη επιλογή.

### **Μη ιϊκοί φορείς**

Πολλοί συνθετικοί φορείς χρησιμοποιούνται σήμερα στην γονιδιακή θεραπεία, από αυτούς που έχουν χρησιμοποιηθεί κλινικά μέχρι στιγμής οι περισσότεροι ήταν κατιονικά λιποσώματα ή συνθετικά πολυμερή. Οι πλήρεις λεπτομέρειες για τον μηχανισμό δράσης αυτών των λιποσωμάτων δεν είναι μέχρι τώρα γνωστές και κατανοητές. Επιπλέον με την μέθοδο αυτή μέρος του DNA αποτυγχάνει στο να φτάσει τον πυρήνα και φαίνεται λιγότερο αποτελεσματικό σε σχέση με άλλους ικίους φορείς, εντούτοις στις κλινικές μελέτες δεν ήταν αυτό που απασχόλησε περισσότερο. Πιο σημαντική φαίνεται να είναι η έλλειψη τοξικότητας ή ανοσογονικότητας που είναι και το σημαντικότερο πλεονέκτημα της μεθόδου. Τα νανοσωματίδια είναι μικρά κομμάτια του DNA, συμπαγή και μικρής διαμέτρου χαρακτηριστικά που μπορεί να τους επιτρέψουν την μεταφορά τους μέσω των πόρων του κυτταρικού πυρήνα. Το συγκρότημα του ενζυματικού υποδοχέα SecR, έχει επιδείξει μια υποσχόμενη συμπεριφορά μετά την εφαρμογή του σε ζωικά μοντέλα. Η αποδοτικότητα των μη ικόν μεθόδων μεταφοράς μπορεί να ενισχυθεί από μια ποικιλία φυσικών παρεμβάσεων συμπεριλαμβανομένων του ήλεκτρομετασχηματισμού ή της εφαρμογής σε αυτά μαγνητικού πεδίου. Υπάρχουν σαφώς μειονεκτήματα και πλεονεκτήματα όσον αφορά και τους δύο τρόπους θεραπευτικής προσέγγισης. Τα μελλοντικά συστήματα που θα σχεδιαστούν θα ενσωματώνουν τις καλύτερες πτυχές της κάθε μίας.

Πολλές κλινικές δοκιμές, που συμπεριλάμβαναν και έλεγχο με σκεύασμα placebo, έδειξαν πως η μεταφορά του CFTR γονιδίου μέσω λιποσωμάτων στο ρινικό

επιθήλιο επιβεβαίωσε την ασφάλεια της μεθόδου και έδειξε έναν βαθμό λειτουργικής αποκατάστασης.

**Ινοκυστική Νόσος. Επιμέλεια Έκδοσης Α. Μεταξωτού, Ε. Καναβάκης, Χ. Τσεγκή. Εκδόσεις “Π.Χ. Πασχαλίδης”, 2002.**

### **3.4 Κυτταρική Θεραπεία**

Λαμβάνοντας υπόψη ορισμένες από τις δυσκολίες που φέρει η γονιδιακή θεραπεία, η δυνατότητα να αντικατασταθεί το σύνολο των πασχόντων κυττάρων με υγιή φαίνεται απόλυτα ελκυστικό. Είναι λίγο απίθανο υγιή επιθηλιακά κύτταρα των αεραγωγών να μπορέσουν να βρεθούν εύκολα για αυτόν τον σκοπό, έτσι οι ερευνητές έχουν στραφεί προς άλλες ομάδες κυττάρων. Εκτός από τα εμβρυακά βλαστοκύτταρα, τα οποία φέρουν μαζί τους κάποια ηθικά ζητήματα, ενδιαφέρον υπάρχει και για τους υποπληθυσμούς κυττάρων του μυελού των οστών, βλαστοκυττάρων του ομφάλιου λώρου τα οποία κύτταρα έχουν την ικανότητα να διαφοροποιηθούν λειτουργικά σε άλλες ομάδες κυττάρων. Τα κύτταρα του μυελού των οστών είναι αυτά που έχουν μελετηθεί περισσότερο σε σχέση με τα υπόλοιπα κύτταρα και κλινικές μελέτες αναφέρουν την επιτυχή τους διαφοροποίηση σε εγκεφαλικά κύτταρα, ηπατικά και πνευμονοκύτταρα. Δυστυχώς υπάρχουν παράλληλα και άλλες έρευνες που διαμφεύουν τα στοιχεία αυτά όπως επίσης ο πλήρης μηχανισμός παραμένει άγνωστος.

Μερικοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι η σύντηξη των κυττάρων είναι αυτή που ευθύνεται, η οποία εξήγηση, μπορεί να είναι αποδεκτή σε όργανα όπως το ήπαρ, όπου αυτή η διεργασία συμβαίνει ούτως ή άλλως φυσιολογικά, αλλά να μην μπορεί να γίνει αποδεκτή για τα κύτταρα του πνεύμονα. Καμία κλινική έρευνα που έχει πραγματοποιηθεί μέχρι στιγμής δεν παρέχει στοιχεία ικανά να στηρίξουν αυτήν την υπόθεση και τα περισσότερα συμπεράσματα προκύπτουν από έρευνες και εφαρμογές σε πειραματόζωα. Ωστόσο στοιχεία από παρατήρηση ανθρωπίνων κυττάρων είναι διαθέσιμα όπως και θα αναφερθεί παρακάτω. Οι μελέτες πάνω σε ζώα αφορούν σε μεγάλο βαθμό την μεταμόσχευση του μυελού των οστών. Εκτός από τα κύτταρα του δότη που προκαλούν την ανασύσταση του αιματογενούς χώρου, αυτά έχουν εντοπιστεί, αν και σε πολύ μικρούς αριθμούς στο πνευμονικό παρέγχυμα όπως σημειώνουν κάποιες μελέτες, και ακόμα πιο σπάνια στους αεραγωγούς. Η διπλή χρώση ειδική για επιθηλιακές πρωτεΐνες όπως η κυτοκερατίνη, είναι ένας χρήσιμος

τρόπος να επιβεβαιωθεί πως δεν είναι απλά λευκοκύτταρα. Όπου μια τέτοια διαφοροποίηση έχει παρατηρηθεί συνήθως συνοδεύεται από ενός σημαντικού βαθμού πνευμονική βλάβη, από ακτινοβολία ή βλεομυκίνη, παρόλο που κάποιος θα μπορούσε να υποθέσει πως η βλάβη προκλήθηκε από την κυστική ίνωση θα μπορούσε να είναι αρκετή για να επιτρέψει μια τέτοια διαδικασία. Η διπλή χρώση δείγματος βιοψίας του πνεύμονα ασθενούς με κυστική ίνωση ο οποίος έχει περάσει από μεταμόσχευση πνεύμονα, έχει αναφερθεί να δείχνει επιθηλιακά κύτταρα του αναπνευστικού τα οποία ανήκουν στον ξενιστή, δίνοντας κάποια υποστήριξη πως αυτή η διαδικασία θα μπορούσε να συμβεί .

Μια άλλη δυνατότητα, σε συμφωνία με αυτήν την γραμμή έρευνας, είναι βλαστοκύτταρα που ανακτώνται από τα οστά του ασθενούς ή από το ομφαλό πλακουντιακό αίμα εάν υπήρχε προγεννητική διάγνωση, να διεμολυνθούν *in vitro* για να εκτελέσουν μια φυσιολογική λειτουργία του CFTR γονιδίου και μετά να επιστραφούν πίσω στον ασθενή για να γεμίσουν το επιθήλιο με υγιή, λειτουργικά κύτταρα. Τα πλεονέκτημα μιας τέτοιας θεραπείας είναι η προληπτική της χρήση και επειδή τα κύτταρα που θα χρησιμοποιούνταν ανήκουν στον ίδιο τον ασθενή δεν θα προκαλούσαν ανοσοαπάντηση και η επαναλαμβανόμενη χρήση τους θα ήταν δυνατή εάν χρειαζόταν. Ωστόσο, τα πολύ χαμηλά ποσοστά αποκατάστασης που έχουν παρατηρηθεί στους αεραγωγούς, και η πιθανή ανάγκη για μεταμόσχευση του μυελού των οστών, η οποία φέρει πολλές παρενέργειες επί την ανάγκη για περισσότερη έρευνα και εξέλιξη.

