



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

*Πτυχιακή εργασία*

## Κυστική ινώδης νόσος σε παιδιά και νοσηλευτική παρέμβαση



Φοιτήτριες: Θεοδώρα Χωραΐτη  
Ιωάννα Φωτοπούλου

Επιβλέπων καθηγητής : Γεώργιος Γραμματίκας

Πάτρα, Σεπτέμβριος 2016

---

**Τίτλος:** Κυστική ινώδης νόσος σε παιδιά και νοσηλευτική παρέμβαση

**Περιγραφή:** Πτυχιακή εργασία στο πλαίσιο της απόκτησης Πτυχίου Νοσηλευτικής

**Θέματα – Λέξεις:** Κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, κυστική ίνωση, μικρά παιδιά, μετάλλαξη, νοσηλευτές.

**Δημιουργός:** Θεοδώρα Χωραΐτη, Ιωάννα Φωτοπούλου

**Ημερομηνία δημιουργίας:** 15 Σεπτεμβρίου

**Χρόνος έκδοσης:** 2016

**Χώρα έκδοσης:** GR

**Γλώσσα κειμένου:** Gre

# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

Περίληψη.....	1
Abstract.....	4
Πρόλογος.....	6
Εισαγωγή.....	9
1. Κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα.....	10
1.1 Μεταβολισμός.....	10
1.2 Κληρονομικότητα νοσημάτων.....	10
1.3 Συχνότητα.....	12
1.4 Σημαντικότητα διάγνωσης.....	13
1.5 Ενδείξεις.....	15
1.6 Ελληνική και διεθνής οργάνωση.....	16
1.7 Αντιμετώπιση.....	18
2. Ανατομία.....	20
2.1 Αναπνευστικό σύστημα.....	20
2.1.1 Μύτη.....	21
2.1.2 Φάρυγγας.....	22
2.1.3 Λάρυγγας.....	23
2.1.4 Τραχεία.....	24
2.1.5 Βρόγχοι.....	25
2.1.6 Πνεύμονες.....	25
2.2 Πεπτικό σύστημα.....	28
2.2.1 Στόμα.....	30
2.2.2 Λαιμός.....	30
2.2.3 Ήπαρ.....	31
2.2.4 Στομάχι.....	32
2.2.5 Έντερο.....	33
2.2.5.1 Λεπτό έντερο.....	33
2.2.5.2 Παχύ έντερο.....	34
2.2.6 Πάγκρεας.....	35
2.3 Αναπαραγωγικό σύστημα.....	36
2.3.1 Όρχεις.....	38
2.3.2 Σπερματοδόχος κύστη.....	39
2.3.3 Προστάτης αδένας.....	39

2.3.4 Πέος.....	40
2.3.5 Ωοθήκες.....	41
2.3.6 Σάλπιγγες.....	42
2.3.7 Μήτρα.....	42
2.3.8 Αιδοίο.....	43
3. Κυστική ινώδης νόσος.....	44
3.1 Ορισμός.....	44
3.2 Ιστορική αναδρομή.....	46
3.3 Το γονίδιο CFTR.....	48
3.4 Λειτουργία CFTR.....	49
3.5 Πρωτεΐνη CFTR.....	50
3.6 Ρύθμιση της λειτουργίας του CFTR.....	51
3.7 Μεταλλάξεις του CFTR.....	52
3.8 Επίπτωση της AF508 μετάλλαξης στην πρωτεΐνη CFTR AF508.....	53
4. Συμπτωματολογία - Παθοφυσιολογία.....	57
4.1 Γενικά συμπτώματα .....	57
4.2.1 Αναπνευστικό σύστημα.....	58
4.2.2 Γαστρεντερικό σύστημα.....	59
4.2.3 Ενδοκρινείς διαταραχές.....	60
4.2.4 Ιδρωτοποιοί αδένες.....	60
4.2.5 Αναπαραγωγικό σύστημα.....	61
5. Διάγνωση.....	62
5.1 Γενικά.....	62
5.2.1 Test ιδρώτα.....	63
5.2.2 Έλεγχος νεογνών.....	64
5.2.3 Προγεννητικός έλεγχος.....	65
6. Θεραπεία.....	66
6.1 Γενικά.....	66
6.2 Φαρμακευτική αγωγή.....	68
6.2.1 Αντιβιοτικά.....	68
6.2.2 Αντιφλεγμονώδη.....	69
6.2.3 Πρωτεΐνη.....	70

6.3 Άσκηση και φυσικοθεραπεία.....	71
6.4 Διατροφή.....	74
6.5 Μεταμόσχευση.....	75
7. Ο ρόλος του νοσηλευτή.....	77
7.1 Διαγνωστικός έλεγχος.....	77
7.2 Νοσηλευτική θεραπεία.....	79
7.3 Χορήγηση φαρμάκων.....	80
7.4 Ασκήσεις.....	81
7.5 Ψυχολογική τόνωση.....	83
Βιβλιογραφία.....	87

## **Ευχαριστίες**

Νοιώθουμε επιτακτική την ανάγκη να εκφράσουμε από ένα μεγάλο ευχαριστώ στις οικογένειες μας, για την στήριξη και την εμπιστοσύνη που μας έδειξαν όλα αυτά τα χρόνια των σπουδών μας. Πέραν όμως από την πολύτιμη αυτή στήριξη, μας έδωσαν κάτι πολυτιμότερο, εφόδια τέτοια ώστε να γίνουμε σωστοί Άνθρωποι και αυτό είναι κάτι που δεν διδάσκεται αλλά μεταδίδεται.

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα κληρονομικά νοσήματα δεν είναι μεταδιδόμενες μολυσματικές ασθένειες, είναι κληρονομικές ασθένειες, δηλαδή κληρονομούνται από τους γονείς στα παιδιά. Η όσο το δυνατόν γρηγορότερη διάγνωση έχει δυο πολύ σημαντικά πλεονεκτήματα. Αφ' ενός παρέχει την δυνατότητα της έγκαιρης θεραπείας, η οποία σε πολλές περιπτώσεις, προστατεύει τα παιδιά από μια μόνιμη αναπηρία, όπως διανοητική υστέρηση, αφ' ετέρου για πολλά από τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, πλέον υπάρχουν θεραπείες είτε με φάρμακα είτε με συγκεκριμένες δίαιτες. Μια από τις κληρονομικές ασθένειες είναι και η κυστική ίνωση.

Η κυστική ίνωση ή κυστική ινώδης νόσος ή ινοκυστική νόσος (Cystic Fibrosis στα Αγγλικά, Mucoviscidose στα Γαλλικά) είναι η πιο συχνή, παγκοσμίως, κληρονομική νόσος της λευκής φυλής, που προκαλείται από τη μετάλλαξη ενός γονιδίου του εβδόμου χρωμοσώματος και προσβάλλει πολλά ζωτικά όργανα και συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Το γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη CFTR εντοπίστηκε σε τμήμα του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 7, χαρτογραφήθηκε στη χρωμοσωμακή θέση 7q3 και κλωνοποιήθηκε το έτος 1989.

Τα λειτουργικά συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού που επηρεάζει η κυστική νόσος είναι πολλά. Αν μας επιτρέπονταν θα λέγαμε ότι τα σημαντικότερα είναι:

- Το αναπνευστικό σύστημα είναι το σύστημα εκείνων των οργάνων που χρησιμεύουν στην πρόσληψη του ατμοσφαιρικού αέρα από το περιβάλλον.
- Το πεπτικό μας σύστημα είναι μοναδικά σχεδιασμένο για να μετατρέπει την τροφή σε θρεπτικά συστατικά, τα οποία χρησιμοποιεί ο οργανισμός για την ενέργεια, την ανάπτυξη και την επισκευή των κυττάρων που χρειάζεται.
- Το αναπαραγωγικό είναι ένα σύστημα οργάνων με σκοπό την αναπαραγωγή των έμβιων όντων.

Παρά το γεγονός ότι η κυστική ίνωση είναι μια γενετική νόσος, η διάγνωσή της βασίζεται σε κλινικά δεδομένα και η επιβεβαίωσή της γίνεται με την ανεύρεση της αυξημένης συγκέντρωσης των ηλεκτρολυτών στον ιδρώτα. Το 1952 η

συνεχόμενη μελέτη της πάθησης οδήγησε τον PauldiSant-Agnesse και τους συνεργάτες του στη δημιουργία του διαγνωστικού τεστ ιδρώτα, για την κυστική ίνωση. Η διάγνωσή της θα πρέπει να γίνεται σε κάθε παιδί που εμφανίζει τα κύρια συμπτώματα και να βασίζεται κυρίως στα κλινικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά σε συνδυασμό με βιοχημικούς και γενετικούς δείκτες για την δυσλειτουργία της CFTR πρωτεΐνης.

Στις μέρες μας όλα τα νεογνά ελέγχονται για την νόσο μέσω της λήψης δείγματος από την φτέρνα. Μέσω αυτής της διαδικασίας μπορεί να εντοπιστεί η CFTR που είναι υψηλή όταν υπάρχει η νόσος. Ο προγεννητικός έλεγχος επίσης περιλαμβάνει μια σειρά από εξετάσεις και είναι απαραίτητο να ξεκινήσει πριν την εγκυμοσύνη ή κατά τη διάρκεια της δηλαδή περίπου μέχρι την 10η εβδομάδα της κύησης. Αν τυχόν ο έλεγχος αυτός ξεκινήσει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνει τη λήψη εμβρυικών κυττάρων από την χοριακή λάχνη στο 1ο τρίμηνο αυτής με σκοπό την ανίχνευση οποιασδήποτε υπάρχουσας γενετικής ανωμαλίας.

Μέχρι σήμερα η κυστική ίνωση εξακολουθεί να είναι μια ανίατη ασθένεια και η θεραπεία που εφαρμόζεται έχει ως στόχο την αντιμετώπιση των αναπνευστικών λοιμώξεων που δημιουργούνται εξαιτίας της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Υπάρχουν διάφοροι θεραπευτικοί μέθοδοι οι οποίοι εφαρμόζονται ανάλογα την περίπτωση.

Στη φυσιοθεραπεία υπάρχει μία σειρά από ελαφριά χτυπηματάκια που σκοπό έχουν τον καθαρισμό των πνευμόνων και την αποβολή της βλέννας και περιλαμβάνει ακόμα τα εισπνεόμενα φάρμακα, που εισχωρούν στους πνεύμονες μέσω νεφελοποιητή, για να προλάβουν ή να θεραπεύσουν τις αναπνευστικές μολύνσεις. Στόχος της θεραπείας με αντιβιοτικά είναι η αντιμετώπιση των παροξύνσεων και η μείωση του μικροβιακού φορτίου γιατί η ποσότητα των βακτηριδίων στα πτύελα των ασθενών με κυστική ίνωση ανέρχεται σε 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> CFU/ml, πυκνότητες που σε άλλες κλινικές καταστάσεις υποδηλώνουν λοίμωξη και όχι αποικισμό.

Επίσης η διατροφή παίζει σημαντικό ρόλο. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση και καλή θρέψη έχουν καλύτερη αναπνευστική λειτουργία και μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης. Πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν ότι τόσο η μείωση όσο και η στασιμότητα του βάρους αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου αυξημένης θνησιμότητας. Πριν από αρκετά χρόνια οι άνθρωποι που έπασχαν από τη νόσο



πίστευαν ότι η άσκηση θα ήταν κάτι επίπονο γι' αυτούς γιατί θα προκαλούσε περισσότερα προβλήματα απ' αυτά που είδη αντιμετώπιζαν. Τώρα όμως ισχύει ακριβώς το αντίθετο αφού η άσκηση είναι μέρος της θεραπείας τους και συμβάλλει σ' αυτήν σε μεγάλο βαθμό.

Ο βαθμός οργάνωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των κληρονομικά μεταβολικών νοσημάτων στην Ελλάδα δεν είναι στο επίπεδο των ανεπτυγμένων Ευρωπαϊκών χωρών. Στην Ελλάδα υπάρχει μικρός αριθμός επιστημόνων που ασχολείται με τη διάγνωση των κληρονομικά μεταβολικών νοσημάτων σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό.

Το νοσηλευτικό προσωπικό μπορεί με ποικίλους τρόπους να βοηθήσει τους ασθενείς να νιώθουν ελπίδες και να ελαττώσουν τα αισθήματα απόγνωσης, φόβου και αγωνίας. Σε πρώτο επίπεδο η παροχή επαφών μεταξύ νοσηλευτικού προσωπικού και ασθενών, πέρα από τις καθαρά ιατρικές, βοηθά στην κατοχύρωση της σοβαρότητας και της αξίας των συναισθημάτων τους. Η οικογένεια είναι αυτή επίσης που θα βοηθήσει επιτυχώς τον ασθενή. Αυτό σημαίνει ότι θα συμμετέχει ενεργά στην θεραπεία του χωρίς να του επιτρέπει να την αποφύγει, θα ενθαρρύνει την προσπάθειά του και θα ανταποκρίνεται στις ανάγκες του με ευαισθησία και αγάπη.

## Abstract

Inherited diseases are not transmitted infectious diseases are hereditary diseases that are inherited from parents to children. The possible faster diagnosis has two very important advantages. On the one hand it provides the possibility of early treatment, which in many cases protects children from a permanent disability, such as mental retardation, on the other hand for many of the hereditary metabolic diseases, there are now treatments or drugs or with specific diets. One of hereditary diseases is cystic fibrosis.

Cystic fibrosis or cystic fibrotic disease or cystic fibrosis (Cystic Fibrosis in English, Mucoviscidose in French) is the most common worldwide hereditary disease of the white race, caused by the mutation of a seventh chromosome gene and affecting many vital organs and systems the human body. The gene encoding the CFTR protein is found in a portion of the long arm of chromosome 7, mapped to chromosomal location 7q3 and cloned in 1989.

The operating systems of the human body that affects cystic disease are many. If we allowed we would say that the most important are:

- The respiratory system is the system of those institutions that serve the intake air from the environment.
- Our digestive system is uniquely designed to convert food into nutrients, which the body uses for energy, growth and repair of cells needed.
- The reproductive organs is a system for the reproduction of living beings.

Although cystic fibrosis is a genetic disease, the diagnosis is based on clinical data and the confirmation made by the finding of elevated concentration of electrolytes in sweat. In 1952 the continuous study of the disease led PauldiSant-Agnese and his collaborators in the creation of diagnostic sweat test for cystic fibrosis. The diagnosis should be made on each child giving the main symptoms and is based mainly on clinical phenotypic characteristics in combination with biochemical and genetic markers for impairment of CFTR protein.

Nowadays all newborns are tested for the disease by means of sampling by the heel. Through this process can detect the CFTR that is high when there is a

disease. Prenatal testing also includes a series of tests and necessary to begin before pregnancy or during the roughly until the 10th week of pregnancy. If any such review initiated during pregnancy comprises obtaining fetal cells from the chorionic villi in the 1st quarter of this in order to detect any existing genetic abnormality.

To date cystic fibrosis is still an incurable disease and the treatment applied is intended to address the respiratory infections caused due to respiratory failure. There are various therapeutic methods which are applied depending on the circumstances.

In physical therapy, there is a range of light Heeltaps designed to clean the lungs and expelling mucus even include inhalants, which penetrate into the lungs via a nebulizer, to prevent or treat respiratory infections. The aim of antibiotic therapy is the treatment of exacerbations and reduce the microbial load because the amount of bacteria in sputum of cystic fibrosis valences is  $10^6$ - $10^7$  CFU / ml, densities in other clinical situations indicate infection rather than colonization.

Also the diet plays an important role. Patients with cystic fibrosis and good nutrition have better lung function and longer life expectancy. Recent studies indicate that both the reduction and the weight of stagnation are independent risk factors of increased mortality. Several years ago the people suffering from the disease was believed that the exercise would be something painful for them because it would cause more problems than those species were facing. But now the opposite is true after exercise is part of their treatment and contributes to it greatly.

The degree of organization for the diagnosis and treatment of inherited metabolic diseases in Greece is not at the level of developed European countries. In Greece there are a small number of scientists involved in the diagnosis of hereditary metabolic diseases to a greater or lesser extent.

The nursing staff can a variety of ways to help patients feel hopes and lessen the feelings of despair, fear and anxiety. In the first level to provide contact between nurses and patients, beyond the purely medical, helps to guarantee the seriousness and value of their emotions. The family is also that will successfully help the patient. This means you will actively participate in the treatment without allowing it to avoid it encourages effort and will meet the needs with sensitivity and love.

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Σύμφωνα με τις υπάρχουσες επιστημονικές πληροφορίες, περίπου 6% του πληθυσμού της Ευρωπαϊκής Ένωσης σε κάποια φάση της ζωής τους βρέθηκε αντιμέτωπο με μια ή περισσότερες, 8.000 διαφορετικές μεταξύ τους, σπάνιες ασθένειες. Αν υπολογίσουμε τα νούμερα που προκύπτουν, περίπου 15 εκατομμύρια άνθρωποι στην Ε.Ε. και 880.000 Έλληνες προσβάλλονται ή πρόκειται να προσβληθούν από μια σπάνια ασθένεια. Το έλλειμμα συγκεκριμένων πολιτικών υγείας για τις σπάνιες ασθένειες αλλά και η ελλιπής πρόκληση ευαισθησίας, επιφυλακής και συνεργασίας από το μεγαλύτερο μέρος των ιατρών και των υπηρεσιών υγείας, δικαιολογούν τις καθυστερημένες διαγνώσεις και τη ζοφερή κατάσταση στην περίθαλψη.

Ακόμη κι έτσι όμως, κάποιες σπάνιες ασθένειες μπορούν να συνυπάρξουν με ένα φυσιολογικό τρόπο ζωής, με την προϋπόθεση να διαγνωστούν έγκαιρα και να αντιμετωπιστούν δεόντως. Ο εκσυγχρονισμός στο θέμα της υγειονομικής περίθαλψης για τις σπάνιες παθήσεις είναι σημείο αναφοράς για τη δημόσια υγεία λόγω της απουσίας επιδημιολογικών φαινομένων.

Κάποιες από τις ασθένειες είναι η μεσογειακή αναιμία, η δρεπανοκυτταρική αναιμία, αιμορροφιλία, κυστική ίνωση, νόσος Fabry-Gaucher κ.α. Σε μεγάλο ποσοστό, οι σπάνιες παθήσεις έχουν γενετικά αίτια, αλλά δύναται να έχουν και περιβαλλοντικά αίτια ειδικά κατά την κύηση ή αν υπάρχει γενετική προδιάθεση μπορεί να εμφανιστεί αργότερα σε κάποια φάση της ζωής.

Οι περισσότερες από τις σπάνιες παθήσεις είναι πολύπλοκες, προκαλούν εκφυλισμό αλλά και χρόνιες αναπηρίες, ενώ κάποιες δεν επηρεάζουν τόσο πολύ και ο ασθενής έχει μια φυσιολογική ζωή με την προϋπόθεση της έγκαιρης διάγνωσης και ορθής θεραπευτικής αγωγής. Πολλές αναπηρίες αρκετές φορές συμβαδίζουν με πολλαπλές λειτουργικές δυσλειτουργίες. Οι αναπηρίες αυξάνουν το αίσθημα της απομόνωσης και δυνητικά μπορούν να επιφέρουν διακριτική μεταχείριση, όπως στο χώρο της εκπαίδευσης, των επαγγελματικών και στην κοινωνική ζωή του ασθενούς.

Η κυστική ίνωση (Cystic Fibrosis) ή αλλιώς ινοκυστική νόσος όπως προαναφέραμε είναι μια ανίατη γενετική μη μεταδοτική, ιδιαίτερα απειλητική για τη

ζωή, κληρονομική ασθένεια. Προκαλείτε από ένα ελαττωματικό γονίδιο το οποίο δίνει εντολή στον οργανισμό να παράγει μια αφύσικα παχιά, κολλώδη βλέννα που φράζει τους πνεύμονες και οδηγεί σε επικίνδυνες μολύνσεις των πνευμόνων. Αυτές οι παχιές εκκρίσεις επιδρούν αρνητικά και στο πάγκρεας, μη αφήνοντας τα πεπτικά ένζυμα να φθάσουν στο έντερο ώστε να βοηθήσουν στη διάσπαση και απορρόφηση των τροφών. Η βλέννα μπορεί επίσης να γίνει εμπόδιο για την έκκριση χολής στο συκώτι, προκαλώντας μόνιμη βλάβη στο συκώτι. Είναι πολυσυστηματική νόσος δεδομένου ότι εμπλέκονται πολλά όργανα (πνεύμονες, πάγκρεας, συκώτι, οστά, αναπαραγωγικό σύστημα κ.ά.).

Η κυστική ίνωση, θεωρείται ως η πιο διαδεδομένη κληρονομική νόσος της λευκής φυλής. Στην Ελλάδα οι εκτιμήσεις μιλούν για το 5% περίπου των Ελλήνων (500.000), είναι ασυμπτωματικοί φορείς του ελαττωματικού γονιδίου που προκαλεί κυστική ίνωση. Το γεγονός αυτό καθιστά την κυστική ίνωση την κυριότερη κληρονομική νόσο στη χώρα μας. Το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που προσβάλλει είναι νεαρά παιδιά.

Ο ρόλος του νοσηλευτή ξεκινάει από την πρόληψη της νόσου μέσω της πληροφόρησης και της παροχής υπηρεσιών πρωτοβάθμιας φροντίδας υγείας και συνεχίζει κατά την είσοδο του παιδιού στο νοσοκομείο για τις κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις στις οποίες πρέπει να υποβάλλεται. Βασική του μέριμνα είναι να κερδίσει την εμπιστοσύνη του παιδιού και να προσδώσει σε αυτό ηρεμία, μέσα από την εξάλειψη του άγχους και του φόβου.

Πρέπει και οφείλει να ο νοσηλευτής να απαντά στα ερωτήματα όσο το δυνατόν πιο ειλικρινά, ενώ διατηρεί μια θετική, ελπιδοφόρα προσέγγιση, να ενθαρρύνει το παιδί να μιλάει για τα συναισθήματά του και να παρέχει ασφαλείς, αποδεκτούς τρόπους έκφρασης της επιθετικότητας ή της θλίψης. Η προτροπή της οικογένειας να παραμείνει όσο το δυνατόν πιο κοντά στο παιδί ενισχύει του ενδοοικογενειακούς δεσμούς και προσφέρει αίσθημα αποδοχής, ασφάλειας και αγάπης.

Στην προετοιμασία του παιδιού βοηθάει η εξήγηση όλων των διαδικασιών και θεραπειών, ειδικά τις φυσικές επιπτώσεις που θα βιώσει το παιδί, καθώς και αυτή της προόδου των φυσικών συμπτωμάτων, καθώς εξελίσσετε η νόσος. Ο νοσηλευτής

μπορεί να βοηθήσει το παιδί να διαχωρίσει τις επιπτώσεις της θεραπείας και τις εκδηλώσεις της νόσου εξηγώντας παράλληλα ή ορίζοντας τους ιατρικούς, τεχνικούς και επιστημονικούς όρους. Η τοποθέτηση αντικειμένων σε προσβάσιμη εμβέλεια και η διασφάλιση ιδιωτικότητας προσφέρουν στο παιδί ένα κατευναστικό νοσοκομειακό περιβάλλον που θα επιτρέπει το μέγιστο αυτοέλεγχο και την ανεξαρτησία εντός των ορίων του αναπτυξιακού επιπέδου του παιδιού και της φυσικής τους κατάστασης.

## Εισαγωγή

Εν δυνάμει θανατηφόρα αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος, η οποία εκδηλώνεται σε πολλά συστήματα του οργανισμού, περιλαμβανομένων των πνευμόνων, του παγκρέατος, του ουρογεννητικού συστήματος, του σκελετού και του δέρματος. Προκαλεί χρόνια αποφρακτική πνευμονοπάθεια, συχνές πνευμονικές λοιμώξεις, αναποτελεσματική επεξεργασία των παγκρεατικών ενζύμων, οστεοπόρωση και ανώμαλα υψηλή συγκέντρωση ηλεκτρολυτών στον ιδρώτα. Το όνομα προέρχεται από χαρακτηριστικές ιστολογικές μεταβολές του παγκρέατος.

Η κυστική ίνωση συνήθως ξεκινά στη βρεφική ηλικία και είναι το μεγαλύτερο αίτιο βαριάς χρόνιας πνευμονοπάθειας στα παιδιά. Στις ΗΠΑ, η κυστική ίνωση παρατηρείται σε 1 στις 2.500 γεννήσεις στους Λευκούς και σε 1 στις 17.000 γεννήσεις στους Μαύρους. Καλείται επίσης ινοκυστική νόσος του παγκρέατος.

Κάθε εβδομάδα έρχεται στον κόσμο ένα παιδί που πάσχει από κυστική ίνωση, παρότι η πάθηση μπορεί να διαγνωσθεί κατά τον προγεννητικό έλεγχο. Ωστόσο, επειδή η συγκεκριμένη εξέταση δεν είναι υποχρεωτική και το κόστος της δεν καλύπτεται από του ασφαλιστικούς οργανισμούς, πολλά ζευγάρια την αποφεύγουν, με ό,τι αυτό συνεπάγεται.

Περισσότερα από 50 παιδιά γεννιούνται κάθε χρόνο στην Ελλάδα με κυστική ίνωση και η Ελλάδα επιβαρύνεται με περισσότερα από δύο εκατομμύρια ευρώ για την ιατρονοσηλευτική κάλυψη. Την ίδια στιγμή, οι αλληπάλληλες τροποποιήσεις της νομοθεσίας και οι νέες λίστες φαρμάκων, ταλαιπωρούν περισσότερο τους ινοκυστικούς ασθενείς, αφού πλήθος φαρμάκων και άλλων σκευασμάτων που τους χορηγούνται για την αντιμετώπιση της πολυσυστηματικής νόσου από την οποία πάσχουν δεν χορηγούνται με μηδενική συμμετοχή.

## **Κεφάλαιο 1 : Κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα**

### **1.1 Μεταβολισμός**

Ο μεταβολισμός, διαβάζουμε στο wikipedia, είναι το σύνολο των βιοχημικών αντιδράσεων που πραγματοποιούνται στα κύτταρα των ζωντανών οργανισμών. Συνεπώς ο μεταβολισμός περιλαμβάνει όλες εκείνες τις βιοχημικές διαδικασίες που εμπλέκονται στην παραγωγή και στην απελευθέρωση της ενέργειας.

Ο μεταβολισμός διακρίνεται σε δύο σκέλη, τον καταβολισμό και τον αναβολισμό. Ο καταβολισμός περιλαμβάνει τις αντιδράσεις διάσπασης πολύπλοκων ουσιών σε απλούστερες, με παράλληλη συνήθως απόδοση ενέργειας. Ο αναβολισμός περιλαμβάνει τις αντιδράσεις σύνθεσης πολύπλοκων χημικών ουσιών. Για την πραγματοποίηση των αντιδράσεων σύνθεσης καταναλώνεται συνήθως ενέργεια. Οι καταβολικές δηλαδή αντιδράσεις αποδίδουν ενέργεια (εξώθερμες) ενώ οι αναβολικές απορροφούν ενέργεια (ενδόθερμες).

Συνεχίζοντας το wikipedia, μας πληροφορεί ότι, η ενέργεια που παράγεται στα κύτταρα των οργανισμών αποθηκεύεται στους χημικούς δεσμούς των βιομορίων. Για να σχηματιστούν αυτοί οι δεσμοί απαιτείται ενέργεια, την οποία αποδίδουν στο περιβάλλον. Εν προκειμένω όλες οι μεταβολικές αντιδράσεις πραγματοποιούνται σε διάφορα χρονικά στάδια όπου δημιουργούνται ή διασπώνται βαθμιαία χημικές ενώσεις. Κάθε τέτοιο στάδιο της «μεταβολικής οδού» καταλύεται από διαφορετικό κάθε φορά ένζυμο η δομή του οποίου φέρεται να κωδικοποιείται από συγκεκριμένο γονίδιο. Το δε τελικό προϊόν κάθε τέτοιας διαδικασίας ονομάζεται μεταβολίτης (<https://el.wikipedia.org>).

### **1.2 Κληρονομικότητα νοσημάτων**

Περιγράφοντας με απλά λόγια, θα λέγαμε ότι μεταβολισμός είναι ένα σύνολο χημικών αντιδράσεων που γίνονται στα κύτταρα του οργανισμού μας. Οι ουσίες οι οποίες λειτουργούν ως καταλύτες για την δημιουργία των χημικών αντιδράσεων λέγονται ένζυμα. Όταν κάποιο ένζυμο δεν λειτουργεί σωστά ή είναι ανεπαρκές τότε δεν είναι εφικτή η χημική αντίδραση με συνέπεια, την συγκέντρωση



ουσιών που δεν μεταβολίζονται και τις πιο πολλές φορές είναι τοξικές για τον οργανισμό.

Μια ακόμη συνέπεια της διακοπής της αντίδρασης είναι ότι σταματά ο σχηματισμός κάποιων ουσιών που είναι απαραίτητες για την σωστή λειτουργία του οργανισμού. Οι συνέπειες αυτής της βιοχημικής διαταραχής είναι το μεταβολικό νόσημα. Η έκταση της σοβαρότητας για τον οργανισμό, είναι άμεσα εξαρτώμενη από την κρισιμότητα χημικής αντίδρασης σε κάποια συγκεκριμένη λειτουργία του οργανισμού. Μέχρι σήμερα έχουν αναφερθεί περισσότερα από 1300 κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα.

Τα κληρονομικά νοσήματα δεν είναι μεταδιδόμενες μολυσματικές ασθένειες, είναι κληρονομικές ασθένειες, δηλαδή κληρονομούνται από τους γονείς στα παιδιά. Είναι πλέον γνωστό ότι το DNA είναι γραμμένος ένας κώδικας ο οποίος περιέχει γενετικές πληροφορίες οι οποίες καθορίζουν την βιολογική ανάπτυξη όλων των χαρακτηριστικών μας. Το μικρότερο δυνατό μέρος του DNA που είναι υπεύθυνο για την δημιουργία του ενζύμου, ονομάζεται γονίδιο. Με απλά λόγια δηλαδή, το γονίδιο είναι το αρχικό αίτιο για την κατασκευή των ενζύμων. Σε κάθε άνθρωπο υπάρχουν διπλά αντίγραφα όλων των γονιδίων τα οποία τα έχουμε κληρονομήσει ένα από κάθε γονιό.