**Cystic Fibrosis in the 20th Century: People, Events, and Progress by Carl F. Doershuk (Apr 12, 2002)**

## **ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4: ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΜΕΛΛΟΝΤΙΚΕΣ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΕΙΣ**

Η επιστημονική γνώση, που αποκτήθηκε μέσα από την έρευνα ετών, για την παθοφυσιολογία της κυστικής ίνωσης, την μοριακή διάταξη στην έκφραση του γονιδίου CFTR καθώς και τους παράγοντες που επηρεάζουν την λειτουργία της πρωτεΐνης και τις αλληλεπιδράσεις με άλλες πρωτεΐνες είναι κάτι περισσότερο από ελπιδοφόρα για την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών οδών. Τα θετικά αποτελέσματα που λαμβάνουν οι επιστήμονες από την διερεύνηση του κλινικού φαινοτύπου μας επιτρέπει να περιμένουμε ότι σε σύντομο χρονικό διάστημα θα αλλάξει τόσο η πρόληψη της κυστικής ίνωσης όσο και η θεραπεία της.

Παράλληλα με την επιστημονική έρευνα είναι πολύ σημαντικό να επενδύσουμε και σε άλλους τομείς που είναι καίριοι και ικανοί να ενισχύσουν την πρόοδο προς την διερεύνηση της πρόληψη της νόσου.

Η γενετική συμβουλευτική στην κυστική ίνωση κατέχει σπουδαίο ρόλο και είναι απαραίτητη σε άτομα με αυξημένη πιθανότητα απόκτησης απογόνου με κυστική ίνωση πριν και μετά τον προσδιορισμό των μεταλλάξεων. Υπεύθυνοι για γενετική συμβουλευτική είναι οι γενετιστές σε συνεργασία με τους ειδικούς κλινικούς γιατρούς και είναι ρόλος και ευθύνη της πολιτείας όσον αφορά την κατάλληλη εκπαίδευση και κατάρτιση των ατόμων αυτών. Τα τελευταία χρόνια το διαδίκτυο παρεμβαίνει σε αυτή τη διαδικασία μέσα από ιστοσελίδες ιατρικής ενημέρωσης από ιστοσελίδες των οργανώσεων ασθενών. Οι ιστοσελίδες ιατρικής ενημέρωσης δεν παρέχουν εξειδικευμένη ιατρική πληροφόρηση και συχνά ούτε αξιόπιστη αφού η πιστοποίηση των ιστοσελίδων ιατρικού περιεχομένου δεν είναι υποχρεωτική. Οι πληροφορίες από ιστοσελίδες των συλλόγων ασθενών με κυστική ίνωση είναι συνήθως αξιόπιστες αλλά η γνώση που παρέχουν είναι βασική και όχι εξειδικευμένη. Ωστόσο η εξειδικευμένη γνώση θα έπρεπε να είναι ο πρωτεύων στόχος της διαδικτυακής δράσης όσον αφορά την συμβουλευτική στην κυστική ίνωση καθώς θα μπορούσε να έχει πολύ σημαντικά αποτελέσματα.

Η συχνότητα της κάθε μετάλλαξης διαφέρει στους διάφορους πληθυσμούς. Μεταλλάξεις με παγκόσμια συχνότητα 0,1% είναι δυνατόν να είναι πολύ συχνότερες σε ορισμένες πληθυσμιακές ομάδες. Η δημιουργία μιας βάσης αναφοράς μεταλλάξεων όπου θα συμμετείχαν οι εμπλεκόμενοι στην γενετική συμβουλευτική επιστήμονες (κλινικοί γιατροί και γενετιστές) θα βοηθούσε στην μεταξύ τους