Αν σε κάποιο οργανισμό υπάρχει ένα μόνο προβληματικό γονίδιο τότε συνήθως η λειτουργία του οργανισμού είναι φυσιολογική, αφού η λειτουργία του προβληματικού γονιδίου αντισταθμίζεται από την λειτουργία του μη προβληματικού αντίγραφου γονιδίου. Σε τέτοιες περιπτώσεις λέμε ότι ο άνθρωπος είναι φορέας. Σε γενικές γραμμές οι περισσότεροι άνθρωποι είμαστε φορείς κάποιου παθολογικού γονιδίου, απλά δεν το γνωρίζουμε. Σε περίπτωση που κάποιος έχει κληρονομήσει και τα δυο αντίγραφα του ίδιου γονιδίου παθολογικά, σε αυτή την περίπτωση προκύπτει κάποιο νόσημα. Το ποσοστό της πιθανότητας να νοσήσει κάποιος με τον παραπάνω τρόπο είναι για κάθε εγκυμοσύνη 25%. Η πιθανότητα του 25% είναι ανεξάρτητη και πάντα ίδια για κάθε εγκυμοσύνη της γυναίκας, όσες εγκυμοσύνες και να έχει.

Τα περισσότερα κληρονομικά νοσήματα, κληρονομούνται με τον ίδιο τρόπο που περιγράψαμε πιο πάνω. Λίγα είναι τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα στα οποία ένα μόνο παθολογικό γονίδιο μπορεί να είναι υπεύθυνο για την εκδήλωση

νόσου του ατόμου που είναι φορέας του. Στην περίπτωση αυτή, η γυναίκα κληροδοτεί το ελαττωματικό γονίδιο, χωρίς η ίδια να έχει εκδηλώσει νόσο, στα παιδιά, με ποσοστό πιθανότητας 50%. Αν το παιδί που θα το κληρονομήσει είναι αγόρι, τότε θα εκδηλωθεί η νόσος. Αν είναι κορίτσι μπορεί να είναι μια ζωή φορέας χωρίς να εκδηλώσει ποτέ νόσο. Τέλος υπάρχουν και περιπτώσεις, πολύ σπάνιες στα ιατρικά χρονικά, στις οποίες κάποιο νόσημα να μην έχει κληροδοτηθεί από τους γονείς στο παιδί, αλλά να εμφανιστεί για πρώτη φορά μέσω κάποιας μετάλλαξης.

### 1.3 Συχνότητα

Λεπτομερή στατιστικά στοιχεία για διάφορα νοσήματα, συναντούμε μόνο για τα νοσήματα τα οποία επιβλέπονται σε μεγάλο ποσοστό, από τη βρεφική ηλικία και τα οποία είναι εις γνώση των μητέρων, αφού αναγράφονται στο βιβλιάριο υγείας των παιδιών. Κατά τις πρώτες μέρες της γέννησης ενός βρέφους, παίρνεται αίμα σε ειδική καρτέλα και αποστέλλεται στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού στην Αθήνα. Στο ινστιτούτο υγείας, με σύγχρονες διαγνωστικές πρακτικές, με μια και μόνο σταγόνα αίματος, μπορούν να εντοπισθούν πλήθος κληρονομικών νοσημάτων. Όμως για να ενταχθεί μια ασθένεια στις κληρονομικά μεταδιδόμενες, που η ανίχνευση τους συμβαίνει σε βρεφική ηλικία, θα πρέπει να ικανοποιούνται κάποια προϋποθέσεις.

Μια από τις συχνότερες κληρονομικά μεταβολικές ασθένειες, στην Ελλάδα τουλάχιστον, είναι η φαινυλκετονουρία με συχνότητα περίπου 1:10.000 ζωντανές γεννήσεις. Τα περισσότερα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα έχουν συχνότητα εμφάνισης, σύμφωνα με τα καταγραφέντα περιστατικά, εύρους από 1:500 έως και 1:1.000.000. Παρότι τα ποσοστά διαφαίνονται μικρά, αυτό που έχει σημασία είναι, ότι συνολικά είναι πολλά. Στη διεθνή βιβλιογραφία, που γίνεται αναφορά σε στατιστικά στοιχεία εισαγωγής βρεφών στα νοσοκομεία, τα κληρονομικώς μεταβολικά νοσήματα, είναι από τις κυριότερες αιτίες εισαγωγής παιδιών στα νοσοκομεία.

Σε κάποιες μικρές κλειστές κοινωνίες, ορισμένων χώρων, όπου ο γάμος μεταξύ συγγενών επιτρέπεται, τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, έχουν μεγάλα ποσοστά εμφάνισης, αφού είναι πιθανότερο δύο άτομα του ίδιου συγγενικού δέντρου,

να έχουν ίδια γονίδια, από ότι δυο άτομα με καμία απολύτως συγγένεια. Είναι ευρέως διαδεδομένο ότι σε αρκετές χώρες, μαζί τους κι η Ελλάδα, δεν γίνεται σωστή και έγκυρη διάγνωση των κληρονομικών μεταβολικών νοσημάτων και πως η οργάνωση που έχει μια χώρα σε κάποια από αυτά τα νοσήματα, είναι άμεσα συσχετιζόμενη με την ιεράρχηση που υπάρχει γι' αυτά τα νοσήματα. Δηλαδή, στη ιεράρχηση σημαίνοντα ρόλο κατέχει η οργάνωση των υπηρεσιών υγείας στη διάγνωση των κληρονομικών μεταβολικών νοσημάτων.

Είναι βέβαιο πως για την έλλειψη οργάνωσης, ειδικότερα στην Ελλάδα, κυριότερη αιτία είναι η σχεδόν ανύπαρκτη τεχνολογική υποδομή που υπάρχει στα νοσοκομεία της χώρας αλλά και το γεγονός πως τόσο οι γονείς, όσο και οι γιατροί είναι εντελώς ανυποψίαστοι σε τέτοια θέματα. Η διαδικασία της διάγνωση ξεκινά με τις κλινικές και εργαστηριακές εξετάσεις, όμως το έναυσμα δίνεται από τις ιατρικές υποψίες. Με το πέρας των χρόνων οι γιατροί ενημερώνονται περισσότερο, για τις κληρονομικές μεταβολικές ασθένειες με συνέπεια να υπάρχει μια ευαισθητοποίηση, με αποτέλεσμα την αύξηση των ατόμων που τους συνίσταται να προβούν σε κλινικό έλεγχο για μεταβολικά νοσήματα. Το γεγονός αυτό από μόνο του συνιστά μια σημαντικά θετική εξέλιξη και δημιουργεί βάσιμες ελπίδες ότι στο μέλλον όσοι είναι ασθενείς κάποιου μεταβολικού νοσήματος θα διαγιγνώσκονται πιο εύκολα.

#### **1.4 Σημαντικότητα διάγνωσης**

Η όσο το δυνατόν γρηγορότερη διάγνωση έχει δυο πολύ σημαντικά πλεονεκτήματα. Αφ' ενός παρέχει την δυνατότητα της έγκαιρης θεραπείας, η οποία σε πολλές περιπτώσεις, προστατεύει τα παιδιά από μια μόνιμη αναπηρία, όπως διανοητική υστέρηση, αφ' ετέρου για πολλά από τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, πλέον υπάρχουν θεραπείες είτε με φάρμακα είτε με συγκεκριμένες δίαιτες. Για παράδειγμα, μεταβολικά νοσήματα που αφορούν τον μεταβολισμό των πρωτεϊνών, είναι αντιμετωπίσιμα με τον περιορισμό των λευκωμάτων και την πρόσθεση κάποιων διατροφικών συμπληρωμάτων.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η φαινυλκετονουρία, για την οποία ο προγεννητικός έλεγχος, θεωρητικά τουλάχιστον, με χρήση γενετικού χάρτη και ανάλυση DNA αλλά και μετά την γέννηση του παιδιού κατά τις πρώτες ημέρες μέσω

του βιοχημικού screening τεστ, που εφαρμόζεται μαζικά, σε χώρες αναπτυγμένες, έχει βοηθήσει πάρα πολλά παιδιά να γλυτώσουν από το μαρτύριο της νοητικής υστέρησης, αφού η γρήγορη διάγνωση είχε ως αποτέλεσμα να εφαρμοστεί συγκεκριμένη διατροφή. Επίσης σε ορισμένα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα ακολουθείται φαρμακευτική αγωγή με ικανοποιητικά αποτελέσματα. Τέλος, ακόμη και στην έσχατη περίπτωση της μη ύπαρξης θεραπείας, η σωστή και έγκαιρη διάγνωση επικροτείται ώστε να είναι σε θέση οι γονείς του παιδιού, κατά πρώτον να γνωρίζουν την ασθένεια του παιδιού και κατά δεύτερο σε επόμενη εγκυμοσύνη να προβούν σε όλες τις απαραίτητες προγεννητικές εξετάσεις.

Ένα ακόμη σημαντικό όφελος από την έγκαιρη διάγνωση ενός κληρονομικού μεταβολικού νοσήματος είναι πως, γνωρίζοντας το νόσημα, αποκτούν καταγεγραμμένο ιστορικό τα μέλη της οικογένειας, με συνέπεια σε επικείμενες κύσεις κάποιων εξ αυτών, με υψηλότερο τον κίνδυνο κληροδότησης να προβούν σε όλους τους απαραίτητους προγεννητικούς και νεογνικούς ελέγχους. Αποτελεί όμως μειονέκτημα το γεγονός πως και στην περίπτωση που υπάρχουν βάσιμες υποψίες για κληρονομικό μεταβολικό νόσημα, όπως θάνατος πολλών παιδιών χωρίς να τους έχει διαγνωστεί συγκεκριμένη ασθένεια, δεν μπορούν να γίνουν εξετάσεις προγεννητικού έλεγχου με μεγάλη αξιοπιστία.

Οι συνεχόμενες εισαγωγές στις νοσοκομειακές μονάδες με σωρεία κλινικών και εργαστηριακών εξετάσεων στην διάρκεια αναζήτησης διάγνωσης, δημιουργούν οικονομική επιβάρυνση για τις νοσοκομειακές μονάδες. Επίσης, κάποιοι ασθενείς συχνά αναζητούν νοσοκομεία σε άλλες προηγμένες ιατρικά χώρες με συνέπεια να χάνεται μεγάλος όγκος συναλλάγματος προς το εξωτερικό. Στα ισχυρά κράτη πρόνοιας έχει κατανοήσει πλήρως το οικονομικό κόστος των ασθενών με κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα. Έτσι λοιπόν έχει θεσπιστεί μέσω νόμων το κράτους η αναγκαιότητα των προκαταρκτικών νεογνικών ελέγχων, για πλήθος μεταβολικών νοσημάτων. Είναι επιβεβλημένο λοιπόν, πέρα της ανθρωπιστικής διάστασης του προβλήματος να δούμε και το οικονομικό σκέλος, ώστε να έχουμε καλύτερη οργάνωση για την αντιμετώπιση των ασθενειών αυτών.

## 1.5 Ενδείξεις

Η βασικότερη αιτία για την οποία τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα είναι δύσκολο να διαγνωσθούν είναι ότι, αρκετά συχνά κάνουν την εμφάνισή τους χωρίς κάποιες πρότερες ενδείξεις ή συγκεκριμένα συμπτώματα. Κατά βάση μπορούν να χωριστούν σε τέσσερις κλινικές κατηγορίες:

- Ένα κληρονομικό μεταβολικό νόσημα μπορεί να κάνει την εμφάνιση του, αμέσως μετά την γέννηση, με δυσφαγία, εμέτους, σπασμούς, καρδιακά, ηπατικά αλλά και νεφρικά προβλήματα. Υποψίες για κληρονομικό μεταβολικό νόσημα γίνονται έντονες όταν, τα συμπτώματα παραμένουν και έχουν χαρακτηριστεί ως εντελώς απίθανο να υπάρχουν άλλα αίτια.
- Υπόνοια για κληρονομικό μεταβολικό νόσημα είναι επίσης διάφορα συμπτώματα χωρίς καμία εμφανή αιτία. Ένα άτομο μπορεί να γεννηθεί υγιή και μετά από κάποιο χρονικό διάστημα (μήνες ή και χρόνια), να αρχίζει να εμφανίζει συμπτώματα όπως, εμετικά επεισόδια, διάρροιες, σπασμοί, υπνηλία αλλά ακόμη και να βρεθεί σε κωματώδη κατάσταση κατά τη διάρκεια μιας κατά τα άλλα απλής λοίμωξης ή τρώγοντας ένα συγκεκριμένο φαγητό. Σε αυτές τις περιπτώσεις, συνήθως, ο παθών κάνει εισαγωγή στο νοσοκομείο. Συνήθως ο ασθενής εισάγεται στο νοσοκομείο, αναρρώνει από το επεισόδιο, παρεμβάλλεται ένα χρονικό διάστημα μεσολαβεί χωρίς κανένα επεισόδιο και κάποια στιγμή εμφανίζει τα ίδια με τότε συμπτώματα. Η αφορμή για αυτά τα συμβάντα μπορεί να είναι μια λοίμωξη με συνοδεία πυρετού, μια χειρουργική επέμβαση ή η λήψη κάποιας συγκεκριμένης τροφής π.χ. ψάρι, γάλα.
- Κληρονομικό μεταβολικό νόσημα μπορεί να διαγνωσθεί όταν το άτομο κάνει επίσκεψη σε γιατρό για πρόβλημα σε κάποιο ζωτικό όργανο, όπως σπλήνα, καρδιά, δερματίτιδα κ.α. και οι εξετάσεις στις οποίες υποβάλλεται να αναδείξουν μεταβολικό νόσημα.
- Τέλος, υπάρχει περίπτωση, ένα παιδί στην αρχή να έχει φυσιολογική ανάπτυξη και έπειτα να αρχίσει να έχει απώλειες σε βασικές λειτουργίες, όπως στην ομιλία, στην ισορροπία, στο περπάτημα ενώ ορισμένες φορές υπάρχουν μεταβολές στα χαρακτηριστικά του. Οι ασθενείς αυτοί εμφανίζουν βαθμιαία επιβάρυνση των συμπτωμάτων.

Τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα κάποιοι τα ονομάζουν και «ορφανά νοσήματα» αφού αφορούν πολλές ειδικότητες, όπως νευρολογία, γαστρεντερολογία, νεφρολογία, ουρολογία, καρδιολογία, οφθαλμολογία, δερματολογία, ορθοπαιδική και δεν διερευνώνται μόνο από μία ειδικότητα.

Σε αυτό το σημείο είναι απαραίτητο να δοθεί έμφαση στο ότι τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα έχουν διακριτικό γνώρισμα το τεράστιο εύρος των κλινικών συμπτωμάτων. Αξιοσημείωτο είναι, ότι το ίδιο νόσημα από τους ίδιους κληροδότες, μπορεί να εμφανιστεί με διαφορετικά συμπτώματα και σε διαφορετική ηλικία. Έχουν καταγραφεί περιπτώσεις σε αδέλφια όπου το ένα είχε τα συμπτώματα των σπασμών καθώς και βαριά νευρολογική συνδρομή σε βρεφική ηλικία ενώ το άλλο εμφάνισε τα πρώτα του συμπτώματα στην παιδική ηλικία με προοδευτική μη ρέουσα αφασία.

## **1.6 Ελληνική και διεθνής οργάνωση**

Στην επίσημη σελίδα των ασθενών από κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, μαθαίνουμε ότι, ο βαθμός οργάνωσης για τη διάγνωση και αντιμετώπιση των κληρονομικά μεταβολικών νοσημάτων στην Ελλάδα δεν είναι στο επίπεδο των ανεπτυγμένων Ευρωπαϊκών χωρών. Στην Ελλάδα υπάρχει μικρός αριθμός επιστημόνων που ασχολείται με τη διάγνωση των κληρονομικά μεταβολικών νοσημάτων σε μεγαλύτερο ή μικρότερο βαθμό. Τα νοσήματα αυτά όμως, είναι νοσήματα ομάδας επιστημόνων που ασχολείται ειδικά με τα κληρονομικά μεταβολικών νοσημάτων και ιδιαίτερα με την αντιμετώπισή τους που μπορεί να είναι επείγουσα, δηλαδή να κινδυνεύει άμεσα η ζωή του παιδιού. Αυτή η έλλειψη εξειδικευμένης ομάδας που απαρτίζεται από κλινικούς, εργαστηριακούς, γενετιστές, διαιτολόγους, ψυχολόγους είναι ένα πολύ μεγάλο πρόβλημα γιατί δεν αρκεί η διάγνωση μόνο.

Χρειάζεται η κατάλληλη αντιμετώπιση του μεταβολικού νοσήματος για την καλύτερη ποιότητα ζωής του παιδιού, αλλά και της οικογενείας του. Το Μεταβολικό Εργαστήριο της Πανεπιστημιακής Α΄ Παιδιατρικής Κλινικής στο ΓΝΘ «Ιπποκράτειο» και το Εργαστήριο Ενζυμολογίας και Κυτταρικής Λειτουργίας στο Ινστιτούτο Υγείας του Παιδιού είναι τα μόνα δημόσια εργαστήρια που προσφέρουν

υπηρεσίες για τη διάγνωση ορισμένων ΚΜΝ. Το 2009 ιδρύθηκε στην Αθήνα επιστημονική εταιρεία για τα ΚΜΝ, η Ελληνική Εταιρεία για τη Μελέτη των Ενδογενών Μεταβολικών Νοσημάτων (ΕΕΜΕΜΝ) (<http://www.krikoszois.gr/imds>).

Είναι επιτακτική η ανάγκη του συντονισμού όλων όσων εμπράκτως ασχολούνται με τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα και αλλά και ύπαρξη ενός συντονισμένου σχεδίου για την οργάνωση όλων των αρμόδιων με γνώμονα τις ανάγκες κάθε περιοχής, σύμφωνα και με τον πληθυσμό που ζει εκεί. Η οργάνωση αυτή επιχειρήθηκε σε προηγμένα κράτη με πολύ επιτυχημένα αποτελέσματα. Βέβαια για την χώρα μας, αυτό φαντάζει απατηλό όνειρο, παρ' όλα αυτά όμως θα μπορούσε η πολιτεία να πάρει κάποια στοιχειώδη μέτρα όπως είναι η επιχορήγηση και ενίσχυση των κλινικών εργαστηρίων, η πρόσληψη και εκπαίδευση κατάλληλου προσωπικού και η ενημέρωση με όλες τις τελευταίες εξελίξεις σε διεθνές επίπεδο, στους γιατρούς της χώρας μας.

Ειδικότερα η επίβλεψη και διοργάνωση ιατρικών σεμιναρίων με γνωστικό αντικείμενο τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, θα έχει και παράπλευρα πολλαπλά οφέλη. Γιατροί πολλών ειδικοτήτων, που θα λάβουν μέρος στα σεμινάρια, θα ευαισθητοποιηθούν σε αυτά τα άγνωστα για πολλούς νοσήματα, θα ξέρουν που να απευθυνθούν όταν έχουν υπόνοιες για κάποιο νόσημα και θα είναι σε θέση και οι ίδιοι να κάνουν περισσότερες διαγνώσεις με μεγαλύτερη επιτυχία. Τέλος, και κατά πολλούς σημαντικότερο, θα βγει προς τα έξω στην κοινωνία ότι οι διαγνώσεις για τα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα είναι πλέον εφικτή. Οι πληροφορίες που λαμβάνουμε για αυτά τα νοσήματα, εμπλουτίζονται διαρκώς και συνεχώς η ιατρική κοινότητα εφευρίσκει νέες μεθόδους για την αντιμετώπιση τους και κάποιες φορές για την ίαση αυτών των νοσημάτων.

## 1.7 Αντιμετώπιση

Είναι δεδομένο πως στην αντιμετώπιση των κληρονομικών μεταβολικών νοσημάτων, τα τελευταία χρόνια έχει γίνει μεγάλη πρόοδος. Γεννάται όμως το ερώτημα. Θα υπάρξει κάποια στιγμή που τα περισσότερα νοσήματα αυτού του είδους θα είναι ιάσιμα; Αν γίνονταν αυτή η ερώτηση λίγα χρόνια πριν η απάντηση θα ήταν αρνητική. Σήμερα όμως με την ταχύτερη εξέλιξη της προόδου, δίνεται η δυνατότητα σε ορισμένα νοσήματα να αντιμετωπισθούν με γονιδιακή θεραπεία. Το σκεπτικό είναι συνάμα απλό και εντυπωσιακό. Οι γενετιστές είναι σε θέση να αντικαταστήσουν το ελαττωματικό γονίδιο, με ένα φυσιολογικό επιτυγχάνοντας αναστολή της δράσης του ελαττωματικού. Αν και υπάρχουν πολλά προβλήματα ακόμη που πρέπει να λυθούν, οι πρώτες ενδείξεις είναι αρκούτσος ενθαρρυντικές.

Ορισμένα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα αντιμετωπίζονται με χρόνια δίαιτα, αλλαγή του τρόπου ζωής και ταυτόχρονα φαρμακευτική περίθαλψη. Για κάποια άλλα, λίγα νοσήματα, δύναται να υποκατασταθεί το ένζυμο που υπολειπεται ή είναι ανενεργό με βλαστοκύτταρα ή και με μεταμόσχευση (ήπατος, μυελού των οστών), αν και είναι έντονη η επικινδυνότητα του όλου εγχειρήματος. Τέλος σε αυτή την περίπτωση υπάρχει και η δυνατότητα να χορηγηθεί παρασκευασμένο ένζυμο.

Η έγκαιρη και σωστή προσέγγιση αυτών των νοσημάτων δίνει την δυνατότητα σε πολλούς πάσχοντες να έχουν μια καθ' όλα φυσιολογική ζωή καθιστώντας έτσι ενεργά μέλη του κοινωνικού ιστού. Λυπηρό γεγονός αποτελεί ότι για μεγάλο αριθμό κληρονομικών μεταβολικών νοσημάτων η επιστήμη δεν έχει καταφέρει να βρει τρόπο να τα αντιμετωπίσει. Όμως και σε αυτές τις περιπτώσεις οι προσπάθειες είναι προς την κατεύθυνση της ανακούφισης των συμπτωμάτων έτσι ώστε να έχουν μια ποιότητα ζωής. Συντονισμένες προσπάθειες γίνονται μέσω, φυσιοθεραπείας, λογοθεραπείας, αντιεπιληπτικών φαρμάκων αλλά και τη ηθική στήριξη της οικογενείας που φροντίζει για το παιδί.

Στις μέρες μας, διοργανώνονται ημερίδες με θέμα τα σπάνια νοσήματα π.χ. «Σπάνιες Παθήσεις & Ορφανά Φάρμακα στην Καθημερινή Κλινική Πράξη» (διοργάνωση ΕΕΣΠΟΦ) στις οποίες οι συμμετέχοντες, εκτός των άμεσα



ενδιαφερομένων γιατρών, είναι και ασθενείς με κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα αλλά και το οικογενειακό τους περιβάλλον. Το διαδίκτυο έχει κι εδώ ενεργό ρόλο, αφού υπάρχουν διάφορες ιστοσελίδες με χρήσιμες πληροφορίες για συγκεκριμένα κληρονομικά μεταβολικά νοσήματα, αλλά και φιλοξενώντας διάφορα φόρουμ στα οποία οι πάσχοντες και οι γονείς τους ανταλλάσσουν εμπειρίες.

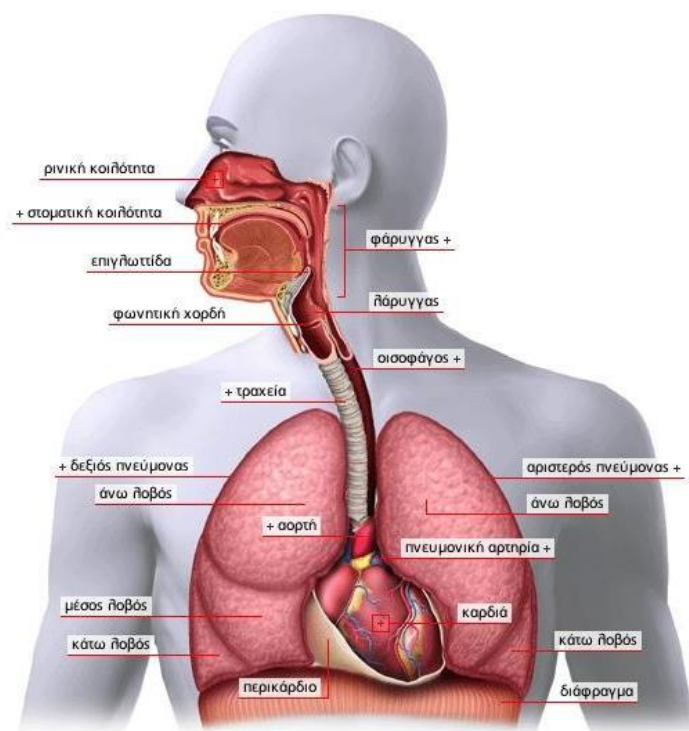
Στην Ελλάδα, το σωματείο με την πιο ενεργό δράση, είναι ο ΚΡΙΚΟΣ ΖΩΗΣ. Σύμφωνα με το καταστατικό του, ένα σωματείο με κοινωφελή και φιλανθρωπικό χαρακτήρα, με έδρα την Θεσσαλονίκη. Από τους συλλόγους ασθενών γίνονται συνεχείς προσπάθειες ενημέρωσης με εκπαιδευτικές ημερίδες για την αντιμετώπιση των πρακτικών προβλημάτων που αντιμετωπίζουν οι ασθενείς στην καθημερινότητα, ανάλογο με το νόσημα π.χ. στην ιστοσελίδα της παγκόσμιας οργάνωσης για τη νόσο Pompe (International Pompe Association) είναι αναρτημένη χρήσιμη εγκύκλιος για τους ασθενείς με ν. Pompe μεταφρασμένο σε διάφορες γλώσσες (και στα Ελληνικά από ομάδα του ΚΡΙΚΟΥ ΖΩΗΣ). Επίσης με πρωτοβουλία του ΚΡΙΚΟΥ ΖΩΗΣ έχουν μεταφραστεί στα Ελληνικά εγχειρίδια για ειδικές δίαιτες ασθενών με διαταραχές των πρωτεϊνών ([www.krikoszois.gr/imds](http://www.krikoszois.gr/imds)).

## Κεφάλαιο 2 : Ανατομία

### 2.1 Αναπνευστικό σύστημα

Το αναπνευστικό σύστημα είναι το σύστημα εκείνων των οργάνων που χρησιμεύουν στην πρόσληψη του ατμοσφαιρικού αέρα από το περιβάλλον, την εισαγωγή του στους πνεύμονες, την παραλαβή του οξυγόνου από αυτόν και την απόδοση του διοξειδίου του άνθρακα. Όλη αυτή η διαδικασία που τροφοδοτεί τον οργανισμό με το απαραίτητο για τη ζωή οξυγόνο είναι η αναπνοή. Το αναπνευστικό σύστημα αποτελείται από:

- το ανώτερο, που περιλαμβάνει τη μύτη το φάρυγγα και το λάρυγγα
- το κατώτερο, που περιλαμβάνει την τραχεία, τους βρόγχους και τους πνεύμονες (εικόνα 1.1).



Εικόνα 1.1: Το αναπνευστικό σύστημα. (Πηγή: Βιολογία Α γυμνασίου, Εκδόσεις Πατάκη, 2010)

### 2.1.1 Μύτη

Η μύτη είναι ένα όργανο με μεγάλη πολυπλοκότητα όσον αφορά την κατασκευή του και τη λειτουργία του. Είναι μέρος ενός συνόλου από οστό, νεύρα, χόνδρο δέρμα και αιμοφόρα αγγεία. Είναι το όργανο της οσμής. Έχει τον σπουδαιότερο ρόλο στην αναπνοή και έναν επίσης σπουδαίο ρόλο όσον αφορά στην αισθητική του προσώπου. Κατέχει βασική θέση στο πρόσωπο και αντίστοιχη είναι η σημασία της όσον αφορά στη συμμετρία και την ισορροπία αυτού. Παρόλο που μπορεί να θεωρούμε πιο σπουδαίο το αισθητικό μέρος, θα πρέπει να ξέρουμε ότι, η μη σωστή λειτουργία της μύτης μπορεί να φέρει προβλήματα, που εκτός από αυτά της αναπνοής, είναι και άλλα προβλήματα όπως μειωμένη όσφρηση, πονοκέφαλοι, λοιμώξεις στην περιοχή και διάφορα άλλα (Σκανδαλάκης, Π., 2007).

Όσον αφορά την ανατομία η μύτη σας διαχωρίζεται σε δύο μέρη. Το εξωτερικό μέρος και το εσωτερικό. Το εξωτερικό είναι η κατασκευή εκείνη που προεξέχει από το πρόσωπό σας. Το εσωτερικό είναι τα στοιχεία εκείνα που καλύπτονται από το εξωτερικό μέρος και εισχωρούν στην κοιλότητα του προσώπου.

Ένας άλλος ρόλος της κοιλότητας της μύτης είναι όσον αφορά στο αναπνευστικό σύστημα. Έχει το χαρακτηριστικό να λαμβάνει τον αέρα από το εξωτερικό περιβάλλον, να λειτουργεί σαν φίλτρο που τον κρατάει καθαρό από οποιοδήποτε σωματίδια και να ρυθμίζει τη θερμοκρασία του, πριν αυτός εισχωρήσει στους πνεύμονες. Οι τρίχες που υπάρχουν στα ρουθούνια μας έχουν τη χρησιμότητα να ανακόπτουν τη σκόνη και τα μικροσκοπικά σωματίδια. Άλλα τέτοια σωματίδια φιλτράρονται σε ακόμα πιο εσωτερικό σημείο στη μύτη. Επίσης η ρινική κοιλότητα έχει πολλές πτυχώσεις, που χρησιμεύουν ώστε να γυρίζει ο αέρας γύρω από αυτές και κατά αυτό τον τρόπο να έχει το χρόνο να θερμανθεί και να υγρανθεί, όσο χρειάζεται, πριν φτάσει στους πνεύμονες. Αυτές οι πτυχώσεις ονομάζονται ρινικές κόγχες (Σκανδαλάκης, Π., 2007).

Η ρινική σας κοιλότητα ενώνεται με το εσωτερικό μέρος του αυτιού. Αυτό γίνεται μέσω μίας μικρής λεπτής σωλήνας που ονομάζεται ευσταχιανή σάλπιγγα. Αυτή αποτελεί την επικοινωνία μεταξύ αυτιού και ρινικής κοιλότητας στο πάνω μέρος του φάρυγγα. Η ύπαρξή της είναι ο λόγος για τον οποίο όταν έχουμε κάποια

μόλυνση στον φάρυγγα αισθανόμαστε να επηρεάζεται και η ακοή μας (βουλωμένα αυτιά) ή μερικές φορές καταλήγουμε σε ωτίτιδα. Οι ευσταχιανές σάλπιγγες ρυθμίζουν την πίεση του αέρα μέσα στο έσω αυτί σε σχέση με το εξωτερικό περιβάλλον.

### 2.1.2 Φάρυγγας

Ο φάρυγγας είναι ένα όργανο κοινό για την αναπνευστική και την πεπτική οδό. Από πάνω προς τα κάτω διακρίνουμε:

- το ρινοφάρυγγα ή επιφάρυγγα,
- το στοματοφάρυγγα ή μεσοφάρυγγα
- τη λαρυγγική μοίρα του φάρυγγα ή υποφάρυγγα.

Ο ρινοφάρυγγας βρίσκεται ακριβώς πίσω από τις ρινικές χοάνες, τα οπίσθια δηλαδή στόμια των ρινικών κοιλοτήτων. Κατά τη διαδικασία της κατάποσης, η μαλθακή υπερώα ανυψώνεται και αποφράσσει τον ρινοφάρυγγα, εμποδίζοντας έτσι την ανάρροια του περιεχομένου της τροφής από τη μύτη. Στην οροφή του ρινοφάρυγγα υπάρχει λεμφικός ιστός, που χαρακτηρίζεται ως φαρυγγική αμυγδαλή. Η υπερτροφία αυτού του λεμφικού ιστού κατά την παιδική ηλικία δημιουργεί τις αδενοειδείς εκβλαστήσεις (κρεατάκια). Στα πλάγια τοιχώματα του ρινοφάρυγγα εντοπίζονται τα στόμια των ευσταχιανών σαλπίγγων. Οι ευσταχιανές σάλπιγγες είναι μικροί σωληνίσκοι, που φέρουν σε επικοινωνία την κοιλότητα του ρινοφάρυγγα με την κοιλότητα του μέσου ωτός. Ο ρόλος τους είναι η εξισορρόπηση της ατμοσφαιρικής πίεσης και ο αερισμός του μέσου ωτός.

Ο στοματοφάρυγγας βρίσκεται πίσω από τη στοματική κοιλότητα. Το άνω όριο του είναι η μαλθακή υπερώα. Στα πλάγια διακρίνουμε τη γλωσσοϋπερώια καμάρα προς τα εμπρός και τη φαρυγγοϋπερώια καμάρα προς τα πίσω (παρίσθμιες καμάρες). Ανάμεσα τους σχηματίζεται ο αμυγδαλικός κόλπος, ο οποίος καταλαμβάνεται από μια μάζα λεμφικού ιστού, την παρίσθμια αμυγδαλή. Η αμυγδαλή καλύπτεται από κάψα και εμφανίζει πάνω στην επιφάνειά της μικρά στόμια που οδηγούν στις αμυγδαλικές κρύπτες. Στο βάθος και σε μικρή απόσταση από την παρίσθμια αμυγδαλή, πορεύεται η έσω καρωτίδα αρτηρία. Στη βάση της γλώσσας διακρίνεται επίσης μια άθροιση λεμφικού ιστού, που χαρακτηρίζεται ως γλωσσική

αμυγδαλή. Η εκτεταμένη παρουσία λεμφικού ιστού στην είσοδο της πεπτικής και αναπνευστικής οδού, αποσκοπεί στην ενίσχυση της άμυνας του οργανισμού, έναντι των παθογόνων μικροοργανισμών του περιβάλλοντος. Η φαρυγγική, η γλωσσική και οι παρίσθμιες αμυγδαλές δημιουργούν ένα δακτύλιο που χαρακτηρίζεται ως δακτύλιος του Waldeyer (Σκανδαλάκης, Π., 2007).

Ο υποφάρυγγας εμφανίζει στο πρόσθιο τοίχωμά του την είσοδο του λάρυγγα που καλύπτεται από την επιγλωττίδα. Ρόλος της επιγλωττίδας είναι να αποφράσσει την είσοδο του λάρυγγα κατά τη διαδικασία της κατάποσης, ώστε να αποφεύγεται η εισρόφιση της τροφής. Δεξιά και αριστερά της εισόδου του λάρυγγα διακρίνονται δύο μικρά κολπώματα, οι απιοειδείς βόθροι. Προς τα κάτω και πίσω ο φάρυγγας μεταπίπτει στον οισοφάγο (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

Στο τοίχωμα του φάρυγγα διακρίνονται μύες που συμμετέχουν στη λειτουργία της κατάποσης. Οι κυριότεροι είναι οι τρεις σφιγκτήρες του φάρυγγα (ο άνω, ο μέσος και ο κάτω σφιγκτήρας). Η λειτουργία της κατάποσης προϋποθέτει την αρμονική συνεργασία αυτών των μυών με τους μύες της γλώσσας, της μαλθακής υπερώας και του λάρυγγα (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

### **2.1.3 Λάρυγγας**

Ο λάρυγγας έχει δύο βασικές λειτουργίες, την αναπνευστική και την αμυντική. Με την ιδιότητά του ως αναπνευστικού οργάνου συμμετέχει στον σχηματισμό του αεραγωγού, καλύπτοντας το διάστημα μεταξύ φάρυγγα και τραχείας. Ειδικώς κατά την εκπνοή, με τη συμμετοχή της βουλήσεως, είναι δυνατόν να τροποποίηση τη ροή του αέρος, ώστε να παραχθεί ήχος. Έτσι μετατρέπει την εκπνοή σε φωνή. Υπ' αυτήν την έννοια, η τόσο σπουδαία λειτουργία της φωνήσεως, με την οποία εκφράζονται τα προϊόντα της νοήσεως και του θυμικού, δεν είναι παρά μία παραλλαγή της εκπνοής, είναι άρα παράρτημα της αναπνοής.

Με την αμυντική του ιδιότητα, ο λάρυγγας προστατεύει τα όργανα του κατωτέρου αναπνευστικού συστήματος από την είσοδο σ' αυτά υλικών, τα οποία προορίζονται για το πεπτικό σύστημα (σίελος, τροφές). Η αμυντική λειτουργία είναι

καθαρώς αντανακλαστική, και εκδηλώνεται με τη δράση τριών σφικτήρων, διατεταγμένων σε τρία αλληλοδιάδοχα επίπεδα. Από κάτω προς τα άνω, αυτά είναι:

- Οι γνήσιες φωνητικές χορδές
- Οι νόθες φωνητικές χορδές
- Οι αρυταινοεπιγλωττιδικές πτυχές

Η φυσιολογική λειτουργία των τριών σφικτήρων είναι ταυτόχρονη και μαζική. Με τον τρόπο αυτόν, η πιθανότητα να υπάρξει εισρόφιση ελαχιστοποιείται. Δεν μπορεί φυσιολογικά να συνυπάρχει με την αναπνευστική λειτουργία, διότι αυτή απαιτεί βατό αεραγωγό .

#### **2.1.4 Τραχεία**

Η τραχεία είναι ο σωλήνας που παρεμβάλλεται ανάμεσα στο λάρυγγα και τους κυρίους βρόγχους. Αρχίζει από το κάτω χείλος του κρικοειδούς χόνδρου του λάρυγγα, αντίστοιχα προς τον έκτο ή έβδομο αυχενικό σπόνδυλο ή 5 εκατοστά πιο πάνω από τη σφαγιτιδική εντομή του στέρνου. Φέρεται με ελαφρά απόκλιση προς τα δεξιά από πάνω και προς τα κάτω και πίσω ως το διχασμό της σε δύο κύριους βρόγχους. Οι παράγοντες που διαμορφώνουν τη λοξή πορεία της πορείας είναι το μέγεθος του θυρεοειδούς αδένα, η ύπαρξη θύμου, το πάχος του λιπώδους ιστού και τέλος το σχήμα του θώρακα (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

Η λειτουργία της τραχείας είναι η μεταφορά του αέρα από το ανώτερο αναπνευστικό σύστημα προς τους βρόγχους και τους πνεύμονες. Το τοίχωμά της αποτελείται από ινομυώδη μεμβράνη μέσα στην οποία βρίσκονται οι χόνδροι. Το πάχος των τοιχωμάτων είναι περίπου 2-3 χιλιοστά. Το σχήμα της τραχείας μοιάζει να είναι ατρακτοειδές, αφού η διάμετρος του αυλού της αυξάνεται από πάνω προς τα κάτω μέχρι το μέσο της και στη συνέχεια ελαττώνεται. Το πρόσθιο και τα πλάγια τοιχώματά της είναι υπόκυρτα και έχουν όψη αρθρωτής στήλης, επειδή μέσα σε αυτά παρεμβάλλονται σε μικρά χόνδρινα τμήματα τα χόνδρινα τραχειακά ημικρίκια.

### 2.1.5 Βρόγχοι

Οι βρόγχοι είναι δύο, αρχίζουν από την τραχεία και στη συνέχεια πορεύονται λοξά από τα έσω προς τα κάτω και έξω και εισέρχονται από την πύλη μέσα στο σύστοιχο πνεύμονα. Ο δεξιός βρόγχος είναι πιο ευρύς και βραχύτες από τον αριστερό. Οι βρόγχοι αποτελούνται από τρεις χιτώνες, οι οποίοι από τα έξω προς τα έσω είναι ο ινοχόνδρινος, ο μυικός και ο βλεννογόνος (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

Οι πολλαπλές διακλαδώσεις των κύριων βρόγχων, τα βρογχιόλια με τις κυψελίδες (300 περίπου εκατομμύρια), επιτρέπουν την κυκλοφορία του αέρα στο εσωτερικό των πνευμόνων. Παράγουν ένα λίτρο υγρών εκκριμάτων καθημερινά, που σκοπό έχουν να τους υγραίνουν και να συμπαρασύρουν τις ακαθαρσίες, αδειάζοντας απευθείας στον πεπτικό σωλήνα. Γι' αυτό δεν αντιλαμβανόμαστε αυτή τη ροή παρά μόνο όταν είμαστε κρυωμένοι ή με αποφραγμένο αναπνευστικό. Σε αυτή την περίπτωση αποβάλλουμε το πλεόνασμα εκκριμάτων βήχοντας και φτύνοντας. Οι βρόγχοι καλύπτονται εσωτερικά από τις λεγόμενες βλεφαρίδες, κινούμενα τριχίδια που μετακινούν τα εκκρίματα και τις ακαθαρσίες. Είναι σαν ένας κυλιόμενος τάπητας για τα απορρίμματα του αέρα. Όλες οι ακαθαρσίες περνούν από εκεί, ιδιαίτερα ο καπνός (ταμπάκο) (Σκανδαλάκης, Π., 2007).

### 2.1.6 Πνεύμονες

Ο πνεύμονας είναι το όργανο του αναπνευστικού συστήματος στο οποίο ανταλλάσσεται το διοξείδιο του άνθρακα του αίματος με το οξυγόνο του εισπνεόμενου αέρα. Ύστερα το αίμα κυκλοφορεί μέσω του κυκλοφορικού συστήματος σε όλο το σώμα οξυγονώνοντας όλους τους ιστούς. Οι υδρόβιοι οργανισμοί διαθέτουν αντίστοιχα βράγχια, ενώ οι αμφίβιοι διαθέτουν, ανάλογα με τη φάση της ζωής τους, είτε βράγχια είτε πνεύμονες.

Συνήθως ο πνεύμονας συναντάται σε ζεύγη, ενώ στα σπονδυλωτά συνδέεται με την τραχεία μέσω των βρόγχων. Βρίσκονται αμφοτέρα της καρδιάς προφυλασσόμενα μέσα στο σκελετό του θώρακα. Διαιρείται σε βαθιές σχισμές που λέγονται λοβοί του πνεύμονα. Έχει σχήμα κωνικό. Η κορυφή του βρίσκεται προς τα

πάνω και η βάση προς τα κάτω. Παρουσιάζει την έξω επιφάνεια η οποία βρίσκεται σε επαφή με το πλευρικό τοίχωμα και η έσω έρχεται σε επαφή με την καρδιά. Στην έσω επιφάνεια βρίσκονται οι πύλες του πνεύμονα από τις οποίες περνούν ο αντίστοιχος βρόγχος, ο κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας, οι πνευμονικές φλέβες, βρογχικές αρτηρίες και φλέβες και λεμφαγγεία και νεύρα. Επίσης οι πνεύμονες περιβάλλονται εξωτερικά από ένα υμένα, τον υπεζωκότα. Αυτός βρίσκεται μεταξύ πνεύμονα και θώρακα και σχηματίζει την κοιλότητα του υπεζωκότα όπου υπάρχει μικρή ποσότητα υγρού που ονομάζεται πλευρικό υγρό (Σκανδαλάκης, Π., 2007).

Στον άνθρωπο η κορυφή του πνεύμονα βρίσκεται πάνω από την πρώτη πλευρά και η βάση του είναι κοίλη και επικάθεται πάνω σε ένα θολωτό μυ, το διάφραγμα, το οποίο είναι ο κύριος μυς της αναπνοής. Ο πνεύμονας χωρίζεται σε πλευρική, μεσοθωρακική και διαφραγματική επιφάνεια και έχει τρία χείλη, το πρόσθιο, το οπίσθιο και το κάτω. Η πλευρική επιφάνεια είναι μεγάλη, λεία και κυρτή. Έρχεται σε επαφή με τις πλευρές και τα μεσοπλεύρια διαστήματα.

Σε μονιμοποιημένα παρασκευάσματα πνευμόνων, οι πλευρές σχηματίζουν εντυπώματα. Τα εντυπώματα σχηματίζουν τα μεγάλα αγγεία, ο οισοφάγος και η καρδιά. Το εντύπωμα της καρδιάς είναι ορατό και σε ζωντανό πνεύμονα. Η μεσοθωρακική ή μεσοπνευμόνια επιφάνεια έρχεται σε επαφή με το μεσοθωράκιο, το οποίο περιλαμβάνει την καρδιά και τα μεγάλα αγγεία. Σε αυτή την επιφάνεια βρίσκεται η πύλη του πνεύμονα. Η διαφραγματική επιφάνεια είναι αυτή η οποία έρχεται σε επαφή με το διάφραγμα. Αποτελεί τη βάση του πνεύμονα.

Οι πνεύμονες συνδέονται με τα υπόλοιπα μορφώματα του θώρακα μέσω της ρίζας. Έχει σφηνοειδές σχήμα. Τα διάφορα μορφώματα, δηλαδή ο αντίστοιχος βρόγχος, ο κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας, οι πνευμονικές φλέβες, βρογχικές αρτηρίες και φλέβες και λεμφαγγεία και νεύρα εισέρχονται στον πνεύμονα μέσω της πύλης. Η ρίζα περιβάλλεται από ένα σωληνοειδές τμήμα του υπεζωκότα, οποίος σε αυτό το σημείο αναδιπλώνεται. Κάτω από τη ρίζα προβάλλει μια λεπτή διπέταλη πτυχή του υπεζωκότα, ο πνευμονικός σύνδεσμος. Ο σύνδεσμος φαίνεται να σταθεροποιεί τη θέση του κάτω λοβού του πνεύμονα και να μπορεί να διευκολύνει την μετατόπιση των μορφωμάτων της ρίζας και την αναπνοή (Σκανδαλάκης, Π., 2007).



Ο δεξιός πνεύμονας χωρίζεται σε τρεις λοβούς (άνω, μέσο και κάτω) από την οριζόντια και τη λοξή σχισμή. Επίσης ο δεξιός πνεύμονας είναι μεγαλύτερος και βαρύτερος από τον αριστερό. Ο αριστερός από την άλλη χωρίζεται σε δύο λοβούς, άνω και κάτω, καθώς απουσιάζει η οριζόντια σχισμή. Ένα άλλο χαρακτηριστικό του αριστερού πνεύμονα είναι η καρδιακή εντομή στο πρόσθιο χείλος. Σχηματίζεται από την κορυφή της καρδιάς, η οποία βρίσκεται στα δεξιά. Συχνά, κάτω από την εντομή, βρίσκεται μια απόφυση της κάτω πρόσθιας μοίρας του άνω λοβού η οποία αποκαλείται γλωσσίδα (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

Οι λοβοί των πνευμόνων χωρίζονται σε μικρότερα βρογχοπνευμονικά τμήματα. Είναι οι μεγαλύτερες υποδιαίρεσεις του λοβού. Στον άνθρωπο υπάρχουν 18-20, 10 στον δεξιό και 8 με 10 στον αριστερό. Σε καθένα από τα τμήματα αυτά καταλήγει και ένας τμηματικός βρόγχος και ο συνοδός κλάδος της πνευμονικής αρτηρίας. Έχει ανώμαλο κωνικό σχήμα, με την κορυφή στον τμηματικό βρόγχο και τη βάση στην επιφάνεια του πνεύμονα. Αποτελεί τη μικρότερη λειτουργικά ανεξάρτητη περιοχή του πνεύμονα, της οποίας η λειτουργία δεν επηρεάζεται από τις υπόλοιπες, αλλά και η αφαίρεσή της δεν επηρεάζει τις άλλες περιοχές του πνεύμονα. Χωρίζονται από τα άλλα τμήματα με διαφράγματα συνδετικού ιστού.

Οι διακλαδώσεις των βρόγχων συνεχίζουν και στα πνευμόνια μέχρι που τελικά απολήγουν σε μικρές κυψελίδες. Αυτές οι κυψελίδες περιτριγυρίζονται από τριχοειδή αγγεία, τα οποία αποτελούν μέρος του μικρού κυκλοφοριακού κύκλου του κυκλοφοριακού συστήματος, δηλαδή του αίματος που στέλνει η καρδιά για οξυγόνωση μέσω των κοιλιών. Η μέση συνολική επιφάνεια των δύο πνευμόνων ενός ενήλικα ανθρώπου είναι συγκρίσιμη με τα τετραγωνικά ενός μέσου αστικού οικοπέδου. Σε αυτήν την επιφάνεια γίνεται η ανταλλαγή του οξυγόνου με του διοξειδίου του άνθρακα (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

Οι πνεύμονες συστέλλονται και διαστέλλονται από μυς, όπως το διάφραγμα. Με τη διαστολή λόγω της διαφοράς πίεσης του αέρα στον πνεύμονα με τον ατμοσφαιρικό αέρα εισέρχεται στον πνεύμονα αέρας απ' έξω εμπλουτισμένος φυσικά ή τεχνητά σε οξυγόνο, αυτή η διαδικασία ονομάζεται εισπνοή. Με τη συστολή του πνεύμονα ο αέρας σπρώχνεται έξω διώχνοντας ταυτόχρονα το διοξείδιο του άνθρακα, αυτή η διαδικασία ονομάζεται εκπνοή. Η αρχή λειτουργίας της εισπνοής και εκπνοής είναι η ίδια με ένα μπαλόνι που φουσκώνει και ξεφουσκώνει,

το μπαλόνι φουσκώνει γιατί η πίεση του έξω για αυτό αέρα είναι μεγαλύτερη από την εσωτερική πίεση του μπαλονιού, ενώ ξεφουσκώνει γιατί τα τοιχώματα του μπαλονιού σπρώχνουν τον αέρα έξω (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

## 2.2 Πεπτικό σύστημα

Το πεπτικό μας σύστημα είναι μοναδικά σχεδιασμένο για να μετατρέπει την τροφή σε θρεπτικά συστατικά, τα οποία χρησιμοποιεί ο οργανισμός για την ενέργεια, την ανάπτυξη και την επισκευή των κυττάρων που χρειάζεται.

Το στόμα είναι η αρχή της πεπτικής οδού. Στην πραγματικότητα, η πέψη ξεκινά εδώ αμέσως μόλις πάρετε την πρώτη μπουκιά τροφής. Το μάσημα σπάει τις τροφές σε κομμάτια που είναι πιο εύπεπτα, ενώ το σάλιο αναμιγνύεται με αυτές και ξεκινάει η διαδικασία της διάσπασης της τροφής σε μορφή που το σώμα σας μπορεί να απορροφήσει και να χρησιμοποιήσει (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

Ο λαιμός είναι ο επόμενος προορισμός της τροφής και ακολουθεί ο οισοφάγος. Ο οισοφάγος είναι ένας μυϊκός σωλήνας που εκτείνεται από τον φάρυγγα μέχρι το στομάχι. Μέσω μιας σειράς συστολών, μεταφέρει την τροφή στο στομάχι (Σκανδαλάκης, Π., 2007).

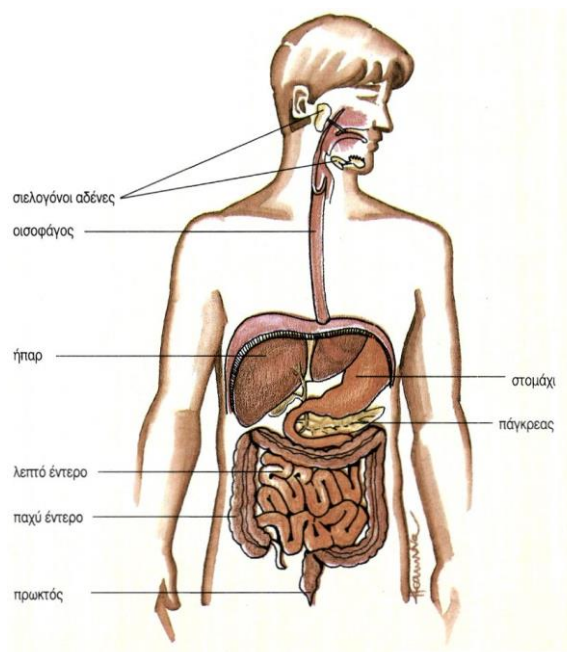
Το στομάχι είναι ένας «σάκος» με ισχυρό μυϊκό τείχος. Είναι το κύριο «δοχείο» επεξεργασίας και άλεσης της τροφής. Εκκρίνει οξέα και ισχυρά ένζυμα που διασπούν χωρίς να καταστρέφουν την τροφή. Όταν φεύγει από το στομάχι, η τροφή έχει μορφή υγρού ή πάστας. Από εκεί μεταφέρεται στο λεπτό έντερο.

Αυτό αποτελείται από τρία τμήματα, το δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλεό. Το λεπτό έντερο είναι ένας μακρύς σωλήνας κουλουριασμένος στην κοιλιά όπου συνεχίζεται η διαδικασία διάσπασης των τροφών με ένζυμα που απελευθερώνονται από το πάγκρεας, τη χολή και το ήπαρ. Το δωδεκαδάκτυλο είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνο για τη συνέχιση της διαδικασίας διάσπασης των τροφών, ενώ η νήστιδα και ο ειλεός είναι κυρίως υπεύθυνα για την απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών στην κυκλοφορία του αίματος .

Τρία όργανα διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην παροχή βοήθειας στο στομάχι και στο λεπτό έντερο κατά την πέψη των τροφών:

- Πάγκρεας: Μεταξύ άλλων λειτουργιών, το πάγκρεας εκκρίνει ένζυμα στο λεπτό έντερο. Αυτά τα ένζυμα διασπούν τις πρωτεΐνες, το λίπος και τους υδατάνθρακες από τις τροφές που καταναλώνουμε.
- Συκώτι: Το συκώτι έχει πολλές λειτουργίες, αλλά δύο από τις κύριες λειτουργίες του μέσα στο πεπτικό σύστημα είναι να παράγει και να εκκρίνει χολή, αλλά και να "καθαρίζει" το αίμα που προέρχεται από το λεπτό έντερο και περιέχει τα θρεπτικά συστατικά που μόλις απορροφήθηκαν.
- Χοληδόχος κύστη: Η χοληδόχος κύστη είναι ένα όργανο σε σχήμα αχλαδιού που βρίσκεται ακριβώς κάτω από το συκώτι. Η χολή παράγεται στο συκώτι και μεταφέρεται στη χοληδόχο κύστη μέσω ενός καναλιού που ονομάζεται κυστικός πόρος. Κατά τη διάρκεια ενός γεύματος, οι συσπάσεις της χοληδόχου κύστης, στέλνουν χολή στο λεπτό έντερο.

Μόλις τα θρεπτικά συστατικά έχουν απορροφηθεί και το υγρό που απομένει έχει περάσει μέσα από το λεπτό έντερο, κάθε άλλο υπόλειμμα της τροφής θεωρείται άχρηστο από τον οργανισμό και περνάει στο παχύ έντερο για να αποβληθεί. (Εικόνα 2.1)



Εικόνα 2.1: Το πεπτικό σύστημα (Πηγή: Βιολογία Α γενικού λυκείου ΟΕΔΒ, 2010)

### 2.2.1 Στόμα

Η στοματική κοιλότητα χωρίζεται, με όριο τα δόντια, σε προστόμιο και ιδίως κοίλο του στόματος. Το προστόμιο είναι μια σχισμοειδής κοιλότητα, που σχηματίζεται από τα χείλη, τις παρειές, τα ούλα και τα δόντια και επικοινωνεί με το ιδίως κοίλο του στόματος, διαμέσου των μεσοδόντιων διαστημάτων ενώ επικοινωνεί μέσω της στοματικής σχισμής με το εξωτερικό περιβάλλον.

Τα χείλη, είναι δύο, το άνω και το κάτω και αποτελούν ευκίνητες μυώδεις πτυχές οι οποίες εσωτερικά καλύπτονται από βλεννογόνο. Στο μέσο τους και μπροστά φέρουν το χαλινό. Εξωτερικά, στο μέσο του άνω χείλος διακρίνεται το φίλτρο και στα πλάγια οι πτέρυγες. Μεταξύ της πρόσθιας και της οπίσθιας επιφάνειας, υπάρχει το προχειλίδιο (ιδιαίτερα ανεπτυγμένο στους νέγρους). Τα δύο άκρα των χειλιών ενωμένα σχηματίζουν τη στοματική γωνία .

Τα δόντια στον άνθρωπο διακρίνονται σε δύο γενιές , τους νεογιλούς που είναι είκοσι και εμφανίζονται περίπου στον έκτο μήνα, και τους μόνιμους, που είναι τριάντα δύο και εμφανίζονται το έκτο με δεκατο τρίτο έτος. Τα δόντια τα διαιρούμε σε τομείς (κόβουν τις τροφές), κυνόδοντες (σχίζουν), προγομφίους-γομφίους (αλέθουν) (Σκανδαλάκης, Π., 2007).

Η γλώσσα είναι ένα ευκίνητο, μυώδες όργανο, που εξωτερικά καλύπτεται από βλεννογόνο. Τα δύο πρόσθια τριτημόρια της ανήκουν στη στοματική κοιλότητα, ενώ το οπίσθιο τριτημόριο της γλώσσας (ρίζα της γλώσσας) ανήκει στο φάρυγγα.

### 2.2.2 Λαιμός

Ο λαιμός ή τράχηλος διαιρείται με όριο τον στερνοκλειδομαστοειδή μυ, ο οποίος αποτελεί διαχωριστικό σημάδι, σε δύο μεγάλες τριγωνικές περιοχές, στην πρόσθια τραχηλική χώρα και στις εκατέρωθεν πλάγιες τραχηλικές χώρες.

Όργανα του τραχήλου αποτελούν ο φάρυγγας, ο λάρυγγας, η τραχεία, η τραχηλική μοίρα του οισοφάγου, ο θυρεοειδής αδένας, καθώς και οι παραθυρεοειδείς αδένες και τα κάτω λαρυγγικά νεύρα (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

### 2.2.3 Ήπαρ

Το ήπαρ ή συκώτι είναι ένα ζωτικό όργανο που διαθέτουν τα σπονδυλωτά, καθώς και κάποια άλλα ζώα. Έχει ένα ευρύ φάσμα λειτουργιών στο οποίο περιλαμβάνεται η αποτοξίνωση, η σύνθεση πρωτεϊνών και η παραγωγή βιοχημικών ουσιών απαραίτητων για την πέψη των τροφών. Το ήπαρ είναι απαραίτητο για τη ζωή. Επί του παρόντος δεν έχει ανευρεθεί τρόπος αντιστάθμισης των λειτουργιών του, σε περίπτωση πλήρους απουσίας του σε βάθος χρόνου, παρόλο που η αιμοκάθαρση ήπατος μπορεί να συνεισφέρει για ένα μικρό διάστημα.

Το όργανο αυτό παίζει κυρίαρχο ρόλο στο μεταβολισμό και επιτελεί πολλές λειτουργίες του οργανισμού, μεταξύ άλλων την αποθήκευση γλυκογόνου, καταστροφή ερυθροκυττάρων, σύνθεση των πρωτεϊνών του πλάσματος, παραγωγή ορμονών και απομάκρυνση των τοξικών ουσιών από το σώμα, είτε είναι εξωγενείς είτε είναι παράγωγα του μεταβολισμού. Βρίσκεται κάτω από το διάφραγμα, στο δεξιό και άνω μέρος της κοιλίας, που ονομάζεται δεξιό υποχόνδριο, και επεκτείνεται και στο κεντρικό και άνω μέρος της κοιλίας, που ονομάζεται επιγάστριο. Παράγει τη χολή, ένα αλκαλικό μίγμα, που αποδομεί μικρά και περίπλοκα μόρια, πολλά από τα οποία είναι αναγκαία για της φυσιολογικές ζωτικές λειτουργίες.

Το ήπαρ είναι ένα όργανο χρώματος κοκκινωπού καφέ, με τέσσερις λοβούς, διαφορετικού μεγέθους και σχήματος. Το ανθρώπινο ήπαρ φυσιολογικά έχει βάρος 1.4–1.6 kg (3.1–3.5 lb), και αποτελεί περίπου το 2% του συνολικού βάρους του σώματος. Καταλαμβάνει ολόκληρο το δεξιό υποχόνδριο, τμήμα του ιδίως επιγαστρίου καθώς επίσης και τμήματα του αριστερού υποχονδρίου. Το σχήμα του μοιάζει με σφήνα με τη βάση προς τα δεξιά και την κορυφή προς τα αριστερά. Διακρίνονται 3 χείλη (πρόσθιο, δεξιό και αριστερό) και 3 επιφάνειες (άνω, κάτω και οπίσθια) (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

Στην κάτω επιφάνεια του ήπατος υπάρχουν οι πύλες δια των οποίων εισέρχονται η πυλαία φλέβα και η ηπατική αρτηρία και εξέρχεται ο χοληδόχος πόρος. Η ηπατική αρτηρία μεταφέρει αίμα από την αορτή, ενώ η πυλαία φλέβα μεταφέρει αίμα, που περιέχει θρεπτικά συστατικά προϊόντα της πέψης, από όλο το γαστρεντερικό σωλήνα, και επίσης από το σπλήνα και το πάγκρεας. Αυτά

τα αγγεία διαιρούνται σε τριχοειδή και καθένα από αυτά καταλήγει σε ένα λόβιο. Κάθε λόβιο αποτελείται από εκατομμύρια ηπατοκύτταρα, που είναι τα κύρια λειτουργικά κύτταρα του ήπατος. Στην κάτω επιφάνεια του δεξιού λοβού υπάρχει ο κυστικός βόθρος με τη χοληδόχο κύστη καθώς επίσης και διάφορα εντυπώματα που σχηματίζονται από πιέσεις των πέριξ σπλάγγων.