πληροφόρηση και επικοινωνία. Καθώς επίσης θα μπορούσε να αποτελέσει κατευθυντήρια οδό προς κάθε εμπλεκόμενο με την νόσο για την ανεύρεση για παράδειγμα πιστοποιημένου εργαστηρίου προσδιορισμού μεταλλάξεων καθώς επίσης και παροχή αξιόπιστων και φιλτραρισμένων πληροφοριών. Η δημιουργία κέντρων αναφοράς σε εθνικό επίπεδο τα οποία θα επικοινωνούσαν μεταξύ τους θα επέτρεπε την διακίνηση ιδεών και πληροφοριών καθώς και την ορθή πληροφόρηση και φροντίδα των ασθενών.

Συνεχίζοντας επειδή η καλύτερη θεραπεία θεωρείται η πρόληψη με τα σημερινά δεδομένα στη χώρα μας ο ανιχνευτικός έλεγχος προτείνεται σε όλες τις ομάδες υψηλού κινδύνου που είναι οι εξής

- Τα μέλη οικογενειών με κυστική ίνωση
- Στο άλλο μέλος του ζευγαριού που ο ένας είναι φορέας της νόσου.
- Σε άνδρες με στειρότητα λόγω έλλειψης του σπερματικού πόρου, αποφρακτική αζωοσπερμία και ολιγοσπερμία.
- Σε άτομα με χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια της οποίας η παθογένεια δεν έχει διευκρινιστεί.
- Σε κυήσεις στις οποίες διαπιστώνεται υπερηχογένεια εντέρου στο έμβρυο με υπερηχογραφικό έλεγχο.

Είναι ωστόσο μια πολιτική που δεν ευνοεί όσους δεν ανήκουν σε μια από τις ομάδες κινδύνου και αφήνει ένα κενό όσον αφορά τα άτομα που είναι φορείς χωρίς να το γνωρίζουν. Για τον λόγο αυτό η στροφή προς την χρήση και την εξέλιξη άλλων πιο οικονομικών αλλά ταυτόχρονα αξιόπιστων μεθόδων θα μπορούσε να αποτελεί μια λύση.

Είναι γεγονός ότι μέχρι τώρα η διάγνωση των γενετικών ανωμαλιών γινόταν από την ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού. Αυτή η διαδικασία δεν επέτρεπε την ανίχνευση κυστικής ίνωσης σε περιστατικά που δεν υπήρχε οικογενειακό ιστορικό. Με την υπερηχογραφία έχουμε την δυνατότητα να αναδείξουμε ειδικά σημεία που είναι οδηγία για το ενδεχόμενο της ύπαρξης μια γενετικής ανωμαλίας σε όλες τις κυήσεις με χαμηλό κίνδυνο γενετικών ανωμαλιών. Η εφαρμογή προγραμμάτων ελέγχου γενετικών ανωμαλιών και ιδιαίτερα της κυστικής ίνωσης στο γενικό πληθυσμό είναι δύσκολη και έχει υψηλό κόστος. Σε αυτό ακριβώς το σημείο βοηθάει η υπερηχογραφία δημιουργώντας σημείο αναφοράς για γενετικά νοσήματα όπως είναι η κυστική ίνωση σε κυήσεις χαμηλού κινδύνου ένα από τα οποία είναι και το



υπερηχογενές έντερο που θα πρέπει να μας οδηγεί στην αναζήτηση της νόσου εάν διαπιστωθεί κατά τον υπερηχογραφικό έλεγχο.

Η έγκαιρη ανίχνευση των γονιδιακών συγγενών διαταραχών του μεταβολισμού με την χρήση της τεχνολογίας της φασματομετρίας μάζας επιτρέπει την επέκταση των δυνατοτήτων του παραδοσιακού νεογνικού ελέγχου.

Συμπερασματικά λοιπόν μπορούμε να καταλήξουμε πως η υιοθέτηση νέων τεχνολογιών από το Κρατικό Σύστημα Υγείας της χώρας μας μόνο οφέλη θα μπορούσε να επιφέρει στον γενικότερο πληθυσμό. Ο προγεννητικός έλεγχος πριν από την γέννηση του εμβρύου ο οποίος θα συμπεριλάμβανε και την κυστική ίνωση είναι αναγκαία και απαραίτητη, η οποία δεν είναι πλέον απρόσιτη αφού έχουμε δει να εφαρμόζεται στα δυο παραπάνω παραδείγματα.