Το ήπαρ έχει διπλή αιματική παροχή, από την πυλαία φλέβα και από την ηπατική αρτηρία. Η πυλαία φλέβα, που παρέχει περίπου το 75% της αιματικής παροχής στο ήπαρ, μεταφέρει φλεβικό αίμα από το σπλήνα, από το γαστρεντερικό σωλήνα και τα επιμέρους όργανα που το αποτελούν. Η ηπατική αρτηρία συνεισφέρει το υπόλοιπο 25% της αιματικής παροχής και μεταφέρει αρτηριακό αίμα στο ήπαρ. Οξυγόνο παρέχεται και από τις 2 πηγές αιμάτωσης. Οι απαιτήσεις σε οξυγόνο καλύπτονται περίπου εξ ημισίας από την πυλαία φλέβα και την ηπατική αρτηρία. Το αίμα περνά διαμέσου των κολποειδών τριχοειδών και διοχετεύεται στο κεντρικό φλεβίδιο κάθε λοβίου. Τα κεντρικά φλεβίδια ενώνονται σε ηπατικές φλέβες, οι οποίες και εγκαταλείπουν το ήπαρ (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

#### **2.2.4 Στομάχι**

Ο στόμαχος (στομάχι) είναι ένα στρογγυλεμένο, κοίλο όργανο βρίσκεται ακριβώς κάτω από το διάφραγμα στο αριστερό μέρος της κοιλιακής κοιλότητας και βρίσκεται μεταξύ του οισοφάγου και δωδεκαδάκτυλου. Είναι μια κατά προσέγγιση ημισελινοειδής διεύρυνση του γαστρεντερικού σωλήνα. Το εσωτερικό στρώμα του στομάχου είναι γεμάτο ρυτίδες, γνωστή ως ή γαστρικού πτυχές. Οι πτυχές αυτές επιτρέπουν το στομάχι να διευρύνεται για να φιλοξενήσει μεγάλα γεύματα και βοηθά να προωθηθούν αυτά τα τρόφιμα κατά τη διάρκεια της πέψης .

Στο στόμαχο, που αποτελείται από δύο επιφάνειες, την πρόσθια και την οπίσθια, και δύο τόξα, το μεγαλύτερο μείζον και το μικρότερο έλασσον, διακρίνουμε:

- Την καρδιά, που είναι η περιοχή του στομάχου που βρίσκεται ακριβώς μετά τη γαστροοισοφαγική συμβολή.
- Το θόλο, που αποτελεί το τμήμα του στομάχου που βρίσκεται αριστερά και άνωθεν της γαστροοισοφαγικής συμβολής.

- Το σώμα, που ουσιαστικά συνδέει το θόλο με το άντρο.
- Το άντρο, που αποτελεί την περιφερικότερη μοίρα του στομάχου και εσωτερικά χαρακτηρίζεται από επίπεδο βλεννογόνο και απουσία γαστρικών πτυχών. Εξωτερικά, δεν υπάρχουν σαφή ανατομικά σημεία της μετάπτωσης του σώματος στο άντρο, για το λόγο δε αυτό, χρησιμοποιούνται ορισμένα έμμεσα, ανατομικά στοιχεία. Έτσι, το όριο στο έλασσον τόξο εντοπίζεται στη γωνιαία εντομή ή κατά άλλους, σε μια περιοχή περίπου 8-10 cm κεντρικότερα του πυλωρού ή 3-4 cm περιφερικότερα του «χήνιου πόδα». Στο μείζον τόξο, το όριο του άντρου εντοπίζεται στο όριο του τελευταίου τέταρτου της απόστασης που ενώνει τον οισοφάγο με τον πυλωρό.
- Τον πυλωρό που κεντρικά συνέχεια με το άντρο χωρίς να ανευρίσκεται κάποιο συγκεκριμένο ανατομικό όριο, ενώ περιφερικά σταματά απότομα στο δωδεκαδάκτυλο. Ο πυλωρικός σφιγκτήρας, που αποτελεί μία σαφώς καθορισμένη ανατομική δομή και βρίσκεται στο ύψος του 1ου οσφυϊκού σπονδύλου, αριστερά της μέσης γραμμής, σχηματίζεται από την πάχυνση των μυϊκών ινών της κυκλοτερούς μυϊκής στιβάδας του στομάχου. Αυτές διακόπτονται περιφερικότερα, από μία δακτυλιοειδή πάχυνση του συνδετικού ιστού του υποβλεννογονίου χιτώνα του δωδεκαδακτύλου.

## 2.2.5 Έντερο

### 2.2.5.1 Λεπτό έντερο

Το λεπτό έντερο είναι το όργανο του πεπτικού συστήματος στο οποίο απορροφώνται οι θρεπτικές ουσίες της τροφής. Το όργανο μοιάζει με ένα πάρα πολύ μακρύ περιελιγμένο σωλήνα με υγρό στο εσωτερικό του. Η λειτουργία του εντέρου στην καθημερινή ζωή λέγεται χώνευση. Το λεπτό έντερο ελέγχεται νευρικά από τον εγκέφαλο. Ωστόσο, όπως όλο το πεπτικό σύστημα μπορεί να λειτουργήσει ανεξάρτητα. Το λεπτό έντερο είναι το πρώτο όργανο που ανακαλύφθηκε ότι έχει αυτήν την ιδιότητα, όταν σε εγχείρηση διακόπηκαν όλες οι νευρικές συνδέσεις και τα νεύρα του συνέχισαν να λειτουργούν. Το λεπτό έντερο έπεται του στομάχου και προηγείται του παχέος εντέρου στην πεπτική οδό (Σκανδαλάκης, Π., 2000).

Αποτελείται από τρία μέρη το δωδεκαδάκτυλο, τη νήστιδα και τον ειλεό. Ξεκινά από το στομάχι με τον πυλωρό από τον οποίο αρχίζει ο δωδεκαδάκτυλος. Σε αυτόν συνδέονται οι πόροι της χοληδόχου κύστεως και του παγκρέατος. Ο δωδεκαδάκτυλος σταματάει στην νηστιδοδωδεκαδακτυλική καμπή και συνεχίζει η νήστιδα. Ανατομικά ο δωδεκαδάκτυλος εκτείνεται γύρω από το πάγκρεας. Η διοχέτευση αίματος γίνεται από την παγκρεατοδωδεκαδακτυλική αρτηρία. Η νήστιδα βαθμιαία μετατρέπεται στον ειλεό κατά μήκος του εντέρου. Το μήκος της νήστιδας είναι περίπου 2,5 μέτρα και του ειλεού 5 μέτρα. Ο ειλεός καταλήγει στην ειλεοκολπική βαλβίδα, απ' όπου αρχίζει το παχύ έντερο.

Κοντά στον ομφαλό βρίσκεται η απόφυση του Meckel, η οποία πιστεύεται ότι προέρχεται από την ανάπτυξη του εντέρου κατά την εμβρυακή ηλικία. ανάπτυξη του εντέρου κατά την εμβρυακή ηλικία. Το έντερο κατά κύριο λόγο βρίσκεται στην περιτοναϊκή κοιλότητα. Στο πίσω τοίχωμα της κοιλιάς, στη ρίζα του μεσεντερίου συνδέεται η αρχή μιας μεμβράνης το μεσεντέριο το οποίο εκτείνεται σε όλες τις έλικες του εντέρου. Αυτή η μεμβράνη το περιτόναιο συγκρατεί αρκετά χαλαρά τις έλικες του εντέρου, οι οποίες ελίσσονται εύκολα μέσα στην κοιλιά. Στο εσωτερικού του ειλεού και της νήστιδας υπάρχουν οι λάχνες οι οποίες είναι εσωτερικές αναδιπλώσεις του πεπτικού σωλήνα. Οι λάχνες αυξάνουν την εσωτερική επιφάνεια του εντέρου. Ο ειλεός και οι λάχνες προμηθεύονται αίμα από τη μεσεντέρια αρτηρία, ενώ εκεί υπάρχει και η πυλαία φλέβα (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

#### **2.2.5.2 Παχύ έντερο**

Το παχύ έντερο είναι ένα όργανο του πεπτικού συστήματος το οποίο απορροφά το νερό από την τροφή που δεν χωνεύτηκε στο λεπτό έντερο και στη συνέχεια να αποβάλλει από τον οργανισμό το υπόλειμμα. Αποτελεί το προτελευταίο μέρος του πεπτικού σωλήνα, με το τελευταίο να είναι ο πρωκτός. Το παχύ έντερο αποτελείται από τρία ανισομήκη τμήματα, το τυφλό έντερο μετά της σκωληκοειδούς αποφύσεως, το κόλον και το απευθυσμένο ή ορθό. Το μήκος του ανθρώπινου παχέως εντέρου είναι ενάμιση μέτρο και έχει πάχος 5 με 8 εκατοστά.



Αποτελεί το ένα πέμπτο του συνολικού μήκους του πεπτικού σωλήνα. Η εξωτερική επιφάνεια του παχέως εντέρου χαρακτηρίζεται από τις κολικές ταινίες, τα εκκοπόλματα και τις εγκάρσιες αύλακες και τις επιπλοϊκές αποφύσεις. Το σπουδαιότερο μέρος της πέψης τελείται από το λεπτό έντερο. Στο παχύ έντερο εξακολουθεί η πέψη και η μετουσίωση του περιεχομένου τόσο με ουσίες που προέρχονται από το λεπτό έντερο, όσο και με βακτήρια που ζουν στο παχύ έντερο. Η τροφή στην αρχή του εντέρου είναι σχετικά υγρή, αλλά όσο πλησιάζει στο τέλος, γίνεται πυκνότερη και παίρνει κοπρανώδη υφή, συμβάλλοντας σε αυτό η βλέννα που εκκρίνεται από το παχύ έντερο (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

### 2.2.6 Πάγκρεας

Το πάγκρεας είναι ένας αδένας του πεπτικού συστήματος των σπονδυλωτών. Είναι μικτός αδένας με ενδοκρινή και εξωκρινή μοίρα ο οποίος παράγει πλήθος σημαντικών ορμονών με κυριότερες την ινσουλίνη, το γλυκαγόνο και την αυξητική ορμόνη. Ο ρόλος του στο πεπτικό σύστημα είναι η έκκριση του παγκρεατικού υγρού το οποίο περιέχει ένζυμα που συμμετέχουν στην απορρόφηση των θρεπτικών συστατικών από το λεπτό έντερο. Αυτά τα ένζυμα βοηθούν στην περαιτέρω διάσπαση των υδατανθράκων, των πρωτεϊνών και των λιπιδίων (Σκανδαλάκης, Π., 2000).

Το πάγκρεας βρίσκεται στο πίσω μέρος της κοιλιάς και συγκεκριμένα στην "αγκαλιά" του δωδεκαδακτύλου, στο σημείο όπου τελειώνει το στομάχι και αρχίζει το λεπτό έντερο.

Είναι μικτός αδένας, ενδοκρινής και εξωκρινής, μήκους 12–15 cm που βρίσκεται στο οπίσθιο κοιλιακό τοίχωμα, στο ύψος των Ο1 και Ο2 σπονδύλων.

Αποτελείται από:

- Την κεφαλή, που βρίσκεται μέσα στην αγκύλη του δωδεκαδακτύλου και είναι το διευρυμένο άκρο του παγκρέατος. Ένα μικρό μέρος της εκτείνεται προς τα αριστερά, πίσω από την άνω μεσεντέρια αρτηρία και σχηματίζει την αγκιστροειδή απόφυση.
- Τον αυχένα, μήκους περίπου, 2 cm.

- Το σώμα, τριγωνικού - πρισματικού σχήματος.
- Την ουρά, η οποία βρίσκεται μέσα στον σπληνονεφρικό σύνδεσμο και συνδέεται με τον σπλήνα μέσω του παγκρεατοσπληνικού συνδέσμου.

Η εξωκρινής μοίρα του παγκρέατος παράγει το παγκρεατικό υγρό το οποίο, στη συνέχεια, αποχετεύεται στο δωδεκαδάκτυλο μέσω δύο εκφορητικών πόρων:

- Του ελάσσονος (Santorini) ο οποίος εκβάλλει στην ελάσσονα θηλή του δωδεκαδακτύλου και,
- Του μείζονος (Wirsung) ο οποίος εκβάλλει, ομού μετά του χοληδόχου πόρου, στη μείζονα θηλή του δωδεκαδακτύλου. Η εκβολή αυτή γίνεται σε ένα έπαρμα του δωδεκαδακτυλικού βλεννογόνου που ονομάζεται φύμα του Vater. Η κοινή αυτή εκβολή φέρει κυκλικά το σφιγκτήρα του Oddi ο οποίος και ρυθμίζει τη λειτουργία της.

### **2.3 Αναπαραγωγικό σύστημα**

Το αναπαραγωγικό σύστημα είναι ένα σύστημα οργάνων με σκοπό την αναπαραγωγή των έμβιων όντων. Σημαντικό ρόλο σ' αυτή την λειτουργία παίζουν και ουσίες που εκκρίνονται από τον οργανισμό όπως ορμόνες και φερομόνες. Στις περιπτώσεις αμφιγονικής αναπαραγωγής το αναπαραγωγικό σύστημα παρουσιάζει σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα δύο φύλα (Σκανδαλάκης, Π., 2000).

Τα όργανα του αναπαραγωγικού συστήματος διακρίνονται σε εσωτερικά και εξωτερικά. Παρουσιάζουν σημαντικές διαφορές ανάμεσα στα είδη. Στο θηλυκό το εξωτερικό όργανο είναι το αιδοίο ενώ στο αρσενικό είναι το πέος.

Το ανδρικό αναπαραγωγικό σύστημα αποτελείται από δυο όρχεις με το όσχεο τους, τις επιδιδυμίδες, τους σπερματικούς πόρους (σπερματαγωγούς), τις σπερματοδόχους κύστες, τον προστάτη αδένα και το πέος με την ουρήθρα εσωτερικά (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

Οι όρχεις αρχίζουν την ανάπτυξή τους μέσα στην κοιλιακή κοιλότητα, κατά την εμβρυϊκή ζωή. Τους δύο τελευταίους μήνες πριν από τον τοκετό κατεβαίνουν και εγκαθίστανται στο όσχεο. Η θερμοκρασία (34°C) στην περιοχή αυτή είναι η ιδανική

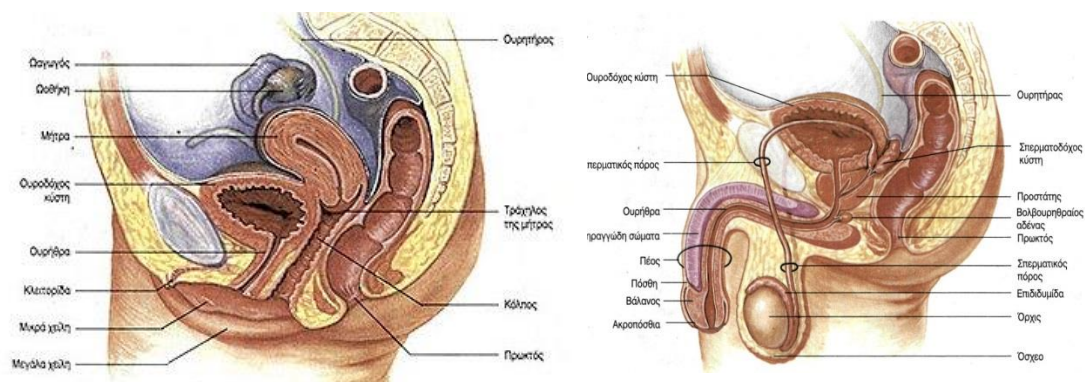
για τη σπερματογένεση, δηλαδή την παραγωγή σπερματοζωαρίων, που θα αρχίσει κατά την εφηβεία. Κάθε όρχις εσωτερικά χωρίζεται σε λοβούς, ο καθένας από τους οποίους περιέχει 1-3 περιελιγμένα σπερματικά σωληνάκια. Από την εφηβεία και μετά, από τα κύτταρα των τοιχωμάτων των σπερματικών σωληναρίων αρχίζουν να παράγονται σπερματοζωάρια, τα οποία ωριμάζουν και αποθηκεύονται στην επιδιδυμίδα. Κάθε επιδιδυμίδα ενώνεται με το σπερματικό πόρο, ο οποίος ανεβαίνει προς την κοιλιακή κοιλότητα και ενώνεται με την ουρήθρα. Η ουρήθρα περνάει μέσα από τον προστάτη και καταλήγει στο άκρο του πέους, τη βάλανο. Ο προστάτης, οι δύο βολβουρηθραίοι αδένες και η σπερματοδόχος κύστη εκκρίνουν ουσίες, που μαζί με τα σπερματοζωάρια αποτελούντο σπέρμα.

Το πέος αποτελείται από τρία σηραγγώδη σώματα, τα οποία κατά την ερωτική διέγερση γεμίζουν με αίμα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα το πέος να γίνεται μεγαλύτερο, σκληρό και ανορθωμένο (στύση). Τα τρία σηραγγώδη σώματα περιβάλλονται από δέρμα, την πόσθη. Το τμήμα της πόσθης που καλύπτει τη βάλανο (ακροποσθία) κατά την ούρηση και κυρίως κατά τη στύση τραβιέται προς τα πίσω. Όταν η ακροποσθία έχει πολύ στενό άνοιγμα, δεν μπορεί να τραβηχτεί προς τα πίσω και προκαλείται πόνος. Σ' αυτή την περίπτωση αφαιρείται χειρουργικά με περιτομή.

Οι όρχις είναι μεικτοί αδένες. Η εξωκρινής μοίρα τους παράγει τα σπερματοζωάρια, και η ενδοκρινής τις αντρικές ορμόνες. Σημαντικότερη από τις ορμόνες αυτές είναι η τεστοστερόνη, η οποία είναι υπεύθυνη για τη φυσιολογική ανάπτυξη και λειτουργία των γεννητικών οργάνων. Η έκκριση τεστοστερόνης αυξάνεται σημαντικά κατά την εφηβεία (13ο με 15ο έτος της ηλικίας) και συμβάλλει στην τελική διαμόρφωση του πέους, στην ωρίμανση των όρχεων και στην παραγωγή σπέρματος. Η τεστοστερόνη είναι υπεύθυνη και για τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου που εμφανίζονται επίσης κατά την εφηβεία: γενειάδα, τριχοφυΐα στις μασχάλες και στην περιοχή των γεννητικών οργάνων, μεγαλύτερη ανάπτυξη των μυών και επιμήκυνση των φωνητικών χορδών, που προκαλεί αλλαγή στη φωνή.

Το γεννητικό σύστημα της γυναίκας αποτελείται από τις 2 ωοθήκες, τους 2 ωαγωγούς (σάλπιγγες), τη μήτρα και τον τράχηλο, τον κόλπο, το αιδοίο που αποτελεί το εξωτερικό γεννητικό όργανο (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

Οι δύο ωοθήκες αποτελούν τους γεννητικούς αδένες της γυναίκας. Σε κάθε ωοθήκη υπάρχουν από την γέννηση του θηλυκού ατόμου πάρα πολλά ειδικά κύτταρα που στην εφηβεία θα εξελιχθούν σε ωάρια, τα οποία ωριμάζουν κάθε 28 μέρες (καταμήνιος κύκλος). Οι ωοθήκες παράγουν επίσης και τις γυναικείες ορμόνες, την οιστραδιόλη και την προγεστερόνη. Αν το ωάριο δεν γονιμοποιηθεί τότε προκαλείται το φαινόμενο της περιόδου (έμμηνος ρύση). (Εικόνα 3.1)



Εικόνα 3.1: Το αναπαραγωγικό σύστημα (Πηγή: Βιολογία Α γενικού λυκείου ΟΕΔΒ, 2010)

### 2.3.1 Όρχεις

Οι όρχεις (εν. όρχις, γεν. όρχεως) είναι ζεύγος γεννητικών αδένων και μέρος των γεννητικών οργάνων του αρσενικού. Απαντώνται σχεδόν σε όλα τα σπονδυλωτά και έχουν διττή λειτουργία: την παραγωγή σπερματοζωαρίων και την παραγωγή ανδρικών ορμονών (κυρίως τεστοστερόνης) (Σκανδαλάκης, Π., 2000).

Στα θηλαστικά οι όρχεις είναι εξωτερικοί, κυρίως επειδή τα σπερματοζωάρια παράγονται καλύτερα σε θερμοκρασία χαμηλότερη από αυτήν του σώματος. Βρίσκονται μέσα σε δερμάτινο περίβλημα, το όσχεο, και συνδέονται με το υπόλοιπο σώμα μέσω των σπερματικών πόρων (vas deferens). Η απόσταση των όρχεων από τον κορμό καθορίζεται από τους κρεμαστήρες μύες, οι οποίοι είναι τμήμα των σπερματικών πόρων (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

Όταν οι μύες αυτοί συσπώνται, το μήκος του πόρου μικραίνει και οι όρχεις πλησιάζουν στο σώμα. Αυτό μπορεί να συμβεί για να αυξηθεί η θερμοκρασία τους.

Αντίθετη διαδικασία ακολουθείται για να μειωθεί η θερμοκρασία τους. Οι μύες επίσης μπορεί να συσπώνται και λόγω άγχους, έτσι ώστε οι όρχις να πλησιάσουν στο σώμα για να προστατευθούν από πιθανή επίθεση, και κατά τον οργασμό. Η κίνηση των κρεμαστήρων μυών είναι και ένα από τα ανακλαστικά του σώματος.

Ο κάθε όρχις ζυγίζει 20-30 γρ. και έχει όγκο 15-25 ml. Είναι σύνηθες φαινόμενο ο ένας όρχις να κρέμεται πιο χαμηλά από τον άλλο. Παρ' όλο που είναι έξω από το σώμα, θεωρούνται εσωτερικά όργανα και είναι ιδιαίτερα ευαίσθητοι. Τα σπερματοζωάρια παράγονται στους όρχις, κατόπιν ωριμάζουν και αποθηκεύονται στην επιδιδυμίδα και σε περίπτωση ικανού σεξουαλικού ερεθισμού περνούν μέσα από τον προστάτη, ο οποίος με μυϊκούς σπασμούς θα τα εκβάλει μαζί με άλλα υγρά μέσω του πέους (εκσπερμάτιση) (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

### **2.3.2 Σπερματοδόχος κύστη**

Οι σπερματοδόχοι κύστεις είναι δυο επιμήκεις, πολύχρωμοι σάκοι, που ενώνονται με τους σπερματικούς πόρους αμέσως μετά τις σπερματοδόχους ληκύθους, στο σημείο που αρχίζουν οι εκσπερματιστικοί πόροι. Παλαιότερα οι σπερματοδόχοι κύστεις θεωρούνταν σαν αποθήκες σπερματοζωαρίων. Αποδείχτηκε, όμως, ότι αποτελούν αδένες που εκκρίνουν ένα υγρό, το οποίο αντιπροσωπεύει περίπου το 80% του όγκου του σπέρματος. Το υγρό των σπερματοδόχων κύστεων, εκτός από τον όγκο που προσφέρει στο σπέρμα, το οποίο βοηθάει έτσι στην προώθηση των σπερματοζωαρίων προς τα έξω, περιέχει δυο βασικές ουσίες: α) τη φρουκτόζη, που χρησιμεύει για την τροφή των σπερματοζωαρίων, β) μια ουσία που προκαλεί πήξη του σπέρματος, αμέσως, μετά την εκσπερμάτιση. Επομένως, ένα σπέρμα φτωχό σε όγκο ή φτωχό σε φρουκτόζη ή που δεν πήζει μετά την εκσπερμάτιση, σημαίνει πρόβλημα των σπερματοδόχων κύστεων (Σκανδαλάκης, Π., 2000).

### **2.3.3 Προστάτης αδένας**

Ο προστάτης είναι αδένας σε σχήμα και μέγεθος κάστανου (3–4½ εκ. περίπου). Παράγει ουσίες που εμπλουτίζουν και αραιώνουν το σπέρμα. Ο προστάτης βρίσκεται ακριβώς κάτω από την ουροδόχο κύστη, διελαύνεται μάλιστα από την

αρχική μοίρα της ουρήθρας, που για το λόγο αυτό λέγεται προστατική ουρήθρα. Ο προστάτης αποτελείται από πάρα πολλούς αδενικούς σχηματισμούς, που εκβάλλουν με μικροσκοπικούς σωληνίσκους σε όλη την επιφάνεια της προστατικής ουρήθρας.

Το υγρό που εκκρίνουν οι αδένες του προστάτου αποτελεί περίπου το 15% του όγκου του σπέρματος. Το προστατικό αυτό υγρό, εκτός από τον όγκο που προσφέρει στο σπέρμα, περιέχει διάφορες απαραίτητες ουσίες και ένζυμα, από τα οποία σημαντικότερο είναι εκείνο που προκαλεί τη ρευστοποίηση του σπέρματος γύρω στα 20–30 λεπτά μετά την εκσπερμάτιση και πήξη του. Επομένως, αδυναμία ρευστοποίησης του σπέρματος σημαίνει βλάβη του προστάτου. Μετά τα πενήντα χρόνια, συχνά υπερτρέφεται και δημιουργεί δυσκολία στην ούρηση.

#### **2.3.4 Πέος**

Το πέος έχει μορφή κυλίνδρου. Παρουσιάζει σημαντικές διαφορές από το ένα άτομο στο άλλο. Όταν βρίσκεται σε πλήρη στύση έχει μήκος 12–16 εκατοστά . Σημαντικές ανατομικές διαφορές υπάρχουν ως προς τη διάμετρο επίσης. Μικρότερα από 12 εκατοστά πέν είναι επίσης ικανά για σεξουαλική επαφή χωρίς προβλήματα, αν ο μηχανισμός στύσης λειτουργεί κανονικά. Όταν το πέος είναι χαλαρό, είναι δυνατό να συρρικνώνεται σε μέγεθος που πολλές φορές προβληματίζει τους άντρες. Πρόκειται για κατάσταση τελείως φυσιολογική. Επιτείνεται από το κρύο περιβάλλον ή το αίσθημα ντροπής (Σκανδαλάκης, Π., 2000).

Το πέος αποτελείται από τη βάλανο, το σώμα, τη ρίζα του πέους. Η βάλανος έχει σχήμα κώνου, που στην κορυφή έχει την έξοδο της ουρήθρας. Στο κάτω μέρος της βάλανου υπάρχει μια λεπτή μεμβράνη που ονομάζεται χαλινός. Συνήθως κόβεται στις πρώτες σεξουαλικές επαφές. Το σώμα του πέους καλύπτεται από άτριχο, λείο, ελαστικό δέρμα, που ονομάζεται πόσθη, αυτή καταλήγει στην ακροποσθία. Στην παιδική ηλικία το στόμιο της ακροποσθίας είναι στενό, κρύβει τελείως τη βάλανο. Μέχρι την εφηβεία αποκτά σημαντική ελαστικότητα, που επιτρέπει έξοδο της βάλανου όταν το πέος είναι σε στύση. Αν το αγόρι φτάσει στην ήβη και η βάλανος δεν αποκαλύπτεται κατά τη στύση, τότε ομιλούμε για φίμωση.

Αν η βάλανος αποκαλυφθεί, ενώ η ακροποσθία δεν επανέρχεται να καλύψει τη βάλανο μετά τη στύση, τότε ομιλούμε για παραφίμωση. Η ρίζα του πέους είναι η πρόσφυση των σηραγγωδών σωμάτων στα οστά της λεκάνης. Τα σηραγγώδη σώματα του πέους είναι δυο κύλινδροι που γεμίζουν με αίμα, αυτοί δημιουργούν τη στύση. Η αφαίρεση της ακροποσθίας ονομάζεται περιτομή. Τότε η βάλανος μένει εκτεθειμένη. Αυτό γίνεται για θρησκευτικούς λόγους ή ιατρικούς σκοπούς.

### 2.3.5 Ωοθήκες

Οι ωοθήκες, αποτελούν τους γεννητικούς αδένες της γυναίκας, διαδραματίζοντας σημαντικότατο ρόλο στην αναπαραγωγή. Οι ωοθήκες, τα όργανα που παράγουν τα ωάρια, είναι δύο αδένες σε σχήμα ωοειδές, Έχουν μήκος 3–5 εκατοστά περίπου ενώ πλάτος  $1\frac{1}{2}$ –3 εκατοστών εκατοστά. Έχουν χρώμα άσπρο μαργαρώδες, επιφάνεια ανώμαλη, γεμάτη άσπρες ουλές. Η θέση τους στη λεκάνη δεν είναι σταθερή. Στις γυναίκες που δεν έχουν γεννήσει, βρίσκονται στα πλάγια τοιχώματα κάτω από τις σάλπιγγες, με τους άξονες κάθετους, τις εσωτερικές πλευρές στραμμένες προς την πυελική κοιλότητα (Σκανδαλάκης, Π., 2000).

Κάθε ωοθήκη αποτελείται από δύο στρώματα: α) τη φλοιώδη περιφερειακή ζώνη, που περιέχει όλα τα ανώριμα ωάρια, β) την κεντρική, που είναι πλούσια σε αιμοφόρα αγγεία αυτή τρέφει τον αδέν. Τα όρια ανάμεσα στις δυο ζώνες είναι ακαθόριστα.

Οι ωοθήκες επιτελούν δυο ξεχωριστές λειτουργίες: 1) παραγωγή γυναικείων ορμονών, 2) παραγωγή ωοθυλακίων. Κάθε ωοθυλάκιο περιέχει ένα ωάριο. Οι κύριες ορμόνες που παράγονται από τις ωοθήκες είναι: α) τα οιστρογόνα (κύριος εκπρόσωπος είναι η οιστραδιόλη), β) τα προγεσταγόνα (κύριος εκπρόσωπος η προγεστερόνη). Οι ορμόνες αυτές ρυθμίζουν το γυναικείο γεννητικό κύκλο. Ο γεννητικός κύκλος, χαρακτηριστικός της αναπαραγωγικής ηλικίας, διαρκεί από την πρώτη μέρα εμφάνισης της περιόδου μέχρι την παραμονή της επόμενης περιόδου, δηλαδή περίπου 28 μέρες (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

Οι δυο ωοθήκες περιέχουν 200.000–400.000 ωοθυλάκια από τα οποία τελικά λίγα θα καταφέρουν να ωριμάσουν ώστε να απελευθερώσουν ένα ωάριο. Η

διαδικασία ωρίμανσης ενός ωοθυλακίου και της ρήξης του, που συνεπάγεται την απελευθέρωση ενός ωαρίου ονομάζεται ωοθυλακιορρηξία ή ωορρηξία ή καλύτερα ωοτοκία. Η μέρα ωορρηξίας ταυτίζεται πρακτικά με τη γόνιμη μέρα της γυναίκας. Σε κάθε γεννητικό κύκλο ωριμάζει συνήθως ένα μόνο ωοθυλάκιο. Για να υπολογίσουμε πόσα ωοθυλάκια θα ωριμάσουν στη ζωή μιας γυναίκας θα πρέπει να πολλαπλασιάσουμε τα χρόνια της αναπαραγωγικής της λειτουργίας (περίπου 25), με τον αριθμό των κύκλων που έχει σ' ένα χρόνο (περίπου 12). Δηλαδή, κατά την διάρκεια ζωής μιας γυναίκας, θα ωριμάσουν περίπου 300 ωοθυλάκια.

### **2.3.6 Σάλπιγγες**

Οι σάλπιγγες ή ωαγωγοί, είναι μυώδεις σωλήνες μήκους 10–12 εκατοστών περίπου η καθεμία. Ξεκινούν από τον πυθμένα της μήτρας, ενώ το άλλο άκρο τους κρέμεται ελεύθερο μέσα στην κοιλιά. Αποτελούν το σημείο συνάντησης του ωαρίου με το σπερματοζώαριο. Το εσωτερικό άνοιγμα της σάλπιγγας βρίσκεται μέσα στη μήτρα, ενώ το εξωτερικό στην πυελική κοιλότητα, δίπλα στην ωοθήκη. Διευρύνεται προς την πλευρά της ωοθήκης σχηματίζοντας τον κώδωνα, που μοιάζει με δαντελωτό χωνί, με κροσσούς ολόγυρα. Η διαδρομή της σάλπιγγας ποικίλλει από γυναίκα σε γυναίκα. Περιβάλλει την ωοθήκη, συνεχίζει προς τα μέσα, όπου κατευθύνεται στο τοίχωμα της μήτρας, καταλήγοντας σε μια οπή, που την ενώνει με τη μητρική κοιλότητα. Ορισμένα από τα κύτταρα που καλύπτουν από μέσα τον αγωγό της σάλπιγγας, είναι εφοδιασμένα με κροσσούς, που με τις κινήσεις τους ωθούν το ωάριο από τις ωοθήκες στις σάλπιγγες. Το τοίχωμα της σάλπιγγας, που αποτελείται από συνδετικό ιστό και μυϊκές ίνες, έχει πάχος 1½ χιλιοστό περίπου, ενώ η διάμετρος του αγωγού είναι ένα χιλιοστό (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

### **2.3.7 Μήτρα**

Η μήτρα είναι ένα κοίλο μυώδες όργανο που μοιάζει με ανάποδο αχλάδι. Αποτελείται από τρία μέρη: α) τράχηλο, β) σώμα, γ) πυθμένα. Η κάτω άκρη είναι στενή, προβάλλεται στον κόλπο. Τα δύο τρίτα της επάνω πλευράς αποτελούν το σώμα της μήτρας και το τμήμα του σώματος επάνω από τους συνδέσμους με τις



σάλπιγγες ονομάζεται πυθμένας. Οι δύο επάνω γωνίες επικοινωνούν με τους αυλούς των σαλπίγγων, ενώ η κάτω αιχμή του ανάποδου αχλαδιού μακραίνει συνεχίζοντας προς τον τράχηλο της μήτρας (Σκανδαλάκης, Π., 2000).

Όταν η γυναίκα δεν είναι έγκυος, η μήτρα είναι επίπεδη. Ζυγίζει 50 με 100 γραμμάρια περίπου, έχει ύψος οκτώ εκατοστά, φάρδος πέντε εκατοστά, πάχος τρία εκατοστά. Τα εσωτερικά της τοιχώματα αποτελούνται από μυς ή μυομήτριο. Η μήτρα γέρνει ελαφρά προς τη δεξιά πλευρά, ενώ όταν τη βλέπουμε από το πλάι γέρνει ελαφρά προς τα εμπρός, το ανώτερο μέρος της ακουμπά στην ουροδόχο κύστη. Η θέση της μήτρας επηρεάζεται από την ουροδόχο κύστη και το ορθόν έντερο. Φυσιολογικά, όταν μια γυναίκα στέκεται όρθια, ο τράχηλος της μήτρας βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με τα μπροστινά πυελικά οστά. Όταν όμως εξασθενήσουν οι πυελικοί μύες, η μήτρα πέφτει κάτω από αυτό το επίπεδο. Το μυομήτριο αποτελείται από μυϊκές ίνες, που χωρίζονται με συνδετικό ιστό, είναι διατεταγμένες είτε κατά μήκος είτε κατά τρόπο κυκλικό.

Η κοιλότητα της μήτρας είναι ντυμένη από μέσα με βλεννογόνο, το ενδομήτριο, που το πάχος του ποικίλλει κατά τη διάρκεια του γεννητικού κύκλου. Το ενδομήτριο βρίσκεται επάνω από το μυομήτριο, ώστε οι άκρες των αδένων του ενδομητρίου να ακουμπούν στους μυς που βρίσκονται από κάτω. Κύριος ρόλος της μήτρας είναι να υποδέχεται το έμβρυο και να προστατεύει την ανάπτυξή του μέχρι τον τοκετό (Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., 2007).

### **2.3.8 Αιδοίο**

Στο κέντρο του αιδοίου υπάρχει το στόμιο του κόλπου και ο παρθενικός υμένας, λεπτή κυκλική μεμβράνη που έχει στη μέση μια οπή διαμέτρου 1½ εκατοστά. περίπου, από την οποία περνάει το αίμα της περιόδου. Μπροστά από το στόμιο του κόλπου βρίσκεται το στόμιο της ουρήθρας. Ο παρθενικός υμένας περιβάλλεται από τα μικρά και μεγάλα χείλη, που αποτελούν δερματικές πτυχές. Μπορεί να παρουσιάζουν διαφορές στην ανάπτυξη από μια γυναίκα σε άλλη. Στο μπροστινό μέρος, μπροστά από την ουρήθρα τα μικρά χείλη καταλήγουν στην κλειτορίδα.

## Κεφάλαιο 3 : Κυστική ινώδης νόσος

### 3.1 Ορισμός

Από τον Πανελλήνιο σύλλογος κυστικής ίνωσης πληροφορούμαστε ότι, η κυστική ίνωση ή κυστική ινώδης νόσος ή ινοκυστική νόσος (Cystic Fibrosis στα Αγγλικά, Mucoviscidose στα Γαλλικά) είναι η πιο συχνή, παγκοσμίως, κληρονομική νόσος της λευκής φυλής, που προκαλείται από τη μετάλλαξη ενός γονιδίου του εβδόμου χρωμοσώματος και προσβάλλει πολλά ζωτικά όργανα και συστήματα του ανθρώπινου οργανισμού. Κύριο χαρακτηριστικό της νόσου είναι η εμφάνιση ιδιαίτερα παχύρρευστων και αφυδατωμένων εκκρίσεων σε διάφορα όργανα και αδένες του σώματος, με αποτέλεσμα τη σταδιακή καταστροφή ζωτικών οργάνων και τελικώς στην ανεπάρκεια αυτών (<http://www.cysticfibrosis.gr/el/>).

Πολλές φορές υπάρχουν και δευτερογενείς παράγοντες που επηρεάζουν την πορεία του ασθενή, όπως είναι διάφορες μολυσματικές ασθένειες. Προβλήματα συναντώνται και στην θρέψη, για τον λόγο ότι η τροφή δεν μπορεί να διασπαστεί, καθώς και τα περισσότερα λίπη και οι πρωτεΐνες δεν είναι εύκολο να απορροφηθούν από το λεπτό έντερο. Η προσπάθεια για την διατήρηση καλής σωματικής ευεξίας κατέχει πρωτεύοντα ρόλο στην ικανότητα των ασθενών να αντιμετωπίσουν τους επικείμενους κινδύνους. Τα συμπτώματα ποικίλλουν από άτομο σε άτομο, πράγμα που οφείλεται, εν μέρει, στις περισσότερες από 1.000 μεταλλάξεις του γονιδίου της ΚΙΝ.

Εκτιμάται ότι περίπου 1 στα 2000-2500 παιδιά γεννιούνται με κυστική ίνωση και συνολικά 50-60 παιδιά το χρόνο στην Ελλάδα (1 παιδί ανά εβδομάδα περίπου). Το 4-5% του γενικού πληθυσμού, δηλαδή 1 στα 20 έως 25 άτομα θεωρείται ότι είναι φορέας του παθολογικού γονιδίου (περίπου 500.000 Έλληνες είναι φορείς). Στην χώρα μας εκτιμάται ότι υπάρχουν πάνω από 800 ασθενείς ενώ η συχνότερη γονιδιακή μετάλλαξη που παρατηρείται στον ελλαδικό χώρο είναι η χαρακτηριζόμενη ως f508del ή ΔF508, η οποία θεωρείται από τις βαρύτερες σε συμπτωματολογία μεταλλάξεις.

Συγκριτικά αναφέρεται ότι, παρόλο που, στην Ελλάδα και σε άλλες μεσογειακές χώρες, η Μεσογειακή Αναιμία εμφανίζει ποσοστό φορέων περίπου διπλάσιο (8-10%), λόγω της ενημέρωσης και του εκτεταμένου προγράμματος προγεννητικού ελέγχου που έχει εφαρμοσθεί τα τελευταία 20 χρόνια, οι γεννήσεις ασθενών παιδιών δεν ξεπερνούν τις 5 κάθε χρόνο. Επομένως, από την άποψη της γέννησης νέων πασχόντων, η κυστική ίνωση είναι μακράν η πιο διαδεδομένη κληρονομική νόσος στην Ελλάδα. Κατά εντελώς παράδοξο τρόπο, είναι μια πάθηση μάλλον άγνωστη στην κοινή γνώμη, ενώ, ακόμη και μεταξύ των ιατρών, η εικόνα για τη νόσο είναι ασαφής ή παρωχημένη.

Η κυστική ίνωση είναι πολυσυστηματική νόσος, προσβάλλει, δηλαδή, διάφορα όργανα του σώματος. Τα κυριότερα συμπτώματα αφορούν το αναπνευστικό σύστημα, το πεπτικό - γαστρεντερικό σύστημα και το αναπαραγωγικό σύστημα. Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στην εμφάνιση αλλά και τη βαρύτητα προβλημάτων στους ασθενείς. Ο κάθε ασθενής επηρεάζεται διαφορετικά. Κρίσιμες για την πορεία των ασθενών θεωρούνται οι επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος που καταστρέφουν με την πάροδο του χρόνου τον πνευμονικό ιστό, έχοντας και το συντριπτικά μεγαλύτερο ποσοστό μεταξύ των αιτίων θνησιμότητας της νόσου.

Άλλα συνήθη συμπτώματα είναι ο αλμυρός ιδρώτας με σοβαρό κίνδυνο αφυδάτωσης, η παγκρεατική ανεπάρκεια και άλλα γαστρεντερικά προβλήματα. Υπάρχουν κάποιες επιπτώσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα στους άνδρες ενώ σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθεί μια μορφή διαβήτη (CFRD - Cystic Fibrosis Related Diabetes), καρδιακά προβλήματα (πνευμονική καρδιά ή καρδιακή ανεπάρκεια), σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση), παγκρεατίτιδα, οστεοπόρωση-οστεοπενία, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ρινικοί πολύποδες και διάφορες άλλες επιπλοκές.

Πρόκειται για μια γενετική διαταραχή (συνεπώς μη μεταδοτική) που οι ασθενείς φέρουν από τη γέννησή τους, έχοντας κληρονομήσει δύο παθολογικά γονίδια της κυστικής ίνωσης, ένα από τον κάθε γονέα τους. Τα άτομα που φέρουν ένα μόνο παθολογικό γονίδιο λέγονται φορείς του γονιδίου και θεωρούνται απολύτως υγιή. Για να γεννηθεί ένα παιδί με κυστική ίνωση πρέπει απαραίτητα και οι δύο

γονείς του να είναι φορείς ή ασθενείς. Οι πιθανότητες εμφάνισης της νόσου για κάθε παιδί καθορίζονται από τον κανόνα του Mendel. Παρακάτω αναφέρονται οι περιπτώσεις και οι πιθανότητες που υπάρχουν να είναι κάποιος πάσχων, φορέας ή να μην φέρει καθόλου το γονίδιο:

- Στη συνήθη περίπτωση δύο γονέων-φορέων, για κάθε παιδί υπάρχει πιθανότητα 25% να πάσχει από τη νόσο, 50% να είναι φορέας και 25% να μην φέρει καν το γονίδιο.
- Από ένα γονέα πάσχων και ένα γονέα φορέα, κάθε παιδί έχει πιθανότητα 50% να πάσχει από τη νόσο και 50% πιθανότητα να είναι φορέας.
- Από ένα γονέα που δεν φέρει καθόλου το γονίδιο και ένα γονέα φορέα, δεν υπάρχει πιθανότητα γέννησης παιδιού που να πάσχει από την νόσο, αλλά κατά 50% κάθε παιδί είναι πιθανό να είναι φορέας.
- Από ένα γονέα που δεν φέρει καθόλου το γονίδιο και ένα γονέα πάσχων, όλα τα παιδιά θα είναι φορείς.
- Τέλος, δύο γονείς που πάσχουν προφανώς μπορούν να κάνουν μόνο παιδιά που θα νοσούν.

### 3.2 Ιστορική αναδρομή

Διάφορα άρθρα τα οποία είχαν δημοσιευτεί στις αρχές του 1900, σε ιατρικά περιοδικά περιέγραφαν περιπτώσεις βρεφών με παγκρεατικές δυσλειτουργίες και αναπνευστικά προβλήματα, αλλά κανένας δεν έκανε λόγο για μία μόνο πάθηση εξαιτίας της μεγάλης ποικιλομορφίας της νόσου. Από την άλλη μεριά οι επιστήμονες έκαναν λόγο ότι τα συμπτώματα αυτά άνηκαν σε διάφορες 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 Colymbia δημοσίευσε την πρώτη αναλυτική περιγραφή των συμπτωμάτων της κυστικής ίνωσης.

Έχουμε διάφορες αναφορές ανά τους αιώνες:

1705 - Σε ένα βιβλίο λαογραφικού περιεχομένου αναφέρεται ότι ένα παιδί με αλμυρή γεύση είναι μαγεμένο.

1857 - Σε βιβλίο Παιδικών Τραγουδιών και Παιχνιδιών από την Ελβετία περιλαμβάνεται 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 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 - Οι Doershuk, Maththews και συνεργάτες περιγράφουν ένα σύγχρονο ολοκληρωμένο πρόγραμμα θεραπείας.

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

1981-1983 - Περιγραφή των ανωμαλιών στη μεταφορά ηλεκτρολυτών από τους Knowles, Quinton και συνεργάτες.

1989 - Οι Tsui, Riordan και Collins ανακαλύπτουν το γονίδιο της Κυστικής Ίνωσης.

1990 - Διόρθωση του κυτταρικού ελαττώματος στη μεταφορά χλωρίου σε εργαστηριακή καλλιέργεια, με μεταφορά γονιδίων μέσω αδενοϊού .

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

Στην συνέχεια ακολούθησε πληθώρα ερευνών και αναλύσεων, οι οποίες κατέληξαν στα τέλη της δεκαετίας του 1940 στη διαπίστωση ότι πρόκειται για μια κληρονομική ασθένεια που οφείλεται στις μεταλλάξεις του γονιδίου CFTR. Έτσι το

1952 η συνεχόμενη μελέτη της πάθησης οδήγησε τον PauldiSant - Agnese και τους συνεργάτες του στη δημιουργία του διαγνωστικού τεστ ιδρώτα, για την κυστική ίνωση, το οποίο βασίζεται στη διαταραχή των ηλεκτρολυτών στον πάσχοντα οργανισμό.

### 3.3 Το γονίδιο CFTR

Η ανίχνευση του γονιδίου της κυστικής ίνωσης έγινε με τη χρήση ενός μεγάλου αριθμού πολυμορφικών δεικτών καθώς επίσης και με ένα συνδυασμό τεχνικών φυσικής χαρτογράφησης, απομόνωσης εξονίων και γενετικής ανάλυσης. Κι αντιπροσώπευε ένα πρωταρχικό στόχο για γονιδιακή χαρτογράφηση με ανάλυση σύνδεσης και αυτή η προσπάθεια ξεκίνησε στις αρχές της δεκαετίας του '80 από διάφορες ομάδες. Το 1985 βρέθηκε σύνδεση με δείκτες από το χρωμόσωμα 7.

Σε σύντομο χρονικό διάστημα ελέγχθηκαν πολλοί περισσότεροι δείκτες στο χρωμόσωμα 7 και το γονίδιο της κυστικής ίνωσης βρέθηκε να κείται πολύ κοντά στους δείκτες met και J 3. Τεχνικές φυσικής χαρτογράφησης έδειξαν ότι η απόσταση ανάμεσα σε αυτούς τους δείκτες ήταν περίπου 1.6 εκατομμύρια bp (base pair), μια αρκετά μεγάλη περιοχή, που περικλείει περίπου 50 γονίδια. Στη συνέχεια βρέθηκαν περισσότεροι δείκτες μέσα σ'αυτή τη περιοχή, όπως ο XV-2C και ο KM-19, οι οποίοι ήταν στενά συνδεδεμένοι δείκτες κοντά στο γονίδιο της κυστικής ίνωσης και οι οποίοι επέτρεψαν να επικεντρωθεί ακόμα περισσότερο η θέση του γονιδίου της κυστικής ίνωσης.

Το γονίδιο που κωδικεύει την πρωτεΐνη CFTR εντοπίστηκε τελικά σε τμήμα του μακρού σκέλους του χρωμοσώματος 7, χαρτογραφήθηκε στη χρωμοσωματική θέση 7q3 και κλωνοποιήθηκε το έτος 1989. Λεπτομερής ανάλυση του γονιδίου κατέδειξε ότι πρόκειται για γονίδιο, το οποίο αποτελείται από 250.000 ζεύγη βάσεων (250Kbp) και παράγει mRNA μεγέθους 6.5Kb το οποίο περιλαμβάνει 27 εξόνια.

### 3.4 Λειτουργία του CFTR

Ο CFTR είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη, η οποία λειτουργεί κυρίως ως διάυλος Cl αλλά πιστεύεται ότι μπορεί να έχει και άλλους ρόλους όπως τη μεταφορά κάποιου υποστρώματος ή τη ρύθμιση της λειτουργίας άλλων διαύλων ιόντων ( $0_{-}K^{+}$  και  $Na^{+}$ ). Ανάλυση του CFTR mRNA με αποτύπωση κατά Northern έδειξε ότι ο CFTR εκφράζεται στο επιθήλιο και στους υποβλεννογόνιους αδένες της αναπνευστικής οδού, στο επιθήλιο του παγκρέατος και πιο συγκεκριμένα στους παγκρεατικούς πόρους καθώς επίσης και στο επιθηλιακό στρώμα του εντέρου και ιδιαίτερα στους αδένες του Brunner<sup>13</sup>. Επίσης έχει παρατηρηθεί στο επιθήλιο των ιδρωτοποιών και σιελογόνων αδένων.

Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά το επιθήλιο των αεροφόρων οδών και του εντερικού αυλού, ο CFTR εντοπίζεται στη μεμβράνη της βασικής πλευράς των επιθηλιακών κυττάρων. Η έκκριση ιόντων Cl διαμέσου των επιθηλιακών κυττάρων είναι αποτέλεσμα της συντονισμένης δραστηριότητας των μεταφορέων στη βασική και βασοπλευρική μεμβράνη. Ιόντα  $Na^{+}-K^{+}-2Cl^{-}$  στη βασοπλευρική μεμβράνη του κυττάρου, και εκκρίνονται στις αεροφόρες οδούς και στον εντερικό αυλό μέσω του CFTR και του εξαρτώμενου από Ca διαύλου Cl στη βασική μεμβράνη του κυττάρου.

Ο ρόλος του CFTR στο αναπνευστικό σύστημα είναι σημαντικός καθώς παρεμποδίζει την ανάπτυξη αναπνευστικών λοιμώξεων με διάφορους τρόπους, είτε διατηρώντας εκείνη τη συγκέντρωση του άλατος που είναι απαραίτητη για την εξουδετέρωση των βακτηριδίων,<sup>20</sup> είτε συμμετέχοντας άμεσα ή έμμεσα στη μεταφορά ή έκκριση κάποιων αντιβακτηριακών παραγόντων. Διακίνηση ιόντων μέσω της βασικής (apical) και βασοπλευρικής (basolateral) μεμβράνης των επιθηλιακών κυττάρων των αεροφόρων οδών και εντερικού αυλού.

Όσον αφορά το πάγκρεας, ιόντα  $Na^{+}-K^{+}-2Cl^{-}$  εκκρίνονται στον αυλό των παγκρεατικών πόρων διαμέσου της CFTR πρωτεΐνης στη βασική πλευρά του επιθηλιακού κυττάρου και στη συνέχεια εισέρχονται ξανά στο κύτταρο σε ανταλλαγή με ενδοκυτταρικά ιόντα διττανθρακικών με τα οποία εμπλουτίζεται το παγκρεατικό υγρό. Στους

ιδρωτοποιούς αδένες ο CFTR παίζει σημαντικό ρόλο στη παραγωγή υπότονου ιδρώτα μέσω της απορρόφησης ιόντων CF.

### 3.5 Πρωτεΐνη CFTR

Ο προσδιορισμός της πρωτοταγούς δομής της πρωτεΐνης CFTR έδωσε τη δυνατότητα να γίνει πρόβλεψη της δυναμικής τριτοταγούς δομής της. πρωτεΐνη CFTR13 είναι μία πολυπεπτιδική αλυσίδα μεγέθους 1480 αμινοξέων και μοριακού βάρους 168,138 Da, για την οποία προτείνεται ότι σχηματίζει πέντε περιοχές.

α) Δύο διαμεμβρανικές περιοχές (membrane-spanning domains) MSD1 και MSD2, κάθε μία από τις οποίες αποτελείται από έξι διαμεμβρανικά τμήματα. β) Μία ενδοκυτταρική ρυθμιστική περιοχή (R domain), η οποία περιέχει αρκετές ομόλογες αλληλουχίες φωσφορυλίωσης από την πρωτεϊνική κινάση A (PKA). γ) Δύο περιοχές πρόσδεσης νουκλεοτιδίων (nucleotide-binding domains) NBD1 και NBD2, οι οποίες πιστεύεται ότι αλληλεπιδρούν με ATP. Η NBD1 περιοχή αποτελείται από 244 κατάλοιπα (L441 - K684), ενώ η NBD2 περιοχή αποτελείται από 254 κατάλοιπα (L1 1227-L11480). Τόσο η ρυθμιστική περιοχή R όσο και οι NBD1 και NBD2 περιοχές του CFTR βρίσκονται ενδοκυτταρικά.

Η ομοιότητα στην αλληλουχία των δύο διαμεμβρανικών περιοχών και γενική τοπολογία της CFTR πρωτεΐνης είναι χαρακτηριστικά που την κατατάσσουν σε μια οικογένεια πρωτεϊνών, οι οποίες ονομάζονται μεταφορείς ABC (ATP-Binding Cassette transporters) ή ATPασες μεταφοράς (traffic ATPases). Αυτή οικογένεια περιλαμβάνει πρωτεΐνες, όπως P-γλυκοπρωτεΐνη, MRP πρωτεΐνη, υπεροξυσωματική μεμβρανική πρωτεΐνη PMP70, οι οποίες διεκπεραιώνουν ποικίλες βιολογικές λειτουργίες όπως είναι έκκριση τοξινών και μεταφορά μεταβολιτών, πεπτιδίων, ή ιόντων διαμέσου της κυτταροπλασματικής μεμβράνης.

Όλοι οι ABC μεταφορείς εμφανίζουν αρκετές ομοιότητες όσον αφορά την αλληλουχία και τη δομή και έτσι μπορεί να λειτουργούν με παρόμοιους μηχανισμούς. Επιπλέον περιέχουν τέσσερα μοτίβα υψηλά συντηρημένων αλληλουχιών εντός των NBD περιοχών, δύο «Walker» και δύο «Walker» μοτίβα τα οποία διαχωρίζονται μεταξύ τους από 90-110 κατάλοιπα και τα οποία είναι σημαντικά για τη πρόσδεση



και υδρόλυση του ATP<sub>24</sub>. Το γεγονός ότι CFTR πρωτεΐνη λειτουργεί κυρίως σαν διάυλος παρά σαν μεταφορέας και ότι περιέχει ρυθμιστική R περιοχή είναι μοναδικά χαρακτηριστικά που δεν συναντιούνται στις άλλες πρωτεΐνες αυτής της οικογένειας.

### 3.6 Ρύθμιση της λειτουργίας του CFTR

Η φυσιολογική λειτουργία του διαύλου CF ρυθμίζεται από τη παρουσία CAMP και τη φωσφορυλίωση της ρυθμιστικής περιοχής R από την πρωτεϊνική κινάση A (PKA) καθώς και από την ενδοκυτταρική συγκέντρωση ATP<sub>25</sub>. Πιο συγκεκριμένα, φωσφορυλίωση της ρυθμιστικής περιοχής R οδηγεί στην ενεργοποίηση του διαύλου C1 μέσω πρόσδεσης του ATP στις NBD περιοχές του CFTR. Η R περιοχή απομονώθηκε από τον CFTR χρησιμοποιώντας γενετική μηχανική, για να μελετηθεί ο ακριβής ρόλος της στη ρύθμιση της λειτουργίας της πρωτεΐνης.

Βρέθηκε ότι αν R περιοχή φωσφορυλιώνεται, τότε προσδέεται ευκολότερα ATP στο μόριο και μ'αυτό το τρόπο ο διάυλος ανοίγει επιτρέποντας έτσι τη διέλευση ιόντων C1 μέσω αυτού. Αντίθετα, όταν R περιοχή δεν φωσφορυλιώνεται, λιγότερο ATP προσδέεται στις NBD περιοχές και άρα το κανάλι παραμένει κλειστό. Απ' αυτό συμπεραίνεται ότι φωσφορυλίωση της R περιοχής επιφέρει αλλαγές στις ηλεκτροστατικές αλληλεπιδράσεις εντός του μορίου και πιο συγκεκριμένα στο εσωτερικό των NBD περιοχών με αποτέλεσμα να αυξάνεται ικανότητά τους να προσδέουν ATP.

Η πρόσδεση ATP στις NBD περιοχές, οποία έχει ως αποτέλεσμα τη διάνοιξη του διαύλου, ακολουθείται στη συνέχεια από υδρόλυση του ATP, οποία με τη σειρά της οδηγεί σε απενεργοποίηση και κλείσιμο τελικά του διαύλου. Επίσης μελέτες έχουν δείξει ότι οι δύο NBD περιοχές του CFTR συνεργάζονται και αλληλεπιδρούν λειτουργικά μεταξύ τους, ρυθμίζοντας έτσι μ' αυτό τον τρόπο την αγωγιμότητα του διαύλου.

### 3.7 Μεταλλάξεις του CFTR

Με τη λεπτομερή ανάλυση του DNA ασθενών με ΚΙ έχουν ανιχνευθεί μέχρι σήμερα πάνω από 800 μεταλλάξεις, των οποίων συχνότητα διαφέρει γεωγραφικά και πληθυσμιακά.

Μετάλλαξη	Συχνότητα	(%)	Πληθυσμός με την υψηλότερη παρουσία
G542X	1,0621	2.4	Ισπανοί
G551D	717	1.6	Άγγλοι
N1303K	589	1.3	Ιταλοί
IWI282X	536	1,2	Εβραίοι - Ashkenazi
R553X	322	0,7	Γερμανοί
621+1G->T	315	0,7	Γαλλοκαναδοί
1717-1G->A	284	0,6	Ιταλοί
R1162X	125	0,3	Ιταλοί
394ddTT	78	10-30	Νορβηγοί - Φιλανδοί
2789+5G->A	54	0,3	Ισπανοί
711+1G->T	49		Γαλλοκαναδοί
2183AA->G	40		Ιταλοί
3905insT	38	6-17	Ελβετοί, Amish, Acadian
Q359K/T360K		87,5	Εβραιογεωργιανοί
M1101K		69	Hutterite
Y122X		48	Γάλλοι, νήσος Reunion
1898+5G->T		30	Κινέζοι, Taiwan
3120+1G->A		11	Αφροαμερικανοί
I148T		9,1	Γαλλοκαναδοί

**Πίνακας 3.1:** Συχνότερες μεταλλάξεις στο γονίδιο CFTR παγκοσμίως. Μελέτη σε σύνολο 43,849 χρωμοσωμάτων ΚΙ, γενικών και ειδικών πληθυσμών.

**Πηγή:** <http://www.cftr.info/about-cf/cftr-mutations/cftr-epidemiology/>

Οι ανωμαλίες αυτές του CFTR γονιδίου εντοπίζονται κυρίως στις κωδικεύουσες περιοχές και περιλαμβάνουν μικρά ελλείμματα και προσθήκες νουκλεοτιδίων που προκαλούν μετατόπιση του πλαισίου ανάγνωσης (Frameshift), ανεμνηνύσιμες μεταλλάξεις (Nonsense), παρεμνηνύσιμες (Missense) καθώς και σημειακές μεταλλάξεις που επηρεάζουν τη διαδικασία της αποκοπής και επανασυγκόλλησης (Splicing-ματίσματος) και τη σύνθεση του RNA.

Ανάλογα με το είδος της μετάλλαξης και την περιοχή της πρωτεΐνης που επηρεάζεται, οι διάφορες βλάβες στο γονίδιο διακρίνονται σε 4 τύπους.