Η επένδυση της πολιτείας σε πρόγραμμα εφαρμογής προγεννητικής διάγνωσης σε κυήσεις με ύπαρξη υπερηχογένειας εντέρου στο έμβρυο θα ωφελούσε την ορθή γενετική συμβουλή προς τους γονείς. Σε περιπτώσεις υπερηχογένειας είναι σωστό να ελέγχονται και οι γονείς.

Τέλος η γνώση του γονότυπου των ασθενών συμβάλλει στην κατάταξη των ασθενών σε συγκεκριμένες κατηγορίες, ώστε μελλοντικά να μπορέσουν να επωφεληθούν από τις νέες θεραπείες, που θα πρέπει να εξατομικεύονται ανάλογα με τον τύπο της μετάλλαξης. Επομένως μια μελλοντική επένδυση σε ένα πιλοτικό πρόγραμμα ανίχνευσης ετεροζυγωτών θα αποκάλυπτε νέους φορείς οι οποίοι με την σειρά τους θα παρότρυναν το ταίρι τους να προχωρήσει σε μια μοριακή ανίχνευση για τυχόν μεταλλάξεις πριν από μια επικείμενη εγκυμοσύνη.

Συμπερασματικά θα μπορούσαμε να πούμε πως καθώς στην Ελλάδα παρουσιάζεται μεγάλη ποικιλομορφία μεταλλάξεων, και αυτό με την σειρά του δυσχεραίνει την μοριακή διάγνωση των ασθενών υπάρχει η ανάγκη για δημιουργία σύγχρονων και αποτελεσματικών προγραμμάτων πρόληψης της κυστικής ίνωσης.

Παρόλα αυτά, οι ασθενείς με Κυστική Ίνωση και οι οικογένειές τους, όσο αφορά τις ιατρικές εξελίξεις σχετικά με τη νόσο, έχουν κάθε λόγο σήμερα να αντιμετωπίζουν το μέλλον με αισιοδοξία. Πλέον η συμβολή του άρτια καταρτισμένου νοσηλευτικού προσωπικού είναι τέτοια ώστε οι ασθενείς έχουν κάθε λόγο να αισθάνονται αυτοπεποίθηση ,σιγουριά και αισιοδοξία για την παροχή σωστής φαρμακευτικής αγωγής η οποία θα τους βοηθήσει να περιορίσουν τα συμπτώματα της νόσου και θα αυξήσει το όριο επιβίωσής τους. Η ψυχολογική υποστήριξη η οποία παρέχεται στους ασθενείς από τους νοσηλευτές είναι μεγάλη και αποτελεί ένα αναπόσπαστο κομμάτι

της θεραπείας. Παράλληλα η ενημέρωση σχετικά με τον τρόπο που πρέπει να λαμβάνουν την φαρμακευτική τους αγωγή παίζει πολύ σημαντικό ρόλο στην αντιμετώπιση της νόσου. Ένας ακόμη λόγος για τον οποίο οι ασθενείς πρέπει να νιώθουν αισιόδοξοι είναι επειδή κάθε χρόνο τεράστια ποσά δαπανώνται για τη χρηματοδότηση των ερευνών για την εξεύρεση νέων θεραπειών για την Κυστική Ίνωση. Και αν ακόμη αποδεικνυόταν αδύνατη η ριζική θεραπεία της Κυστικής Ίνωσης, είναι βάσιμη ελπίδα, με την πρόοδο της ιατρικής και της νοσηλευτικής, ότι θα μετατραπεί βαθμιαία η πάθηση από μια θανατηφόρο - ή έστω περιοριστική της ζωής - ασθένεια σε μια απλή ενόχληση για τους πάσχοντες.