- Ομάδα I: Μεταλλάξεις που επηρεάζουν την παραγωγή της πρωτεΐνης:  
Αφορούν μεταλλάξεις (W1282X, R553X, R1162) που οδηγούν στη διακοπή της σύνθεσης της πολυπεπτιδικής αλυσίδας, με αποτέλεσμα τη παραγωγή πρωτεΐνης με μήκος μικρότερο του φυσιολογικού. Ανάλογα με το τμήμα που λείπει ορίζεται και το ποσοστό παραγωγής ενεργού πρωτεΐνης.
- Ομάδα II: Μη αποτελεσματική επεξεργασία της πρωτεΐνης:  
Εδώ ανήκουν οι μεταλλάξεις που επηρεάζουν την τελική δομή της πρωτεΐνης και οδηγούν σε ελαττωματική ωρίμανση του CFTR μέσα στο κύτταρο<sup>37</sup>. Σε αυτή την ομάδα ανήκει και πιο κοινή μετάλλαξη της νόσου, AF508, οποία χαρακτηρίζεται από έλλειμμα του αμινοξέος φαινυλαλανίνη στη θέση 508 της πρωτεΐνης, στην NBD1 περιοχή καθώς και η παρερμηνεύσιμη μετάλλαξη N1303K στην NBD2 περιοχή. Ομάδα III: Μη αποτελεσματική ρύθμιση του διαύλου CI : Αφορά μεταλλάξεις (G551D, G1224E, J1225) που βρίσκονται στις περιοχές NBD του CFTR και επηρεάζουν τη δέσμευση και υδρόλυση του ATP με αποτέλεσμα τη μη αποτελεσματική ρύθμιση του καναλιού CI-38,50.
- Ομάδα IV: Βλάβες στις διαμεμβρανικές περιοχές της πρωτεΐνης:  
Αντιπροσωπεύεται από μεταλλάξεις που προκαλούν βλάβες στις διαμεμβρανικές περιοχές του CFTR<sup>8</sup> και είναι συνήθως παρερμηνεύσιμες. Πιο συγκεκριμένα μεταλλάξεις στην MSD1 περιοχή όπως οι R117H, R334W, R347P και R347H επηρεάζουν κατάλοιπα αργινίνης σε δυναμικές διαμεμβρανικές αλληλουχίες με αποτέλεσμα να παρατηρείται μειωμένη αγωγιμότητα μέσω του διαύλου CE, ενώ εξαρτώμενη από cAMP ρυθμιστική λειτουργία του CFTR παραμένει ανεπηρέαστη .

### **3.8 Επίπτωση της AF508 μετάλλαξης στην πρωτεΐνη CFTR AF508**

Η μετάλλαξη αφορά την απαλοιφή τριών νουκλεοτιδίων (CTT), οποία εντοπίζεται στο εξόνιο 10 του γονιδίου CFTR και οποία έχει ως αποτέλεσμα την αφαίρεση μιας φαινυλαλανίνης στη θέση 508, εντός της NBD1 περιοχής του CFTR όπου προσδένεται το ATP.

Παλαιότερες μελέτες που έγιναν σε συνθετικό πεπτίδιο, το οποίο αντιστοιχεί στην αλληλουχία γύρω από φαινυλαλανίνη 508 (Phe508) υποστήριζαν ότι το φυσιολογικό πεπτίδιο λαμβάνει κυρίως δομή β-πτυχωτού φύλλου ενώ απαλοιφή της Phe508 προκαλεί μεταβολές στη διαμόρφωση του πεπτιδίου<sup>40</sup>. Βρέθηκε ότι το μεταλλαγμένο πεπτίδιο είναι λιγότερο σταθερό σε σύγκριση με το φυσιολογικό πεπτίδιο με αποτέλεσμα να χάνει σε μεγάλο ποσοστό την ικανότητά του να προσδένει το ATP κάτω από μη φυσιολογικές συνθήκες (π.χ σε ουρία 4M).

Μέχρι σήμερα τρισδιάστατο μοντέλο του CFTR δεν έχει προσδιοριστεί καθώς πρωτεΐνη αυτή είναι δύσκολο να εκφραστεί σε μεγάλες ποσότητες, τέτοιες ώστε να μπορέσει να κρυσταλλογραφηθεί. Κατασκευάστηκαν όμως τρισδιάστατα θεωρητικά μοντέλα και για τις δύο περιοχές που προσδένουν ATP, NBD1 και NBD2, βασισμένα στην FI ATPase και RecA πρωτεΐνη. Τα μοντέλα αυτά μπόρεσαν να κατασκευαστούν καθώς οι NBD1 και NBD2 περιοχές του CFTR εμφανίζουν σημαντική ομολογία, όσον αφορά την αλληλουχία, με τις β και α υπομονάδες της FI ATPase αντίστοιχα. Σύμφωνα μ'αυτά τα μοντέλα, σε αντίθεση με τις παλαιότερες μελέτες, στον φυσιολογικό CFTR το αμινοξύ Phe508 βρίσκεται εντός μιας α-έλικας και συμβάλλει στην διαμόρφωση της NBD1 περιοχής, οποία αλληλεπιδρά με το δακτύλιο πουρίνης του ATP.

Στη CFTR όμως πρωτεΐνη με τη AF508 μετάλλαξη, η απαλοιφή της Phe508 προκαλεί απώλεια της ελικοειδούς α-δομής εντός της NBD1 περιοχής του CFTR, με αποτέλεσμα το μόριο να είναι δομικά ασταθές και να εμφανίζει μειωμένη ευαισθησία στη πρόσδεση ATP. Αυτές οι προβλέψεις, ότι δηλαδή περιοχή που περιέχει την Phe508 έχει την τάση να σχηματίζει μια α-έλικα και ότι AF508 μετάλλαξη προκαλεί απώλεια της α-ελικοειδούς δομής, επιβεβαιώνονται με διαλυτές δομές, που έχουν αναλυθεί με NMR (Nuclear Magnetic Resonance), τόσο συνθετικού φυσιολογικού πεπτιδίου το οποίο αποτελείται από τα κατάλοιπα Met498-Ala523, όσο και μεταλλαγμένου πεπτιδίου.

Η CFTR πρωτεΐνη καθώς συντίθεται από μεμβρανοσύνδετα ριβοσώματα, ενσωματώνεται στη μεμβράνη του ενδοπλασματικού δικτύου (ΕΔ), ενώ παράλληλα προστίθενται ολιγοσακχαρικές αλυσίδες στις οποίες προσδένονται καλνεξίνη και οι κυτταροπλασματικές πρωτεΐνες συνοδοί (chaperones) Hsp70, Hdj-2 και Hsp90. Για να μπορέσει πρόωμη πρωτεΐνη να εξαχθεί από το ΕΔ μέσω των (ΓΟΡΠ καλυμμένων

κυστιδίων, θα πρέπει πρωτεΐνη να λάβει μια ανώτερη δομή. Η ωρίμανση της πρωτεΐνης, οποία είναι ATP εξαρτώμενη, συνοδεύεται από απελευθέρωσή της από την καλνεξίνη και τις συνοδούς πρωτεΐνες.

Μόρια τα οποία δεν λαμβάνουν αυτή τη διαμόρφωση κατακρατούνται από τις πρωτεΐνες συνοδούς και υπόκεινται σε πρωτεόλυση από πρωτεασώματα ή σχηματίζουν συσσωματώματα (aggresomes), όταν πρωτεόλυση παρεμποδίζεται. Σωστά αναδιπλωμένες πρωτεΐνες προστατεύονται από την πρωτεόλυση, μεταφέρονται στη συσκευή Golgi, όπου ολοκληρώνεται γλυκοσυλίωση της πρωτεΐνης και κυστίδια στη συνέχεια μεταφέρουν τον CFTR από το trans-Golgi στην κυτταροπλασματική μεμβράνη. Τέλος πρωτεΐνη μεταφέρεται με τα ενδοσωμάτια στα λυσοσώματα όπου και αποδομείται.

Πρόσφατες μελέτες υποστηρίζουν ότι ο μεταλλαγμένος AF508 CFTR δεν μπορεί να υποστεί ωρίμανση στο ΕΔ, οποία είναι ATP εξαρτώμενη, με αποτέλεσμα να κατακρατείται από τις πρωτεΐνες συνοδούς και να υφίσταται πρωτεόλυση. Επομένως ΔΕ508 μετάλλαξη δεν επιτρέπει στον μεταλλαγμένο CFTR να ωριμάσει και να εξαχθεί από το ΕΔ και να φτάσει τελικά στην κυτταροπλασματική μεμβράνη, πράγμα το οποίο αποτελεί επεξήγηση της μοριακής και χημικής βάσης της γενετικής ασθένειας που προκαλείται δηλαδή της κυστικής ίνωσης.

Η αποτυχία της CFTR πρωτεΐνης να εξελιχθεί βιοσυνθετικά μπορεί να εκτιμηθεί πειραματικά με βάση τη κατάσταση γλυκοσυλίωσης της πρωτεΐνης. Σε κύτταρα στα οποία έχει εισαχθεί το γονίδιο της ΚΙ με τεχνικές ανασυνδυασμού, ο φυσιολογικός CFTR και ο AF508 CFTR μετά από ανοσοκαθίζηση φωσφορυλιώνονται με PKA και [P] ATP και διαχωρίζονται έπειτα σε πηκτική αгарόζης.

Η ζώνη αντιπροσωπεύει τη πρωτεΐνη που έχει υποστεί μερική γλυκοσυλίωση στο ΕΔ. ζώνη C αντιστοιχεί στον ώριμο CFTR του οποίου γλυκοσυλίωση έχει ολοκληρωθεί στη συσκευή Golgi. AF508 CFTR δεν εμφανίζει C ζώνη, επειδή πρωτεολύεται μετά τη μερική γλυκοσυλίωσή του στο ΕΔ και έτσι πρωτεΐνη δεν ανιχνεύεται στην κυτταροπλασματική μεμβράνη.

Έχει παρατηρηθεί ότι σε χαμηλή θερμοκρασία, μικρότερη των 37°C, μερικές από τις μεταλλαγμένες πρωτεΐνες μπορούν να διαφύγουν τη πρωτεόλυση και αφού

γλυκοσυλιωθούν στη συσκευή Golgi, μεταφέρονται στη κυτταρική μεμβράνη και λειτουργούν εκεί ως δίαυλοι C1<sup>48</sup>. Οι περισσότερες όμως μελέτες υποστηρίζουν ότι δραστηριότητα του AF508 CFTR είναι μειωμένη στο 1/3 από αυτήν του φυσιολογικού CFTR<sup>49,50,48</sup>. Αυτό σημαίνει ότι AF508 μετάλλαξη επιφέρει τοπικές μεταβολές στη δομή του μορίου, προκαλώντας έτσι μειωμένη πρόσδεση του ATP στην NBD1 περιοχή και άρα μειωμένη δραστηριότητα της συνολικής πρωτεΐνης.

Η μελέτη της επίπτωσης της AF508 μετάλλαξης στη δομή της CFTR πρωτεΐνης οδήγησε στο να γίνουν προσπάθειες *in vitro*, ώστε να προαχθεί ωρίμανση της πρωτεΐνης παρεμποδίζοντας με διάφορους τρόπους τη κακή αναδίπλωση του μορίου στο ΕΔ. Μια απόπειρα *in vitro* αφορούσε τη χρήση διαφόρων παραγόντων όπως είναι γλυκερόλη<sup>51</sup> και τριφθοροαιθανόλη (TFE)<sup>42</sup>, οι οποίοι επιδρούν χημικά στη δομή της AF508 πρωτεΐνης, επιφέροντας έτσι τη σωστή διαμόρφωση (α έλικα) στο μεταλλαγμένο πεπτίδιο, το οποίο αντιστοιχεί στην αλληλουχία γύρω από τη Phe508.

Επιπλέον άλλοι χημικοί παράγοντες όπως ο D3MX (3-ισοβούτυλο-1μέθυλο - ξανθίνη), ο οποίος είναι μια φωσφοδιεστεράση που αναστέλλει την αποικοδόμηση του cAMP, και δεοξυπεργουαλίνη<sup>53</sup>, οποία επηρεάζει τη πρόσδεση της Hsp70, καθώς επίσης και χαμηλή θερμοκρασία<sup>48</sup> επάγουν μερικώς τη λειτουργία του AF508 CFTR στη κυτταροπλασματική μεμβράνη σταθεροποιώντας την ενεργοποιημένη μορφή του. Προς το παρόν όμως καμιά από αυτές τις θεραπευτικές προσεγγίσεις δεν μπορούν να εφαρμοστούν *in vivo*, παρά το γεγονός ότι όλες τους δίνουν αρκετά ενθαρρυντικά αποτελέσματα *in vitro*.

## **Κεφάλαιο 4 : Συμπτωματολογία - Παθοφυσιολογία**

### **4.1 Γενικά συμπτώματα**

Οι κλινικές εκδηλώσεις της ινοκυστικής νόσου έχουν μεγάλη επικαλυψιμότητα και μεταβλητότητα και εμφανίζονται συνήθως στον πρώτο χρόνο ζωής του παιδιού και διαρκούν για όλη του τη ζωή. Ανάλογα με την ηλικία του παιδιού έχουμε την ανάλογη έναρξη κάποιων συμπτωμάτων και κάποιων σοβαρών επιπλοκών της νόσου, οι οποίες είναι κρίσιμες για την ζωή του παιδιού. Η κυστική ίνωση είναι πολυσυστηματική νόσος, προσβάλλει δηλαδή διάφορα όργανα του σώματος. Τα κυριότερα συμπτώματα αφορούν το αναπνευστικό σύστημα, το πεπτικό-γαστρεντερικό σύστημα και το αναπαραγωγικό σύστημα.

Υπάρχει μεγάλη ποικιλία στην εμφάνιση αλλά και τη βαρύτητα προβλημάτων στους ασθενείς. Ο κάθε ασθενής επηρεάζεται διαφορετικά. Κρίσιμες για την πορεία των ασθενών θεωρούνται οι επιπλοκές του αναπνευστικού συστήματος που καταστρέφουν με την πάροδο του χρόνου τον πνευμονικό ιστό, έχοντας και το συντριπτικά μεγαλύτερο ποσοστό μεταξύ των αιτιών θνησιμότητας της νόσου. Άλλα συνήθη συμπτώματα είναι ο αλμυρός ιδρώτας με σοβαρό κίνδυνο αφυδάτωσης, η παγκρεατική ανεπάρκεια και άλλα γαστρεντερικά προβλήματα.

Υπάρχουν κάποιες επιπτώσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα στους άνδρες, ενώ σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να εμφανισθεί μια μορφή διαβήτη (CFRD - Cystic Fibrosis Related Diabetes), καρδιακά προβλήματα (πνευμονική καρδιά ή καρδιακή ανεπάρκεια), σοβαρά ηπατικά προβλήματα (κίρρωση), παγκρεατίτιδα, οστεοπόρωση-οστεοπενία, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ρινικοί πολύποδες και διάφορες άλλες επιπλοκές.

#### **4.2.1 Αναπνευστικό σύστημα**

Οι αεροφόροι των ασθενών με κυστική ίνωση είναι επιρρεπείς στην ανάπτυξη της *P. aeruginosa* για διάφορους λόγους όπως για παράδειγμα: το ανθεκτικό περιβάλλον λόγω του ότι υπάρχουν προσκολλημένες βλεννώδης πλάκες, η μειωμένη ανοσοποιητική απάντηση ενάντια του βακτηριακού φορέα καθώς και η αυξημένη

προσκόλληση βακτηριδίων στο επιθήλιο. Με βάση εάν υπάρχουν κανονικές συνθήκες η *P. aeruginosa* αναπτύσσεται ως ένα μη βλεννώδες στέλεχος το οποίο μπορεί να εξαλειφθεί από τον ίδιο τον ξενιστή ή μετά από την χρήση αντιβιοτικών. Περνώντας ο καιρός οι αποικίες της *P. aeruginosa* σχηματίζουν βίο-στρώματα.

Μόλις τα βίο-στρώματα αναπτυχθούν είναι πολύ δύσκολο να καταπολεμηθούν ακόμα και με αντιβιοτικά. Επιβεβαιωμένα υπάρχει μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης σε ασθενείς που δεν έχουν προσβληθεί από *P. aeruginosa*. Γι' αυτό οι θεραπείες που βρίσκονται σε εξέλιξη στοχεύουν στο να πετύχουν προστασία από την μόλυνση με την χρήση εισπνεόμενων αντιβιοτικών. Επιπλέον οι μόλυνση των αεροφόρων οδών μπορεί να προκληθεί από άλλα παθογόνα όπως *Burkholderiaceparakia*, *Stenotrophomonasmaltophilia*, *meticillin-resistantSaureus* (MRSA) και από άτυπα μυκοβακτήρια. Πολλά από αυτά τα είδη έχουν αναπτυγμένη αντοχή στα αντιβιοτικά και μπορούν πολύ εύκολα να μεταδοθούν από άτομο σε άτομο.

Σε ορισμένες περιπτώσεις μπορεί να έχουμε θανατηφόρα βακτηριαιμία. Η μόλυνση από *Burkholderia* μπορεί να προκαλέσει άμεση πνευμονική δυσλειτουργία και να επιφέρει τον θάνατο, είναι ένα στέλεχος εξαιρετικά μεταδοτικό και η λοίμωξη που προκαλεί συνδέεται από μια εντυπωσιακή επιδείνωση της υγείας.

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 εντοπιστεί σε μεγάλο ποσοστό ασθενών, ωστόσο δεν έχει αποδειχθεί καμία αρνητική επίδραση στην πνευμονική λειτουργία ή στην γενικότερη κλινική εικόνα. Άτυπα μικρόβια εντοπίζονται πολλές φορές στις πνευμονικές εκκρίσεις των ασθενών. Ένας άλλος οργανισμός ικανός να σχηματίσει αποικίες χωρίς όμως να επιφέρει λοίμωξη είναι ο *Aspergillusfumigatus*. Μια έντονη αλλεργική αντίδραση από αυτόν τον μύκητα ονομαζόμενη βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση, η οποία παρατηρείται σε 1-15% των ασθενών, αλλά το ποσοστό αυτό ποικίλει ανάλογα με πολλούς παράγοντες.

Οι πνεύμονες των παιδιών που πάσχουν από κυστική ίνωση είναι υγιείς στην όψη κατά την γέννηση ωστόσο μολύνονται γρήγορα και παρουσιάζουν στοιχεία φλεγμονής. Οι χρόνιες λοιμώξεις των αεραγωγών σε ορισμένες περιπτώσεις οδηγούν



σε βρογχοεκτασίες. Οι παθήσεις των πνευμόνων ευθύνονται για το τουλάχιστον 80% των θανάτων σε ασθενείς με κυστική ίνωση.

#### **4.2.2 Γαστρεντερικό σύστημα**

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

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

Τα τυπικά συμπτώματα της ανεπαρκούς παγκρεατικής λειτουργίας είναι οι λιπαρές κενώσεις, το φούσκωμα και ο μετεωρισμός. Γι αυτό και η ανεπαρκής αποτελεσματικότητα της λειτουργίας του παγκρέατος μπορεί να οδηγήσει σε στερεατόρροια, μη απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών και τον υποσιτισμό. Οι πυκνότερες εντερικές εκκρίσεις, η δυσαναπορρόφηση και η μειωμένη εντερική κινητικότητα μπορεί να οδηγήσει σε άνω εντερική απόφραξη ή χρόνια δυσκοιλιότητα σε παλαιότερους ασθενείς.

Η κακή απορρόφηση των λιποδιαλυτών βιταμινών (A,D,E και K) μπορεί να οδηγήσει σε δερματίτιδα, νευροπάθεια, απώλεια νυχτερινής όρασης και οστεοπόρωση. Οι ασθενείς βρίσκονται σε κίνδυνο απόφραξης των χοληφόρων που προκαλεί κώλυμα στην ροή της χολής, η ατρησία των ενδοηπατικών χοληφόρων εμφανίζεται μόνο στο 15% των ασθενών και συνήθως μέχρι την ηλικία των 15 χρονών.

### 4.2.3 Ενδοκρινείς διαταραχές

Η παγκρεατική δυσλειτουργία οφείλεται στην απόφραξη των ενδοπαγκρεατικών αγωγών εξαιτίας των παχύρρευστων εκκρίσεων. Με τον καιρό το πάγκρεας υφίσταται αυτόλυση που σημαίνει αντικατάσταση των παγκρεατικών κυττάρων από λίπος. Όταν ένα συγκεκριμένο ποσοστό των κυττάρων πάψει να είναι λειτουργικό, ο ασθενής αναπτύσσει ανοχή στους υδατάνθρακες καθώς η παραγωγή ινσουλίνης δεν θα είναι επαρκής. Ο διαβήτης που συσχετίζεται με την κυστική ίνωση δεν είναι το ίδιο με τον τυπικό διαβήτη τύπου I ή II.

Πολλοί παράγοντες που συσχετίζονται 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 πιθανότερον να αναπτύξουν τύπο διαβήτη συσχετιζόμενο με την νόσο, 30% των ασθενών ηλικίας πάνω των 25 έχει βρεθεί ότι παρουσιάζουν την νόσο.

Παρόλα αυτά, σε μια 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. Η οστεοπόρωση οφειλόμενη στην έλλειψη της απορρόφησης βιταμίνης D, οι χρόνιες φλεγμονές και η θεραπευτική χρήση κορτικοστεροειδών αναγνωρίζονται όλο και πιο συχνά ως επιλοκές 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.

### 4.2.4 Ίδρωτοποιοί 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.

#### **4.2.5 Αναπαραγωγικό σύστημα**

Ο σπερματικός πόρος στους άρρενες ασθενείς είναι πολύ επιρρεπής στην δυσλειτουργία της CFTR πρωτεΐνης. Σχεδόν όλοι οι άντρες ασθενείς, πάσχοντες από την κλασική μορφή της κυστικής ίνωσης, παρουσιάζουν αζωοσπερμία και είναι στείροι εξαιτίας της ατροφίας ή απόφραξης του σπερματικού πόρου, κάτι το οποίο συναντάται και σε ασθενείς που φέρουν μόνο μια 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 μια γυναίκα με μη επαρκή συστατικά και αποθέματα οξυγόνου μπορεί να ολοκληρώσει την εγκυμοσύνη.

## Κεφάλαιο 5 : Διάγνωση

### 5.1 Γενικά

Παρά το γεγονός ότι η κυστική ίνωση είναι μια γενετική νόσος, η διάγνωσή της βασίζεται σε κλινικά δεδομένα και η επιβεβαίωσή της γίνεται με την ανεύρεση της αυξημένης συγκέντρωσης των ηλεκτρολυτών στον ιδρώτα. Η διάγνωσή της θα πρέπει να γίνεται σε κάθε παιδί που εμφανίζει τα κύρια συμπτώματα και να βασίζεται κυρίως στα κλινικά φαινοτυπικά χαρακτηριστικά σε συνδυασμό με βιοχημικούς και γενετικούς δείκτες για την δυσλειτουργία της CFTR πρωτεΐνης. Το 70% των διαγνώσεων της νόσου γίνεται μέσα στο 1ο έτος ζωής του παιδιού και η πρώτη σκέψη του γιατρού και των γονιών είναι η εισαγωγή του παιδιού στο νοσοκομείο τόσο απ' την πνευμονική του νόσου όσο και απ' την ανάγκη του για διατροφική υποστήριξη.

Παρόλα αυτά η δυνατότητα εισαγωγής του παιδιού στο νοσοκομείο δεν υπάρχει απ' όλους τους γονείς αφού είναι αρκετά δαπανηρή αλλά εκτός απ' αυτό πλέον δεν συνίσταται και απ' τους παιδίατρος αν δεν υπάρχουν σοβαρές ενδείξεις για το παιδί. Το παιδί, το μόνο που χρειάζεται είναι αγάπη και φροντίδα απ' τους δικούς του ανθρώπους και δεν υπάρχει λόγος έκθεσης στα νοσοκομειακά μικρόβια. Όταν οι γονείς πληροφορηθούν απ' τον παιδίατρο ότι το παιδί τους πάσχει από την νόσο σύμφωνα με έρευνες που έχουν γίνει θα πρέπει να πουν αντί σε ένα υγιές παιδί και να έρθουν σε επαφή με ένα παιδί με ειδικές ανάγκες. Τις πρώτες εβδομάδες είναι συγκλονισμένοι τόσο με αυτό που συνέβη στο παιδί τους όσο και μ' αυτό που βλέπουν να περνά δηλαδή η επαφή με τον χώρο του νοσοκομείου, με τους γιατρούς και τους νοσηλευτές αλλά και με την πληθώρα των εξετάσεων στις οποίες υποβάλλουν το παιδί τους.

Όλα αυτά είναι ψυχοφθόρα γι' αυτούς και καθόλου γνώριμα. Έρχονται σε επαφή με ένα καταιγισμό πληροφοριών και πιστεύουν ότι χάνουν τον έλεγχο τόσο της ζωής τους όσο και του παιδιού που έχουν υποχρέωση να φροντίσουν και να μεγαλώσουν με αξιοπρέπεια. Η διάγνωση της κυστικής ίνωσης έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια κάτι που σημαίνει ότι δεν υπάρχει σωστή ενημέρωση-πληροφόρηση για τη νόσο. Τα κρούσματα της κυστικής ίνωσης θα μειωθούν μόνο

μετά από προγεννητικό έλεγχο, από εξειδικευμένο γιατρό σε εξειδικευμένα ιατρικά κέντρα.

Οι γονείς δεν χρειάζεται να βιαστούν να μάθουν για την νόσο και να την αποδεχτούν μέσα σε λίγες ημέρες. Υπάρχει η κατάλληλη ομάδα που μπορεί να τους πληροφορήσει και να απαντήσει σε οποιαδήποτε ερώτηση και αμφιβολία τους. Το μόνο που χρειάζεται είναι να έρθουν σε επαφή με το εξειδικευμένο προσωπικό και να ενημερωθούν σχετικά με την φαρμακευτική αγωγή, τους νεφελοποιητές, τη φυσιοθεραπεία και την διατροφή του παιδιού. Όσον αφορά τη διατροφή, οι γονείς θα πρέπει να μιλήσουν με έναν εξειδικευμένο διαιτολόγο για να έχουν τα επιθυμητά αποτελέσματα.

Τα διαγνωστικά κριτήρια είναι μία ή πολλές φαινοτυπικές κλινικές εκδηλώσεις ή θετική ανιχνευτική νεογνική δοκιμασία. Επίσης, η επιβεβαίωση διαταραχής της CFTR καθώς και τα θετικά test ιδρώτα αλλά και η παθολογική τιμή διαφοράς του ρινικού δυναμικού είναι κριτήρια που βοηθούν στην έγκαιρη διάγνωση (*Περιοδικές εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής εταιρείας*).

### 5.2.1 Test ιδρώτα

Το test ιδρώτα είναι μια εξέταση που μετρά την ποσότητα του άλατος στον ιδρώτα του δέρματος και εξακολουθεί να θεωρείται η καλύτερη μέθοδος για τη διάγνωση της κυστικής ίνωσης. Η εξέταση αυτή θα πρέπει να γίνεται μετά το πέρας των 48 ωρών από τη γέννηση του νεογνού και αυτό γιατί το πρώτο 24ωρο μετά τη γέννηση οι ηλεκτρολύτες είναι δυνατόν να παρουσιάσουν μια μικρή αύξηση των επιπέδων τους στον ιδρώτα του νεογνού ακόμη και σε ένα φυσιολογικό νεογνό. Έτσι το test ιδρώτα είναι πιο αξιόπιστο μετά το 48ωρο εάν θέλουμε έγκυρα αποτελέσματα. Η εξέταση αυτή είναι προτιμότερο να γίνεται όταν το νεογνό είναι κλινικά σταθερό, ενυδατωμένο χωρίς οξεία νόσο και να μην παίρνει αλατοκορτικοειδή (Μαραγκός Χ.Ε., Βαλάσση - Αδάμ Ε.,1999).

Φυσιολογικό παιδί	Παιδί με κυστική ίνωση
Na < 60 mmol/l	Na > 60 mmol/l
Cl > 60 mmol/l	Cl > 60 mmol/l
Cl > Na	Cl < Na

Παρόλα αυτά η διάγνωση της νόσου δεν μπορεί να στηριχθεί μόνο στις εργαστηριακές μετρήσεις αλλά στον συνδυασμό των κλινικών εκδηλώσεων, του θετικού test ιδρώτα και στην ταυτοποίηση των δύο μεταλλάξεων της CFTR.

Το test ιδρώτα μπορεί να είναι παθολογικό σε πλήθος νοσημάτων γι' αυτό δεν πρέπει να βασιζόμαστε μόνο σ' αυτό αλλά στον συνδυασμό των αποτελεσμάτων και των επαναληπτικών εξετάσεων.

Ενδείξεις επανάληψης του test ιδρώτα:

- Θετικό test ιδρώτα: θα πρέπει να γίνεται επανάληψη όλων των θετικών test
- Οριακά test: δηλαδή εάν τα αποτελέσματα είναι πάντα ίδια και αν οι τιμές Cl, Na είναι περίπου ίσες με 40-60 mmol/lit χρειάζονται συμπληρωματικές εξετάσεις
- Σε ασθενείς που υπάρχει υποψία ύπαρξης της νόσου και δεν έχουν την αναμενόμενη κλινική εικόνα.

### 5.2.2 Έλεγχος νεογνών

Στις μέρες μας όλα τα νεογνά ελέγχονται για την νόσο μέσω της λήψης δείγματος από την φτέρνα. Μέσω αυτής της διαδικασίας μπορεί να εντοπιστεί μια χημική ουσία που είναι υψηλή όταν υπάρχει η νόσος.

Η πρώτη εμπειρία των ειδικών όσον αφορά τον έλεγχο των νεογνών για την νόσο γυρνά στην δεκαετία του '70 όπου εξεταζόταν η ποσότητα της αλβουμίνης στο μηκόνιο καθώς και η ποσότητα της ανοσοδραστικής τρυψίνης στο αίμα των νεογνών που έπασχαν από την ινοκυστική νόσο. Το 1979 μετρήθηκε επίσης και η ποσότητά της στις κηλίδες αποξηραμένου αίματος. Όμως περνώντας τα χρόνια η μέτρηση των επιπέδων της ανοσοδραστικής τρυψίνης στο αίμα των νεογνών καθορίστηκε ως εξέταση εκλογής στην Αυστραλία και σε ορισμένες Ευρωπαϊκές χώρες. Η περαιτέρω βελτίωσή της ήταν δυνατή μετά την κλωνοποίηση του γονιδίου CFTR το 1979.

Όταν ο έλεγχος συνδυάζεται με έγκαιρη θεραπεία περιορίζονται οι βλάβες στον πνεύμονα κατά την νεαρή ηλικία έχοντας ως αποτέλεσμα την μείωση του φόρτου εργασίας για τις οικογένειες των ασθενών. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι μπορεί να βελτιωθεί και ο χρόνος της επιβίωσης αλλά και η διατροφική κατάσταση έχοντας ως αποτέλεσμα την επιθυμητή ανάπτυξη, την προσθήκη επιθυμητού βάρους

και ύψους. Ακόμη μπορεί να αποτραπεί η ανεπάρκεια των λιποδιαλυτών βιταμινών και του υποσιτισμού σε πρωτεΐνες καθώς και η μη συσσώρευση άγγους στους γονείς.