## **ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ**

1. de Lange T. Activation of telomerase in human tumor. Proc Natl Acad Sci USA 1994
2. Dutta A, Bell SP. Initiation of DNA replication of eukaryotic cells. Annu Rev Cell Dev Biol 1997
3. Kim NW, Piatyszek MA, Prowse KR. Specific association of human telomerase activity with immortal cells and cancer. Science 1994
4. Αλαχιώτης Σ. Εισαγωγή στη Σύγχρονη Γενετική, 1<sup>η</sup> και 2<sup>η</sup> έκδοση Αθήνα (1985)
5. Κ. Τριανταφυλλίδης Α. Κουβάση Γενετική Ανθρώπου 1995, 2001, 2003
6. Βασίλης Μαρμαράς Μαρία Λαμπροπούλου- Μαρμαρά, Τυρογάμα Βιολογία Κυττάρου Μοριακή Προσέγγιση 4<sup>η</sup> έκδοση Σεπτέμβριος 2000
7. Benjamin Lewin Genes VIII Ελληνική Έκδοση 1<sup>ος</sup> Τόμος 2004
8. William D. Stansfield Γενετική Μετάφραση Κωνσταντίνος Δ. Καστρίτης, Ευθύμιος Δ. Φώλιας Αθήνα 1987
9. Εισαγωγή στη Βιολογία, Παταργιάς Θ. Α., Κομητοπούλου Κ., Κουγιάνου Σ., 1996 Πανεπιστήμιο Αθηνών.
10. Γενετική Ανθρώπου, Παταργιάς Θ. και Αλεπόρου Β. 1998, Εκδόσεις Συμμετρία.
11. Θεμελιώδεις Αρχές της Νοσηλευτικής Τόμος 1<sup>ος</sup> 3<sup>η</sup> Έκδοση Επιμέλεια Χρυσούλα Β. Λεμονίδου Ελισάβετ Πατηράκη-Κουρμπάνη 2002 Ιατρικές Εκδόσεις Πασχαλίδη Αθήνα
12. Παθολογική Χειρουργική Νοσηλευτική Έννοιες κ Πρακτική Susan C. Dewit Επιμέλεια Ελληνικής Έκδοσης Αικατερίνη Λαμπρινού Χρυσούλα Λεμονίδου Εκδόσεις Πασχαλίδη Αθήνα 2009 τόμος 2<sup>ος</sup>
13. <http://www.cysticfibrosis.gr/index.php/el/i-nosos-2>
14. Ινοκυστική Νόσος. Επιμέλεια Έκδοσης Α. Μεταξωτού, Ε. Καναβάκης, Χ. Τσεγκή. Εκδόσεις “Π.Χ. Πασχαλίδης”, 2002.
15. <http://www.onco.gr/documents/RigasAthanasίου.pdf>

16. Cystic Fibrosis in the 20th Century: People, Events, and Progress by Carl F. Doershuk (Apr 12, 2002)
17. Diet and Exercise in Cystic Fibrosis by Ronald Ross Watson (Aug 26, 2014)
18. Cystic Fibrosis, Third Edition by Margaret Hodson, Andrew Bush and Duncan Geddes (May 25, 2007)
19. Cystic Fibrosis: Diagnosis and Protocols, Volume I: Approaches to Study and Correct CFTR Defects (Methods in Molecular Biology) – May 22, 2011 by Margarida D. Amaral, Karl Kunzelmann
20. <http://www.genet.sickkids.on.ca/cftr/app>
21. <http://thesis.ekt.gr/thesisBookReader/id/25943#page/86/mode/2up>
22. <http://users.ox.ac.uk/~genemed/cysticfibrosis/function.html>
23. Cecil ΝΟΣΟΛΟΓΙΑ Lee Goldman ,M.D.- J. Claude Bennett,M.d. 1 Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ Πασχαλίδης 2002.
24. Κλινική Φαρμακολογία για Νοσηλευτές TROUNCE’S Ben Greenstein 17<sup>η</sup> έκδοση, επιστημονικές εκδόσεις ΠΑΡΙΣΙΑΝΟΥ Α.Ε. 2007
25. Βιολογία Γ’ Γενικού λυκείου θετικής κατεύθυνσης 2013