### 5.2.3 Προγεννητικός έλεγχος

Ο βασικός προγεννητικός έλεγχος είναι ο κύριος στόχος της προγεννητικής περίθαλψης και της αναγνώρισης των γυναικών που έχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν εμβρυικές ανωμαλίες κατά τη σύλληψη ή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Ο προγεννητικός έλεγχος περιλαμβάνει μια σειρά από εξετάσεις και είναι απαραίτητο να ξεκινήσει πριν την εγκυμοσύνη ή κατά τη διάρκεια της δηλαδή περίπου μέχρι την 10η εβδομάδα της κύησης. Αν τυχόν ο έλεγχος αυτός ξεκινήσει κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης περιλαμβάνει τη λήψη εμβρυικών κυττάρων από την χοριακή λάχνη στο 1ο τρίμηνο αυτής με σκοπό την ανίχνευση οποιασδήποτε υπάρχουσας γενετικής ανωμαλίας (Μαραγκός Χ.Ε., Βαλάσση - Αδάμ Ε.,1999).

Τα ζευγάρια που αντιμετωπίζουν έναν φόβο ότι τα παιδιά τους θα έχουν κάποια γενετική ανωμαλία μπαίνουν στην διαδικασία να αποφασίσουν για την εξέλιξη ή τη διακοπή της κύησης ενώ τα περισσότερα για να μην περάσουν απ' την διαδικασία αυτή επιλέγουν την εξωσωματική γονιμοποίηση που τους δίνει την δυνατότητα να "επιλέξουν" το έμβρυο πριν την εμφύτευση μέσα από μια σειρά εξετάσεων που το υποβάλλουν. Αυτό που στην πραγματικότητα συμβαίνει είναι ότι γίνεται αφαίρεση κυττάρων μέσω της βιοψίας του εμβρύου και έτσι η γενετική του ανάλυση επιλέγει ποιο από τα έμβρυα είναι απαλλαγμένα από κάθε ανωμαλία. Η πιο κοινή μέθοδος που βοηθά την ανίχνευση της παρουσίας περισσότερων από μία μεταλλάξεις είναι η ARMS η οποία είναι μια multiplexPCR.

## Κεφάλαιο 6: Θεραπεία

### 6.1 Γενικά

Μέχρι σήμερα η κυστική ίνωση εξακολουθεί να είναι μια ανίατη ασθένεια και η θεραπεία που εφαρμόζεται έχει ως στόχο την αντιμετώπιση των αναπνευστικών λοιμώξεων που δημιουργούνται εξαιτίας της αναπνευστικής ανεπάρκειας. Από την στιγμή που ο ασθενής θα διαγνωσθεί με κυστική ίνωση θα πρέπει να παρακολουθείται από έμπειρο προσωπικό και να νοσηλεύεται σε εξειδικευμένα διαγνωστικά κέντρα.

Ο ασθενής είναι υποχρεωμένος να υποβάλλεται ανά τακτά χρονικά διαστήματα (3-6 μήνες) σε πολυδάπανες και ισχυρές ενδοφλέβιες αντιβιοτικές θεραπείες για την αντιμετώπιση των χρόνιων πνευμονικών λοιμώξεων καθώς και στην καθημερινή εισπνεόμενη θεραπεία με τη χρήση βλεννολυτικών και βρογχοδιασταλτικών που βοηθούν στην λοίμωξη και στην βελτίωση της πνευμονικής λειτουργίας. Επιπρόσθετα, η τήρηση των κανόνων υγιεινής είναι επιτακτική ανάγκη αφού οι πάσχοντες είναι επιρρεπείς σε αναπνευστικές λοιμώξεις (<http://www.cfathess.gr/>).

Ως τώρα δεν υπάρχει οριστική θεραπεία για την νόσο και σε περιπτώσεις που ο ασθενής βρίσκεται στα τελικά στάδια αυτής υποβάλλεται σε μεταμόσχευση των πνευμόνων εφόσον βρεθεί συμβατός δότης. Παρ' όλα αυτά, όμως υπάρχουν τρόποι με τους οποίους μπορεί να επιβραδυνθεί η εξέλιξη της νόσου, οι οποίοι είναι:

- Αντιβιοτικά και αντιμυκητικά: Η χορήγηση αντιβιοτικών είναι ο βασικός τρόπος θεραπείας. Πολλά παιδιά με κυστική ίνωση, λαμβάνουν αντιβιοτικά τακτικά και για μακρά χρονική διάρκεια. Η δόση αυξάνεται και χορηγούνται άλλα είδη αντιβιοτικών όταν αναπτύσσεται μια λοίμωξη στο στήθος. Διάφορα βακτήρια μπορούν να προκαλέσουν λοιμώξεις και τα αντιβιοτικά που επιλέγονται εξαρτώνται από τα βακτήρια που βρέθηκαν σε δείγματα πτυέλων. Συχνά απαιτείται η ενδοφλέβια χορήγηση αντιβιοτικών για σοβαρές λοιμώξεις που δεν ελέγχονται με αντιβιοτικά δισκία.
- Εισπνεόμενα φάρμακα: Εισπνεόμενα βρογχοδιασταλτικά φάρμακα χορηγούνται για να ανοίξουν τις αναπνευστικές οδούς. Ένα τέτοιο φάρμακο



είναι η σαλβουταμόλη. Αυτό είναι παρόμοιο με τη θεραπεία που χρησιμοποιείται για το άσθμα.

- **Dornase άλφα:** Το Dornase άλφα είναι ένα φάρμακο που δίνεται με εκνεφωτή σε ορισμένες περιπτώσεις. Βοηθά να κάνει την παχύρρευστη βλέννα πιο λεπτόρρευστη και καθιστά ευκολότερη την απόχρεμψη της με τον βήχα, απαλλάσσοντας έτσι από τη βλέννα τις αναπνευστικές οδούς. Αυτό μπορεί να μειώσει τον αριθμό των λοιμώξεων του πνεύμονα και να συμβάλει στη βελτίωση της λειτουργίας των πνευμόνων.
- **Οξυγόνο:** Τα άτομα με προχωρημένη νόσο των πνευμόνων μπορούν να επωφεληθούν από την χορήγηση οξυγόνου, ιδιαίτερα τη νύχτα.
- **Κατάλληλη διατροφή:** Τα ένζυμα που απαιτούνται για την πέψη των τροφών, είναι μειωμένα σε μεγάλο βαθμό στα περισσότερα άτομα με κυστική ίνωση. Ως εκ τούτου τα παιδιά με κυστική ίνωση χρειάζονται δίαιτα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπη και υδατάνθρακες. Η διαιτολόγος θα δώσει συνήθως λεπτομερείς συμβουλές. Μπορεί επίσης να χρειαστούν συμπληρώματα διατροφής και ποτών, υψηλής ενεργειακής αξίας. Επιπλέον, χρειάζονται συμπληρώματα βιταμινών καθώς πολλές βιταμίνες των τροφών, δεν απορροφώνται πολύ καλά. Στις περισσότερες περιπτώσεις απαιτούνται συμπληρώματα ενζύμων για να βοηθήσουν στην αφομοίωση των τροφών (αντικαθιστούν τα ένζυμα που κανονικά προέρχονται από το πάγκρεας ) και πρέπει να λαμβάνονται κάθε φορά που ο ασθενής λαμβάνει τροφή, που σημαίνει λήψη πολλών δόσεων κάθε μέρα ([www.wikipedia.org](http://www.wikipedia.org)).

Επιπλέον θεραπείες της κυστικής ίνωσης είναι:

- Έλλειψη αλάτων μπορεί να εμφανιστεί σε ζεστό καιρό και μπορεί να χρειαστεί λήψη σχετικών συμπληρωμάτων.
- Σε ορισμένες περιπτώσεις εμφανίζονται ηπατικά προβλήματα και μπορεί να απαιτηθούν εξειδικευμένες θεραπείες ήπατος.
- Εάν εμφανιστεί διαβήτης συνήθως απαιτεί θεραπεία με ινσουλίνη.
- Μερικές φορές αναπτύσσονται πολύποδες στη μύτη, που μπορούν να αντιμετωπιστούν με σταγόνες στεροειδών και ρινικά σπρέι.

- Η παλινδρόμηση οξέων από το στομάχι στον οισοφάγο, είναι συνηθισμένο πρόβλημα και μπορεί να αντιμετωπιστεί με φάρμακα που μειώνουν την οξύτητα των στομαχικών υγρών.
- Η δυσκοιλιότητα είναι αρκετά συχνή και ενδέχεται να απαιτήσει την λήψη καθαρτικών σε τακτική βάση.
- Όλα τα άτομα με κυστική ίνωση πρέπει να κάνουν τα εμβόλια ρουτίνας και επίσης να κάνουν ανελλιπώς τα ετήσια εμβόλια για την πρόληψη της γρίπης και του πνευμονιόκοκκου, που βοηθάει στην πρόληψη της πνευμονίας που προκαλείται από αυτό το βακτήριο.
- Η μεταμόσχευση πνεύμονα ή καρδιάς / πνεύμονα μπορεί να είναι μια επιλογή σε ορισμένες περιπτώσεις αν η κατάσταση των πνευμόνων επιδεινωθεί σοβαρά.

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.

## **6.2 Φαρμακευτική αγωγή**

### **6.2.1 Αντιβιοτικά**

Στόχος της θεραπείας με αντιβιοτικά είναι η αντιμετώπιση των παροξύνσεων και η μείωση του μικροβιακού φορτίου γιατί η ποσότητα των βακτηριδίων στα πτύελα των σθενών με κυστική ίνωση ανέρχεται σε 10<sup>6</sup>-10<sup>7</sup> CFU/ml, πυκνότητες που

σε άλλες κλινικές καταστάσεις υποδηλώνουν λοίμωξη και όχι αποικισμό. Ένα σύνολο από μελέτες αποδεικνύουν ότι μετά από μια συστηματική θεραπεία υπήρχε μείωση του μικροβιακού φορτίου. Η θεραπεία με αντιβιοτικά γίνεται σε δύο φάσεις, πριν και μετά τον αποικισμό.

Αρχικά, πριν την χορήγηση των φαρμάκων ζητείται προφύλαξη εναντίον του χρυσίζοντα σταφυλόκοκκο και του αιμόφιλλου influenza. Σε περίπτωση όμως που ο ασθενής έρθει σε επαφή με τα μικρόβια αυτά τότε γίνεται λήψη των παραπάνω για την αντιμετώπιση των παροξύνσεων. Η θεραπεία γίνεται συνήθως από το στόμα σε μεγάλες δόσεις ενώ όταν πρόκειται για μεγάλη λοίμωξη είναι δυνατόν να χρειασθεί και ενδοφλέβια χορήγηση. Η διάρκειά της είναι 15-20 ημέρες. Τα φάρμακα εκλογής, συνήθως είναι οξακιλλίνη, κλοξακιλλίνη, κεφαλοσπορίνες, δεύτερης γενιάς μακρολίδες κ.α.

Η θεραπεία μετά τον αποικισμό συνίσταται στην ότι η επιλογή των φαρμάκων γίνεται με βάση το αντιβιογράμμα μετά την ταυτοποίηση και τον προσδιορισμό του μικροβίου. Ο στόχος της αντιμικροβιακής αγωγής είναι να επαναφέρει τον ασθενή στην προ-παρόξυνσης κατάσταση όσον αφορά την κλινική. Τα φάρμακα εκλογής, συνήθως είναι αντιβιοτικά αντιψευδομοναδικά.

### **6.2.2 Αντιφλεγμονώδη**

Πρόσφατες μελέτες έδειξαν πως η χρήση πρεδνιζόλης από το στόμα είχε ως αποτέλεσμα την βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας και την μείωση των εισαγωγών στο νοσοκομείο. Επιπλέον, υπάρχουν μελέτες οι οποίες αναφέρουν τα αποτελέσματα της χρήσης εισπνεόμενων κορτικοστεροειδών τα οποία από τη μια δεν είναι ενθαρρυντικά αφού δεν υπήρξαν αλλαγές στην σπιρομέτρηση και στην υπεραντιδραστικότητα και από την άλλη αναφέρουν ότι ο βήχας και η δύσπνοια βελτιώθηκαν. Λόγω όμως των παρενεργειών που προκαλούνται από τα κορτικοειδή η βέβαιη χρήση τους συνδέεται με την αλλεργική ασπεργίλωση απ' την οποία συνοδεύεται ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με κυστική ίνωση.

Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη έχουν μελετηθεί στην κυστική ίνωση και προκαλούν αναστολή στην μετανάστευση των ουδετερόφιλων. Τα αποτελέσματα του

ibuprofen έδειξαν πτώση της αναπνευστικής λειτουργίας, του σωματικού βάρους και του ακτινολογικού score σε ασθενείς >13 ετών οπότε η χρήση του δεν είναι αντιπροσωπευτική σε ασθενείς <13 ετών.

Η α1- αντιθρυψίνη χορηγήθηκε σε 12 ασθενείς με τη μορφή εισπνοών για μια εβδομάδα και στο βρογχοκυψελιδικό έκπλυμα βρέθηκε σχεδόν πλήρης αναστολή των ουδετερόφιλων (Ηλίας, Β., <http://www.iatrikionline.gr/>).

### 6.2.3 Πρωτεΐνη

Ανθρώπινη πρωτεΐνη που παρασκευάζεται με την μέθοδο του ανασυνδυασμένου DNA μπορεί να αποκαταστήσει την κίνηση των ιόντων μέσω των επιθηλιακών κυττάρων. Ωστόσο, η απομάκρυνση της πρωτεΐνης CFTR είναι άμεση και ένα μικρό ποσοστό της ανασυνδυασμένης ενσωματώνεται στο κύτταρο. Προκειμένου να υπάρξει μια αποτελεσματική θεραπεία θα πρέπει να υπάρξουν οι εξής 3 προϋποθέσεις: α) η μεγαλύτερη δυνατή βελτίωση του θεραπευτικού γονιδίου, β) αποτελεσματική μεταφορά του γονιδίου *in vivo* και γ) σωστή στόχευση των υπό διόρθωση κυττάρων.

Το ιδανικό για την σωστή λειτουργία του γονιδίου θα ήταν η μεταφορά του σωστού γονιδίου στη σωστή θέση του χρωμοσώματος 7 γιατί τα είδη υπάρχοντα δεν λειτουργούν σωστά.

Δυστυχώς όμως, υπάρχουν αρκετά προβλήματα αφού η μεταγραφή του γονιδίου είναι παροδική είτε γιατί ο ιός φορέας με τον οποίο μεταφέρεται στην κωδικοποιημένη περιοχή του γονιδίου εξασθενεί, είτε γιατί αποδομείται το πλασμίδιο, είτε γιατί καταστρέφεται το κύτταρο. Επιπλέον, πρόβλημα δημιουργείται και από την παρασκευή του γονιδίου από βακτήρια γιατί περιέχουν γονίδια ανθεκτικά στα αντιβιοτικά. Για το λόγο αυτό λοιπόν η ασφαλής μεταφορά του γονιδίου επιλέχθηκε να γίνει μέσω του ιού ή μη. Οι ιοί που έχουν επιλεγεί για αυτήν την μεταφορά είναι είτε ρετροϊοί, είτε αδενοϊοί ενώ η μη ιική μεταφορά περιλαμβάνει λιποσώματα.

Αρχικά η ική μεταφορά έχει την τάση να δημιουργεί μια ικανοποιητική μεταφορά του γονιδίου και να προκαλεί φλεγμονή και ανοσολογική απάντηση γι' αυτό και είναι περισσότερο αποτελεσματική *in vitro* ενώ η μη ική μεταφορά δηλαδή τα λιποσώματα είναι λιγότερο τοξικά και ακόμη λιγότερο αποτελεσματικά. Στόχος είναι η δημιουργία χημικών λιποσωμάτων για να αποκτήσουν τα πλεονεκτήματα της ικής μεταφοράς (Λισγάρα, Α., 2015).

### 6.3 Άσκηση και φυσικοθεραπεία

Η κυστική ίνωση είναι μια νόσος που το πρόβλημα εστιάζεται στους πνεύμονες και η καλή κατάσταση αυτών είναι σχετική. Οι άνθρωποι χωρίς κυστική ίνωση μπορεί να αντιμετωπίζουν σοβαρότερα προβλήματα στους πνεύμονες απ' ό,τι αυτοί που πάσχουν από τη νόσο γι' αυτό και η σημασία της άσκησης στην διαχείριση της νόσου είναι μεγάλη.

Πριν από αρκετά χρόνια οι άνθρωποι που έπασχαν από τη νόσο πίστευαν ότι η άσκηση θα ήταν κάτι επίπονο γι' αυτούς γιατί θα προκαλούσε περισσότερα προβλήματα απ' αυτά που είδη αντιμετώπιζαν. Τώρα όμως ισχύει ακριβώς το αντίθετο αφού η άσκηση είναι μέρος της θεραπείας τους και συμβάλλει σ' αυτήν σε μεγάλο βαθμό.

Για παράδειγμα, το λαχάνιασμα είναι ένα σύμπτωμα που μπορεί να εμφανιστεί στον οποιονδήποτε άνθρωπο και αυτό έχει να κάνει με το αν η υγεία των πνευμόνων είναι καλή αλλά και με το αν η άσκηση είναι μέρος της καθημερινότητάς τους και όχι με το αν πάσχει από κυστική ίνωση ή όχι. Μέχρι σήμερα η κυστική ίνωση παραμένει μια ανίατη ασθένεια και η θεραπεία που εφαρμόζεται έχει ως στόχο την αντιμετώπιση των αναπνευστικών λοιμώξεων που οδηγούν σε αναπνευστική ανεπάρκεια. Από την στιγμή της διάγνωσης, ο μικρός ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται και να νοσηλεύεται σε εξειδικευμένα κέντρα όπου θα υποβάλλεται καθημερινά σε πολύωρη και κουραστική αναπνευστική φυσικοθεραπεία.

Υπάρχει η κλασική φυσικοθεραπεία και η σωματική άσκηση που συνιστώνται για την βελτίωση της αναπνευστικής λειτουργίας.

Η φυσικοθεραπεία θα πρέπει να αρχίζει κατά το χρόνο της διάγνωσης της νόσου. Είναι απαραίτητο να γίνει τμήμα της καθημερινής ζωής του παιδιού αφού η κυστική ίνωση είναι ένα χρόνιο νόσημα και θα συνοδεύει το παιδί για όλη του τη ζωή. Η αντιμετώπιση θα πρέπει να γίνει με τον σωστό τρόπο έτσι ώστε το παιδί να επιβιώσει και να ζήσει όσο το δυνατόν πιο φυσιολογικά γίνεται.

Τα παιδιά συχνά βρίσκουν την φυσικοθεραπεία ενοχλητική και προσπαθούν να την αποφύγουν ενώ είναι μια διαδικασία η οποία όταν γίνει σωστά το παιδί δεν πονά. Γίνεται μία ή δύο φορές την εβδομάδα και διαρκεί για 30 λεπτά. Είναι μέρος της αντιμετώπισης της νόσου και γι' αυτό χρειάζεται πειθαρχία.

Η φυσικοθεραπεία περιλαμβάνει την καθημερινή θωρακική θεραπεία με μια σειρά από ελαφρά χτυπηματάκια που έχουν ως στόχο την κινητοποίηση και την απομάκρυνση της παχύρρευστης βλέννας από τους πνεύμονες που τις περισσότερες φορές συνδυάζεται με την εισπνοή νεφελοποιημένων φαρμάκων (π.χ βλεννολυτικά, βρογχοδιασταλτικά κλπ.). Η διαδικασία αυτή ονομάζεται βρογχική παροχέτευση και ο ρυθμός της έχει να κάνει με το είδος της απόφραξης (μεγάλος, μικρός) όπως π.χ σε περίοδο ιώσεων. Ο κανονικός ρυθμός της έχει θετικό αποτέλεσμα στην πρόληψη των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος.

Ένα σημαντικό μέρος της θεραπείας είναι η προτροπή των παιδιών να βήχουν και να πίνουν πολύ νερό για τον γρήγορο καθαρισμό των πνευμόνων αφού η βλέννα που παραμένει στους αεραγωγούς ευνοεί την ανάπτυξη μικροοργανισμών. Τα υγρά βοηθούν το παιδί να μειώσει την γλοιότητα της βλέννας όπως επίσης και τη ικανότητά της να προσκολλάει στα τοιχώματα των βρόγχων.

Επίσης, μέρος της φυσικοθεραπείας είναι και η χρήση νεφελοποιητών δηλαδή οργάνων που χρησιμοποιούνται για την εισπνοή φαρμάκων και την αντιμετώπιση των αναπνευστικών τους προβλημάτων. Η γρήγορη αντιμετώπιση αυτών γίνεται και σε συνδυασμό με τακτική άσκηση (αερόβια) η οποία βοηθά στην γρήγορη αποκόλληση της βλέννας από τους πνεύμονες και για την οποία θα μιλήσουμε παρακάτω.

Από την βρεφική ηλικία μέχρι το παιδί να βαδίζει και να μπορεί να μετακινεί το σώμα του σε καλή θέση έχουμε τις δονήσεις στον θώρακα οι οποίες βοηθούν στην μετακίνηση των εκκρίσεων που υπάρχουν στο λαιμό.

Όταν το παιδί αρχίσει να αισθάνεται την ανάγκη να μειώσει όσο το δυνατόν περισσότερο τις εκκρίσεις του, ο φυσικοθεραπευτής αλλά και οι γονείς του θα πρέπει να το ενθαρρύνουν να βήξει. Ο βήχας στα παιδιά με κυστική ίνωση είναι πολύ σημαντικός σε σχέση με τα υπόλοιπα αφού βοηθά στην αποκόλληση της βλέννας από τους πνεύμονες. Σε άλλη περίπτωση ο βήχας θα ήταν σημάδι κρυολογήματος. Το παιδί δεν θα πρέπει να ντρέπεται να βήξει ούτε στο σχολείο ούτε όταν βρίσκεται μπροστά σε κόσμο. Είναι ενθαρρυντικό σημάδι και σημαντικό για την πορεία της θεραπείας του.

Από την ηλικία των 2-3 ετών έχουμε και τις ασκήσεις εκπνοής που μπορούν να ξεκινήσουν με την μορφή παιχνιδιού (π.χ τραμπολίνο). Από την ηλικία των 9 ετών και πάνω το παιδί έχει μάθει να είναι ανεξάρτητο και να κάνει μόνο του την θεραπεία του αλλά και να ζητά βοήθεια μόνο όταν έχει αυξημένες εκκρίσεις.

Η φυσικοθεραπεία έχει γίνει πλέον γνωστή ως «καθαρισμός των αεραγωγών» αφού προσπαθεί να τους καθαρίσει απ' τα εκκρίματα. Οι προσεγγίσεις της φυσικοθεραπείας τα τελευταία χρόνια έχουν ως στόχο την βελτίωση της λειτουργίας των πνευμόνων για να βοηθήσουν τα παιδιά να περάσουν από την παιδική ηλικία στην εφηβική και αργότερα στην ενήλικη χωρίς κάποια βαριά πάθηση των πνευμόνων.

Ως νέα φυσικοθεραπευτική προσέγγιση προτείνεται η σωματική άσκηση. Τα παιδιά θα πρέπει να ενθαρρύνονται σ' αυτή και να συμμετέχουν σε οποιαδήποτε δραστηριότητα τους ευχαριστεί όπως και τα υπόλοιπα παιδιά της ηλικίας τους. Η σωματική άσκηση και κυρίως η αερόβια (κολύμπι, μπάσκετ, ποδόσφαιρο κλπ) δεν είναι καθόλου δύσκολο να ενταχθεί στην καθημερινότητά τους αφού τα παιδιά αγαπούν τα αθλήματα αυτά τα οποία θα τους βοηθήσουν να λαχανιάσουν κάτι που συμβάλλει στο να αποκολληθεί η βλέννα από τους πνεύμονες με αποτέλεσμα να αυξηθεί η χωρητικότητα των πνευμόνων (<http://www.bioenergiacenter.gr/>).

Όταν το παιδί ασκείται κάτω από υψηλή θερμοκρασία ή όταν ασκείται γενικά θα πρέπει να φάει κάτι αλμυρό και πιεί επιπλέον υγρά. Κατά την διάρκεια της σωματικής αερόβιας άσκησης θα πρέπει να πίνουν 1-2 ποτήρια νερό κάθε 20-30 λεπτά. Προτείνονται το νερό και τα ισοτονικά ποτά και αποφεύγονται τα ποτά που περιέχουν καφεΐνη. Η άσκηση θα κάνει το παιδί δυνατότερο και θα το βοηθήσει να αναπνεύσει καλύτερα ενώ θα αυξηθεί και η όρεξή του.

#### 6.4 Διατροφή

Κλινικά η κυστική ίνωση χαρακτηρίζεται από δυσλειτουργία των εξωκρινών αδένων με κύριες εκδηλώσεις από το πεπτικό, το αναπνευστικό, και τους ιδρωτοποιούς αδένες γι' αυτό και τα κύρια προβλήματα των ασθενών είναι η μείωση της θρέψης και η δυσκολία στο να αυξήσουν το βάρος τους λόγω της παγκρεατικής ανεπάρκειας που παρουσιάζουν, της δυσαπορρόφησης και της χρόνιας ενδοβρογχικής λοίμωξης. Η κακή θρέψη οδηγεί στην υποθρεψία, στην απώλεια βάρους καθώς και σε συμπτώματα ανεπάρκειας θρεπτικών συστατικών.

Οι παράγοντες που οδηγούν σε όλα αυτά που προκαλεί η κακή θρέψη αλλά και στα πολλά προβλήματα που σχετίζονται με την πορεία της νόσου είναι η ελλιπής πρόσληψη θερμίδων, η αυξημένη κατανάλωση ενέργειας λόγω του αυξημένου έργου αναπνοής και της χρόνιας ενδοβρογχικής λοίμωξης. Ενδεικτικά, κάποια από αυτά είναι η βαθμιαία επιδεινούμενη θρέψη και η δυσκολία στην αύξηση του βάρους. Η ανεπαρκής πρόσληψη θρεπτικών συστατικών είναι η κυριότερη αιτία υποθρεψίας στους ασθενείς με κυστική ίνωση (Μαντά, Π.& Ντουντουνάκης, Σ., 2009).

Η ανορεξία, η ναυτία, οι έμετοι κατά την διάρκεια των παροξύνσεων της χρόνιας ενδοβρογχικής λοίμωξης, η κακή πέψη των τροφών η δυσκοιλιότητα επιφέρουν κοιλιακό μετεωρισμό. Υπολογίζεται ότι ένα μεγάλο ποσοστό των ασθενών με κυστική ίνωση αναπτύσσει προβλήματα διατροφικής συμπεριφοράς λόγω:

- της συνεχούς πίεσης για φαγητό από τους γονείς
- της επίδρασης των Μ.Μ.Ε αλλά και των συνομηλίκων για υγιεινή διατροφή
- της κακής αντίληψης που έχουν για το σώμα τους κατά την εφηβεία
- ψυχοκοινωνικών προβλημάτων που μπορεί να οδηγήσουν στην κατάθλιψη



Οι ασθενείς με κυστική ίνωση και καλή θρέψη έχουν καλύτερη αναπνευστική λειτουργία και μεγαλύτερο προσδόκιμο επιβίωσης. Πρόσφατες μελέτες επισημαίνουν ότι τόσο η μείωση όσο και η στασιμότητα του βάρους αποτελούν ανεξάρτητους παράγοντες κινδύνου αυξημένης θνησιμότητας. Στη διεθνή βιβλιογραφία βρίσκουμε αναφορές πως οι αναπνευστικοί όγκοι βελτιώνονται στα παιδιά που κέρδισαν βάρος με σωστό τρόπο και μη διακοπτόμενο ρυθμό.

Η θερμιδική ανεπάρκεια στην κυστική ίνωση οδηγεί σε ελλιπή ανάπτυξη, επιβάρυνση της λειτουργικότητας των αναπνευστικών μυών, μειωμένη ικανότητα φυσικής άσκησης και μειωμένη ανοσολογική λειτουργία εξού και οι λοιμώξεις στις οποίες είναι επιρρεπείς. Σκοπός της διατροφικής παρέμβασης είναι η επίτευξη της καλής θρέψης και ανάπτυξης όπως και η διατήρηση της σωστής διατροφικής συμπεριφοράς. Αυτό επιτυγχάνεται με την χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων και με ελεύθερη υπερθερμιδική διατροφική αγωγή.

Η υποστηρικτική διατροφική παρέμβαση με την έναρξη της χορήγησης θρεπτικών συμπληρωμάτων από το στόμα εφαρμόζεται σε ασθενείς με μέτρια υποθρεψία. Οι τύποι και οι ποσότητες των θρεπτικών συμπληρωμάτων που συστήνονται εξαρτώνται από την ηλικία και την κλινική κατάσταση του ασθενούς. Τέλος, τα διατροφικά συμπληρώματα δεν πρέπει να αποτελούν περισσότερο από το 20% των χορηγούμενων θερμίδων για να μην μειώνεται και να μην αντικαθίσταται η πρόσληψη των φυσικών τροφών (Μαντά, Π.& Ντουντουνάκης, Σ., 2009).

## **6.5 Μεταμόσχευση**

Η μεταμόσχευση είναι μια ιατρική πράξη κατά την οποία υγιή όργανα, ιστοί ή κύτταρα μεταφέρονται από έναν νεκρό ή ζωντανό δότη σε ένα χρονίως πάσχοντα άνθρωπο με σκοπό την αποκατάσταση της λειτουργίας των οργάνων του. Η μεταμόσχευση είναι μια από τις μεγαλύτερες πράξεις της ιατρικής του 20ου αιώνα και έχει καθιερωθεί ως μια θεραπευτική πράξη. Οι τεχνικές βελτιώνονται συνεχώς και σίγουρα θα είναι εφικτή η μεταμόσχευση κι άλλων οργάνων και ιστών.

Η μεταμόσχευση του πνεύμονα είναι η τελική θεραπευτική επιλογή για ασθενείς με πνευμονική νόσου τελικού σταδίου. Η μεταμόσχευση έχει την

δυνατότητα να επιφέρει σημαντική βελτίωση στην ποιότητα ζωής των ασθενών. Ο τρόπος επιλογής των ασθενών ιδιαίτερα όσον αφορά τα παιδιά είναι πολύ σημαντικός αφού είναι μια διαδικασία υψηλού κινδύνου και γι' αυτό τα παιδιά που θα επιλεγτούν για μεταμόσχευση είναι αυτά που το προσδόκιμο ζωής τους είναι λιγότερο από δύο χρόνια. Τα αποτελέσματα της μεταμόσχευσης για τα παιδιά είναι η 5-ετής επιβίωση σε ποσοστό 50% ενώ τα αποτελέσματα για τους ενήλικες είναι πιο ενθαρρυντικά αφού κυμαίνονται στα 6 χρόνια επιβίωσης. Το φύλο, η ηλικία, η έκταση της πνευμονικής λοίμωξης και του αποικισμού του πνεύμονα είναι παράγοντες που θα επηρεάσουν την τελική απόφαση για την μεταμόσχευση και την επιλογή του υποψηφίου ασθενούς.

## Κεφάλαιο 7: Ο ρόλος του νοσηλευτή

### 7.1 Διαγνωστικός έλεγχος

Η διάγνωση της κυστικής ίνωσης πραγματοποιείται με τρεις κυρίως τρόπους:

- με εξέταση ιδρώτα: 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.
- με γενετική εξέταση: Η γενετική εξέταση μπορεί να επιβεβαιώσει τη διάγνωση. Λαμβάνονται μερικά κύτταρα είτε από το εσωτερικό του μάγουλου είτε από μια λήψη αίματος και ελέγχονται για τον εντοπισμό του γονιδίου της κυστικής ίνωσης.
- με νεογνικό έλεγχο: Στις μέρες μας τα περισσότερα νεογέννητα ελέγχονται για κυστική ίνωση με βιοχημικό έλεγχο του IRT (immunoreactive trypsinogen). Λαμβάνεται δείγμα με ένα μικρό τσίμπημα στην φτέρνα, περίπου την 3-4 ημέρα μετά την γέννηση.

Ο όρος νοσηλευτική διάγνωση αναφέρθηκε πρώτη φορά σχεδόν 50 χρόνια πριν σε σχέση με το μοντέλο της νοσηλευτικής διεργασίας. Από τότε, έχει διεθνώς χρησιμοποιηθεί η έννοια της αναγνώρισης συγκεκριμένων νοσηλευτικών αναγκών ατομικά για κάθε ασθενή, ανάγκες που παρέχουν ένα επίκεντρο για σχεδιασμό και εφαρμογή της νοσηλευτικής φροντίδας.

Νοσηλευτική διάγνωση είναι η κλινική κρίση για αντιδράσεις ατόμου, οικογένειας ή κοινότητας σε υπαρκτά ή πιθανά και δυνητικά προβλήματα υγείας/ διαδικασίες ζωής. Παρέχει τη βάση για την επιλογή νοσηλευτικών παρεμβάσεων και την επίτευξη αποτελεσμάτων (εκβάσεων) που οι νοσηλευτές είναι υπεύθυνοι. Ένας πιο απλός ορισμός δόθηκε από την Weber (1991) που προτείνει ότι «η νοσηλευτική διάγνωση είναι μία πρόταση, που περιγράφει τα υπαρκτά ή δυνητικά προβλήματα υγείας ενός ατόμου με βάση την πλήρη ολιστική αξιολόγησή του. Τα προβλήματα πρέπει να επιλύονται μερικώς από νοσηλευτικές παρεμβάσεις (Γιαβασοπουλος Ε.& Γουρνή Π. Γ., 2008).

Η διαγνωστική διαδικασία απαιτεί κριτική σκέψη και ικανότητα λήψης αποφάσεων από το νοσηλευτή (Woolley, 1990). Μία τυπική νοσηλευτική διάγνωση έχει τέσσερα στοιχεία: τίτλο, ορισμό, προσδιοριστικά χαρακτηριστικά (σημεία και συμπτώματα) και σχετιζόμενους παράγοντες. Οι σχετιζόμενοι παράγοντες είναι αιτιολογικές ή συνεισφέρουσες καταστάσεις που επηρεάζουν μία αλλαγή στην κατάσταση υγείας όπως παθοφυσιολογικά, σχετικά με θεραπεία, περιστασιακά (περιβαλλοντικά, προσωπικά) και ωρίμανσης (πχ ηλικία) στοιχεία.

Η κυστική ίνωση είναι πολυσυστηματική νόσος. Οι σημαντικότερες εκδηλώσεις της, όμως, προέρχονται από το αναπνευστικό και το γαστρεντερικό σύστημα.

- Η αντιμετώπιση των ασθενών με κυστική ίνωση πρέπει να γίνεται σε εξειδικευμένα κέντρα που διαθέτουν την κατάλληλη υλικοτεχνική και νοσηλευτική υποδομή. Η ορθή συνταγογράφηση των κατάλληλων φαρμάκων από μεμονωμένους ιατρούς δεν αποτελεί ολοκληρωμένη αντιμετώπιση και δεν υποκαθιστά την αναφορά των ασθενών στα ειδικά κέντρα παρακολούθησης.
- Η φροντίδα των ενηλίκων ασθενών επιχειρείται με βασικό άξονα από εξειδικευμένους πνευμονολόγους ιατρούς αλλά με παράλληλη εμπλοκή ειδικών επί των οργανικών συστημάτων που προσβάλλονται είτε άμεσα από τη νόσο, είτε από τις έμμεσες συνέπειές της (π.χ. γαστρεντερολόγους, ενδοκρινολόγους, λοιμωξιολόγους, ωτορινολαρυγγολόγους, διαιτολόγους, ψυχολόγους, φυσικοθεραπευτές, κοινωνικούς λειτουργούς, κ.α.).
- Η λειτουργία των κέντρων απαιτεί την ύπαρξη ανάλογων εργαστηριακών και απεικονιστικών δυνατοτήτων.
- Τα ειδικά κέντρα κυστικής ίνωσης πρέπει να είναι σε θέση να παρέχουν διαρκή συμβουλευτική βοήθεια και δυνατότητα υποδοχής των ασθενών για έλεγχο ή/και νοσηλεία σε καθημερινή βάση.

Η αντιμετώπιση της κυστικής ίνωσης απαιτεί σύνθετες προληπτικές και θεραπευτικές παρεμβάσεις καθώς και διαρκή ενημέρωση σχετικά με τις νέες ιατρικές εξελίξεις. Το κείμενο που ακολουθεί αναφέρεται κατά βάση στα θέματα της φαρμακευτικής αντιμετώπισης (Γιαβασοπουλος Ε.& Γουρνή Π. Γ., 2008).

## 7.2 Νοσηλευτική θεραπεία

Το νοσηλευτικό προσωπικό μπορεί με ποικίλους τρόπους να βοηθήσει τους ασθενείς να νιώθουν ελπίδες και να ελαττώσουν τα αισθήματα απόγνωσης, φόβου και αγωνίας. Σε πρώτο επίπεδο η παροχή επαφών μεταξύ νοσηλευτικού προσωπικού και ασθενών, πέρα από τις καθαρά ιατρικές, βοηθά στην κατοχύρωση της σοβαρότητας και της αξίας των συναισθημάτων τους. Έχει αποδειχθεί ότι παρακινώντας τους ασθενείς να μιλήσουν για τα αισθήματά τους μπορεί να συντελέσει στο να μετριαστούν τα αισθήματα απαισιοδοξίας τους.

Η ενθάρρυνση για εξωτερίκευση, ταξινόμηση και τέλος αντιμετώπιση των αισθημάτων, βοηθά στην καταπολέμηση των αρνητικών σωματικών επιπτώσεων, οι οποίες συσχετίζονται με την προσπάθεια καταστολής και συγκράτησης του φόβου και της απόγνωσης. Το να μοιράζεται κανείς τα αισθήματα με κάποιον άλλο, με ένα νοσηλεύτη, βοηθά στο να μετριαστεί η απόγνωση και γεννά ελπίδες.

Από την άλλη, οι έρευνες έδειξαν ότι οι ασθενείς χρειάζονται ενημέρωση. Οι γιατροί και το υπόλοιπο νοσηλευτικό προσωπικό βρίσκονται σε ιδανική θέση για να υπηρετήσουν αυτό το σκοπό. Έρευνες έδειξαν ότι νοσηλευτικό προσωπικό που αφιερώνει χρόνο να ενημερώσει τους ασθενείς για τη μελλοντική τους κατάσταση και ακούει τα προβλήματά τους, βοηθά τους ασθενείς στο να νιώθουν ότι οι αγωνίες και οι φοβίες τους προσέρχονται, και στο να καταστούν πιο ικανοί να ανταπεξέλθουν στη θεραπεία (Γιαβασοπουλος Ε.& Γουρνή Π. Γ., 2008).

Η νοσηλευτική παρέμβαση στους ασθενείς περιλαμβάνει τις ακόλουθες ενέργειες:

- Χορήγηση φαρμάκων (αντιβιοτικά, κορτικοειδή, βρογχοδιασταλτικά), σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού και παρακολούθηση για τυχόν παρενέργειες που προκαλούν κυρίως τα βρογχοδιασταλτικά (π.χ. ταχυκαρδία, ναυτία, εμετός).
- Χορήγηση οξυγόνου και ενημέρωση του γιατρού σε κάθε αλλαγή της εικόνας του αρρώστου. Αν παίρνει οξυγόνο με μάσκα Venturi κατά τη διάρκεια του φαγητού αντικαθίσταται με γυαλιά οξυγόνου και στη συνέχεια

επανατοποθετείται η μάσκα και γίνεται ρύθμιση της ροής, ώστε να μην διακοπεί καθόλου η οξυγονοθεραπεία του ασθενούς.

- Χορήγηση άφθονων υγρών την ημέρα (6-8 ποτήρια) για ρευστοποίηση των εκκρίσεων και χορήγηση τροφών με υπόλειμμα για την καταπολέμηση της δυσκοιλιότητας προς αποφυγή πίεσης του διαφράγματος.
- Εξασφάλιση ήρεμου και καθαρού περιβάλλοντος, χωρίς θορύβους με κατάλληλη θερμοκρασία.
- Μέτρηση των ζωτικών σημείων και καταγραφή τους στο διάγραμμα.
- Επειδή ο άρρωστος αισθάνεται καταβολή πρέπει να βοηθείται στην κάλυψη των φυσικών του αναγκών και στη φροντίδα της στοματικής κοιλότητας.
- Η ημικαθιστή θέση είναι η καταλληλότερη για να διευκολύνεται η αναπνοή του.
- Η σωστή βροφχική παροχέτευση είναι καθοριστική για την διατήρηση ελεύθερης της αναπνευστικής οδού, ώστε να εξασφαλίζεται καλύτερος αερισμός των πνευμόνων. Η εκπαίδευση της σωστής τεχνικής της αναπνοής και του βήχα είναι απαραίτητη για την βελτίωση της ποιότητας της ζωής του ασθενούς.

### 7.3 Χορήγηση φαρμάκων

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 *Pseudomonasa eruginosa* (συχνά πολυανθεκτική) και ο *Staphylococcus aureus* (ευαίσθητος ή ανθεκτικός στη μεθικιλίνη). Είναι άγνωστη η κλινική σημασία της συχνής ανίχνευσης αναερόβιων. Λιγότερο συχνά ανιχνεύονται *Burkholderiacepaciacomplex*, *Stenotrophomonasmaltoplilia*, *Achromobacterxy-loxidans*, 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 ανάλογα με τα ειδικά χαρακτηριστικά του κάθε ασθενούς (<http://www.eof.gr/>).

Η χορήγηση αντιβιοτικών πραγματοποιείται συστηματικά. Ενδείκνυται στις ακόλουθες κλινικές καταστάσεις:

- Θεραπεία των λοιμωδών εξάρσεων της νόσου
- Εξάλειψη ή μακροχρόνια θεραπεία λοίμωξης από *S. Aureus*
- Πρώιμη εξάλειψη λοίμωξης από *P. Aeruginosa*
- Κατασταλτική θεραπεία χρόνιας λοίμωξης από *P. Aeruginosa*.

Η επιλογή μεταξύ της περιοδικής και της κατ' απαίτησης 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 (<http://www.eof.gr/>).

#### **7.4 Ασκήσεις**

Στη φυσιοθεραπεία υπάρχει μία σειρά από ελαφριά χτυπηματάκια που σκοπό έχουν τον καθαρισμό των πνευμόνων και την αποβολή της βλέννας και περιλαμβάνει ακόμα τα εισπνεόμενα φάρμακα, που εισχωρούν στους πνεύμονες μέσω νεφελοποιητή, για να προλάβουν ή να θεραπεύσουν τις αναπνευστικές μολύνσεις. Περιλαμβάνει καθημερινή θωρακική φυσιοθεραπεία (με διάφορες τεχνικές και βοηθήματα) για την κινητοποίηση και απομάκρυνση της βλέννης από τους πνεύμονες, πολλές φορές σε συνδυασμό με την εισπνοή νεφελοποιημένων φαρμάκων (βρογχοδιασταλτικών, βλεννολυτικών, κλπ).

Η φυσιοθεραπεία είναι ένας τρόπος απομάκρυνσης της κολλώδους, πυκνόρρευστης βλέννης από τους πνεύμονες και καθαρίσματος των αναπνευστικών διαδρόμων που γίνεται από δυνατό χτύπημα επάνω την πλάτη και το στήθος. Η διαδικασία αυτή ονομάζεται βρογχική παροχέτευση.

Ο ρυθμός της βρογχικής παροχέτευσης είναι μεγαλύτερος στις περιπτώσεις μεγάλης βρογχικής απόφραξης (την περίοδο των ιώσεων). Κατά το καλοκαίρι, μπορεί να «εμπλουτιστεί» με γυμναστικές ασκήσεις ή σπορ, που παίζουν σημαντικό ρόλο στην μετατόπιση των εκκρίσεων. Ο κανονικός ρυθμός της έχει θετικό αποτέλεσμα στην πρόληψη των λοιμώξεων του αναπνευστικού συστήματος. Η βλέννη που παραμένει στους μικροσκοπικούς αεραγωγούς ευνοεί την ανάπτυξη μικρόοργανισμών.

Γι' αυτό το λόγο η φυσιοθεραπεία είναι τόσο σημαντική για τον καθαρισμό των πνευμόνων. Είναι σημαντικό να προτρέπονται οι ασθενείς με κυστική ίνωση να βήχουν και να πίνουν πολύ νερό. Γενικά, στη φάση των πρώτων εκδηλώσεων της νόσου, η παραγωγή της βλέννας δεν είναι πάντα σημαντική και τις εκκρίσεις είναι εύκολο να τις καταπιεί ο ασθενής με μια απλή κίνηση κατάποσης. Αλλά φθάνουμε σύντομα στην απόχρεμψη της βλέννας δίνοντας στον πάσχοντα να πει νερό πριν τη βρογχική παροχέτευση, ιδιαίτερα το καλοκαίρι, αλλά και σε περιόδους θερμές και ξηρές ή το χειμώνα εάν ζούμε σε σπίτι με θέρμανση αλλά χωρίς υγρόμετρο (<https://el.wikipedia.org>).

Τα υγρά βοηθούν να μειωθεί η γλοιότητα της βλέννας όπως επίσης και η ικανότητά της να προσκολλάει στα τοιχώματα των βρόγχων, συνεπώς διευκολύνει την απόχρεμψή τους με τον βήχα.

Η μετακίνηση και αποβολή των βρογχικών εκκρίσεων μπορεί να γίνει με:

- Θέσεις παροχέτευσης
- Πλήξεις
- Δονήσεις
- Τεχνική βίαιης εκπνευστικής προσπάθειας

Ενώ η ενδυνάμωση των αναπνευστικών μυών γίνεται με:

- Άσκηση διαφράγματος
- Έκπτυξη του θώρακα
- Κινήσεις άνω άκρων σε συνδυασμό με την εισπνοή

Μια από τις θεραπευτικές αγωγές είναι αυτή που ονομάζεται αυτογενής παροχέτευση. Χρησιμοποιείται σε μεγαλύτερα άτομα με κυστική ίνωση, από την εφηβεία τους και πέρα. Περιλαμβάνει την αναπνοή με διαφορετικές περιεκτικότητες



αέρα στους πνεύμονες. Πρώτα με πολύ χαμηλή περιεκτικότητα αέρα στους πνεύμονες, έτσι τους έχουμε να βγάζουν όλο τον αέρα και να αναπνέουν έτσι (μέτρια αναπνοή) για μερικά λεπτά. Και μια βαθύτερη αναπνοή. Και όλη αυτή η αναπνοή χαλαρώνει τη βλέννα. Όταν ακούμε ή αισθανόμαστε τη βλέννα με κάνουμε πολύ βαθιές αναπνοές. Και σε εκείνο το σημείο ο ασθενής μπορεί να φέρει τη βλέννα πάνω χωρίς έντονο βήχα. Ένας βήχας και η βλέννα έρχεται πάνω. Λειτουργεί καλά και ονομάζεται αυτογενής παροχέτευση.

## 7.5 Ψυχολογική τόνωση

Θανατηφόρα νοσήματα μπορεί να ενεργοποιήσουν άγχος και συνεπώς αποφυγή του φιλικού περιβάλλοντος, ενώ νοσήματα που έχουν κοινωνικό στίγμα να οδηγήσουν στην περιθωριοποίηση.

Συγκεκριμένα, μετά το άκουσμα της διάγνωσης το άτομο περνάει από τα ακόλουθα στάδια:

- Αρχικό σοκ, όπου το άτομο αποστασιοποιείται από την κατάσταση ως ένα τρόπο άμυνας και συμπεριφέρεται αυτοματοποιημένα.
- Αντιπαράθεση, το στάδιο αυτό χαρακτηρίζεται από αισθήματα απώλειας, απελπισία και πένθος.
- Υποχώρηση, κατά την οποία το άτομο αρχικά αποσύρεται στον εαυτό του και αρνείται το πρόβλημα και τις επιπτώσεις του. Σταδιακά όμως, αρχίζει να αποδέχεται την κατάσταση και να τη διαχειρίζεται.

Η διαδικασία προσαρμογής σχετίζεται με πολλούς παράγοντες όπως η ηλικία, η υποστήριξη της οικογένειας, οι πεποιθήσεις του ατόμου για την ασθένειά του και τα συμπτώματα που επιφέρει η κάθε νόσος όπως για παράδειγμα ο πόνος. Τα πολύ μικρά παιδιά μερικές φορές αποδέχονται την ασθένεια πολύ απλά επειδή αναπτυξιακά δεν είναι έτοιμα να συνειδητοποιήσουν πλήρως τις μακροχρόνιες συνέπειες της χρόνιας νόσου.

Αντιθέτως, κάποια παιδιά την αντιλαμβάνονται ως τιμωρία λόγω των περιορισμών στη διατροφή ή στις δραστηριότητές τους. Μετά την ηλικία των 8 ετών

τα παιδιά είναι πιο έτοιμα να αντιληφθούν τη χρόνια νόσο και τις συνέπειές της και να αναλάβουν μερική ευθύνη για την προώθηση της υγείας τους. Το κύριο μέλημα των εφήβων είναι να γίνουν αρεστοί από τους φίλους τους και οποιαδήποτε διαφορά τους τρομοκρατεί. Παρόλο που κατανοούν τη σοβαρότητα της νόσου τους, πολλές φορές αποκρύπτουν την ασθένειά τους ή παραμελούν την αγωγή αρνούμενοι να αποδεχτούν την κατάστασή τους.

Μεγάλη δυσκολία αντιμετωπίζουν οι νεαροί ενήλικες οι οποίοι βιώνουν απογοήτευση που δεν τους δίνεται η δυνατότητα να σχεδιάσουν την ενήλικη ζωή τους όπως φαντάζονταν. Για κάποιους ασθενείς η δυνατότητα επιλογής μιας συγκεκριμένης καριέρας ή η απόκτηση οικογένειας και παιδιών εξανεμίζεται. Έτσι δυσκολεύονται πολύ να αναπτύξουν την ταυτότητά τους. Ως αποτέλεσμα, συνήθως βιώνονται εντονότερα συναισθήματα θυμού και άρνησης. Αντιθέτως, οι ενήλικες μέσης ηλικίας που προσβάλλονται από χρόνια νόσημα αναγκάζονται να αλλάξουν τους ρόλους και τους στόχους που έχουν επιλέξει, όπως για παράδειγμα τη διακοπή της εργασίας τους στη μέση της παραγωγικής τους ηλικίας.

Όταν ένα άτομο σε μια οικογένεια νοσεί, νοσεί όλη η οικογένεια. Ως αποτέλεσμα, όλο το δυναμικό μέσα στην οικογένεια διαταράσσεται και ιδανικά θα βρει μια καινούργια ισορροπία. Η στάση των μελών της οικογένειας παίζει καθοριστικό ρόλο στον τρόπο που ο ασθενής θα αποδεχτεί τη νόσο του. Η οικογένεια μπορεί να βοηθήσει ενισχύοντας ψυχικώς των ασθενή ή αντιθέτως μπορεί να αποδυναμώσει επιβαρύνοντας με πρόσθετη ανησυχία, υπερπροστασία ή θυμό.

Η οικογένεια που θα βοηθήσει επιτυχώς τον ασθενή σημαίνει ότι θα συμμετέχει ενεργά στην θεραπεία του χωρίς να του επιτρέπει να την αποφύγει, θα ενθαρρύνει την ανεξαρτησία του και θα ανταποκρίνεται στις ανάγκες του με ευαισθησία και αγάπη. Πολλές φορές, κρίνεται αναγκαία η οικογενειακή θεραπεία ώστε να ενισχυθούν όλα τα παραπάνω. Στην οικογενειακή θεραπεία ο εστιασμός είναι στην ψυχοεκπαιδευτική παρέμβαση σε άτομα και οικογένειες που βιώνουν πρόβλημα υγείας. Ο στόχος είναι οι οικογένειες αυτές να κατανοήσουν την ασθένεια και τα συμπτώματά της και να αναπτύξουν τις υπάρχουσες δεξιότητες επικοινωνίας τους (<http://www.daniilidou.gr/?p=563>).

Η διαδικασία προσαρμογής του ατόμου στην χρόνια ασθένεια είναι επιτυχής όταν ο ασθενής έχει καταφέρει να:

- Αποκτήσει συναισθηματική ισορροπία.
- Έχει ικανοποιητική εικόνα σώματος και διαχειρίζεται τις σωματικές αλλαγές.
- Διατηρεί θετικές σχέσεις με την οικογένεια και τους φίλους.
- Είναι προετοιμασμένος για ένα αβέβαιο μέλλον.

Η κατάκτηση αυτών των στόχων είναι δύσκολη, ειδικά όταν η ασθένεια είναι θανατηφόρα ή οδηγεί σε αναπηρία. Παρόλα αυτά αρκετοί ασθενείς καταφέρνουν να προσαρμοστούν επιτυχώς στις καινούργιες συνθήκες της ζωής τους. Για να κατακτήσουν αυτούς τους στόχους χρειάζεται να αναπτύξουν ικανότητες προσαρμογής οι οποίες θα βοηθήσουν ώστε να μπορέσουν να διαχειριστούν ψυχολογικά την ασθένειά τους. Μερικές στρατηγικές προσαρμογής είναι να αποκτήσουν αρκετές πληροφορίες για τη νόσο, να μην αρνούνται τη σοβαρότητα της κατάστασής τους, να εισέλθουν σε μια ρουτίνα και να καταφέρουν να βρουν ένα «νόημα» για την εμπειρία τους.

Παρόλο που όλοι οι άνθρωποι αντιδράνε στη διάγνωση μιας χρόνιας νόσου με σοκ, κάποιοι θα προσαρμοστούν επιτυχώς και κάποιοι ίσως ποτέ. Όλοι όμως ανεξαιρέτως μπορούν να βοηθηθούν ψυχολογικά. Οι συνήθεις γενικοί στόχοι των προγραμμάτων ψυχοκοινωνικής παρέμβασης είναι η μείωση της δυσφορίας και των άλλων αρνητικών συναισθημάτων, η βελτίωση της ποιότητας ζωής και η ενίσχυση της χρήσης λειτουργικότερων στρατηγικών αντιμετώπισης του στρες.

Καίρια θέση στα προγράμματα παρέμβασης κατέχουν οι προσπάθειες για ενίσχυση της υλικής και συναισθηματικής κοινωνικής υποστήριξης που λαμβάνουν οι ασθενείς, καθώς και οι προσπάθειες για την ενίσχυση της χρήσης περισσότερο λειτουργικών και αποτελεσματικών στρατηγικών αντιμετώπισης του στρες. Οι τρόποι κινητοποίησης για μεγαλύτερη λήψη κοινωνικής υποστήριξης είναι συνήθως τρεις:

- κινητοποίηση των μελών της οικογένειας και των οικείων για συμμετοχή στην όλη θεραπευτική διαδικασία,
- παρώθηση των ασθενών για συμμετοχή σε υποστηρικτικές ομάδες

- παραπομπή σε ατομική στήριξη για την υπέρβαση των προβλημάτων που οδηγούν σε κοινωνική απομόνωση, αν αυτό είναι αναγκαίο (<http://www.daniilidou.gr/?p=563>).

## Βιβλιογραφία

- Abbott, J., Dodd, M., Bilton, D., & Webb, A. K. (1994). Treatment compliance in adults with cystic fibrosis. *Thorax*.
- Andersen, D. H. (1938). Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *American Journal of Diseases of Children*.
- Anthony, H., Paxton, S., Bines, J., & Phelan, P. (1999). Psychosocial predictors of adherence to nutritional recommendations and growth outcomes in children with cystic fibrosis. *Journal of Psychosomatic Research*.
- Arias Llorente, R. P., Bousoño García, C., & Díaz Martín, J. J. (2008). Treatment compliance in children and adults with Cystic Fibrosis. *Journal of Cystic Fibrosis*.
- Arias Llorente, R. P., Bousoño García, C., & Díaz Martín, J. J. (2012). The Importance of Adherence and Compliance with Treatment in Cystic Fibrosis. *Cystic Fibrosis - Renewed Hopes Through Research*.
- Balassopoulou, A., Loukopoulos, D., Kollia, P., et al (1990) *Human Genetics* 85:393-394.
- Bernard, R.S., & Cohen, L. L. (2004). Increasing Adherence to Cystic Fibrosis Treatment: A Systematic Review of Behavioral Techniques. *Pediatric Pulmonology*.
- Borowitz, D., Baker, R. D., & Stallings, V. (2002). Consensus Report on Nutrition for Pediatric Patients With Cystic Fibrosis. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*.
- Γελαδάς, Ν., Τσακόπουλος, Μ., (2007). *Φυσιολογία του ανθρώπου*, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης
- Cotes JE, Lung Function. Assessment and applications in Medicine. 4th ed. Oxford: Blackwell, 1992.
- Culhane, S., George, C., Pearo, B., & Spoele, E. (2013). Malnutrition in Cystic Fibrosis: A Review. *Nutrition in Clinical Practice*.

Dodge, J. A., & Turck, D. (2006). Cystic fibrosis: Nutritional consequences and management. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology*.

Donaldson, S. H., & Boucher, R. C. (2006). Pathophysiology of Cystic Fibrosis. *Annales Nestlé*.

Frisancho, A. R. (1981). New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *American Journal of Clinical Nutrition*.

Garr, A., Cowman, R. A., Sheperd, J., (2004), Κλινική Βιοχημεία, επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου.

Hanna, R. M., & Weiner, D. J. (2015). Overweight and Obesity in Patients With Cystic Fibrosis: A Center-Based Analysis. *Pediatric Pulmonology*.

Haller, W., Ledder, O., Lewindon, P. J., Couper, R., Gaskin, K. J., & Oliver, M. (2014). Cystic fibrosis: An update for clinicians. Part 1: Nutrition and gastrointestinal complications. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*.

Καστορίνης, Α., Κωστάκη-Αποστολοπούλου, Μ., Μπαρώνα-Μάμαλη, Φ., Περάκη, Β., Πιαλόγλου, Π., (2010), Βιολογία Α΄ Γενικού Λυκείου, Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων, Αθήνα.

Kettler, L. J., Sawyer, S. M., Winefield, H. R., & Greville, H. W. (2002), Determinants of adherence in adults with cystic fibrosis. *Thorax*.

Κοτρώνη – Λεκάκη Β., (1980). Βρογχικό άσθμα και αναπνευστική Φυσικοθεραπεία *Περιοδικό φυσικοθεραπείας Τεύχος 6, 11:23-28* , Εκδόσεις πανελλήνιου συλλόγου φυσικοθεραπευτών, Αθήνα

Λισγάρα, Α. (2015), Πτυχιακή εργασία, Νέα δεδομένα σε παιδιά με κυστική ίνωση

Μαντά, Π., Ντουντουνάκης, Σ., (2009). *Δελτ. Α' Παιδιατρ. Κλιν. Πανεπ. Αθηνών* 56.

Μαραγκός Χ.Ε., Βαλάσση - Αδάμ Ε. (1999) *Παιδιατρική* 62: 490-498

Μαυρικάκη, Ε., Γκούβρα, Μ., Καμπούρη, Α., (2008), Βιολογία Α΄ Γυμνασίου, Εκδόσεις Πατάκη, Αθήνα

Matel, J. L. (2012). Nutritional Management of Cystic Fibrosis. *Journal of Parenteral and Enternal Nutrition*. January: 60-67.

Μεταξωτού Μ., Καναβάκης Ε., Τσεγκή Χ., (2002) Ινοκυστική νόσος, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης.

Morbidity and Mortality Weekly Report, MMWR. (2004). Newborn screening for cystic fibrosis: evaluation of benefits and risks and recommendations for state newborn screening programs. Centers for Disease Control and Prevention.

Pfeffer, P. E., Pfeffer, J. M., & Hodson, M. E. (2003). The psychosocial and psychiatric side of cystic fibrosis in adolescents and adults. *Journal of Cystic Fibrosis*, 2: 61-68.

Πούλιου, Ε., Περπάτη, Γ., Διονυσοπούλου, Β., Παπαμιχαλόπουλος, Α., (2013). Κυστική ίνωση-νεότερες θεραπευτικές προσεγγίσεις, Περιοδικές εκδόσεις της Ελληνικής Πνευμονολογικής εταιρείας.

Σκανδαλάκης, Π., (2007). Ανατομία, Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης

Whitcomb, D. C., & Lowe, M. E. (2007). Human pancreatic digestive enzymes. *Digestive Diseases and Sciences*.

White, H., Morton, A. M., Peckham, D. G., & Conway, S. P. (2004). Dietary intakes in adult patients with cystic fibrosis—do they achieve guidelines?. *Journal of Cystic Fibrosis*, 3: 1-7.

Καστορίνης, Α., Κωστάκη-Αποστολοπούλου, Μ., Μπαρόνα-Μάμαλη, Φ., Περάκη, Β., Πιαλόγλου, Π., (2010), Βιολογία Α΄ Γενικού Λυκείου, Οργανισμός Εκδόσεων Διδακτικών Βιβλίων, Αθήνα.

Μαυρικάκη, Ε., Γκούβρα, Μ., Καμπούρη, Α., (2010), Βιολογία Α΄ Γυμνασίου, Εκδόσεις Παττάκη, Αθήνα

