

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΠΑΤΡΩΝ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΑΠΟΚΑΤΑΣΤΑΣΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ ΝΕΟΤΕΡΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΠΡΑΓΜΑΤΙΚΟΤΗΤΑ



ΦΟΙΤΗΤΡΙΕΣ: ΓΚΟΛΕΜΗ ΙΩΑΝΝΑ

ΤΣΙΤΟΥΡΗ ΧΡΥΣΤΑΛΛΑ

ΕΠΟΠΤΕΥΩΝ : ΜΠΡΕΝΤΑ ΓΕΩΡΓΙΑ

ΠΑΤΡΑ 2021

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα εργασία έχει ως σκοπό την μελέτη της νόσου της κυστικής ίνωσης και του ρόλου που διαδραματίζει ο νοσηλευτής. Η κυστική ίνωση (CF) είναι μια πολύπλοκη ασθένεια που απαιτεί μια ομάδα επαγγελματιών να παρέχουν όλη την εξειδικευμένη, ολοκληρωμένη φροντίδα. Η ζωή με ΚΙ μπορεί να είναι εξαιρετικά δύσκολη καθώς υπάρχει ένας μεγάλος αριθμός καθημερινών θεραπειών και φαρμάκων που πρέπει να χορηγηθούν. Η ΚΙ επηρεάζει επίσης την προσωπική και επαγγελματική ζωή του ασθενούς.

Οι νοσηλευτές διαδραματίζουν σημαντικούς ρόλους στην καθημερινή διαχείριση των παιδιών με ΚΙ, συμπεριλαμβανομένων τόσο των σωματικών και συναισθηματικών αναγκών τους, όσο και των συναισθηματικών αναγκών των γονέων και των μελών της οικογένειας μέσω μοντέλων φροντίδας χρόνιων ασθενειών και στρατηγικών σχεδιασμού θεραπείας με επίκεντρο την οικογένεια.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Η κυστική ίνωση αποτελεί μια γενετική ασθένεια που προκαλεί επίμονες λοιμώξεις των πνευμόνων και περιορίζει προοδευτικά την ικανότητα αναπνοής. Περίπου 30.000 άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες ζουν με κυστική ίνωση (70.000 παγκοσμίως) και σχεδόν οι μισοί είναι ηλικίας 18 ετών και άνω. Η συνεχής έρευνα έχει εντοπίσει πρωτοποριακές θεραπείες, οι οποίες έχουν προσθέσει χρόνια στη ζωή των ατόμων με κυστική ίνωση, όπως η μεταμόσχευση πνεύμονα ως βιώσιμη επιλογή.

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας μελέτης είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση και η ανάλυση της νόσου της κυστικής ίνωσης.

Μεθοδολογία: Για την υλοποίηση της μελέτης χρησιμοποιήθηκε σύγχρονη βιβλιογραφία μέσα από έγκυρες πηγές και βάσεις δεδομένων όπως το Pubmed και το Scopus.

Συμπεράσματα: Η κυστική ίνωση είναι μια ασθένεια που προκαλείται από ελαττώματα στο γονίδιο CFTR, η οποία κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που λειτουργεί ως κανάλι χλωριδίου και ρυθμίζει επίσης τη ροή άλλων ιόντων στην κορυφή της επιφάνειας των επιθηλιακών κυττάρων. Οι νοσηλευτές είναι μέλη μιας ομάδας υγειονομικής περίθαλψης που φροντίζει τα παιδιά με κυστική ίνωση. Κάθε μέλος της διεπιστημονικής ομάδας έχει έναν συγκεκριμένο ρόλο. Το επίκεντρο της προσοχής του νοσηλευτή πρέπει να είναι ο ασθενής ως το κέντρο ελέγχου της πραγματικής ασθένειας, δηλαδή να υποστηρίζει τον ασθενή, στην εκπαίδευση της ικανότητάς του να αυτοδιαχειρίζεται την ασθένεια μέσω αποτελεσματικών και μεμονωμένων σχεδίων.

Λέξεις κλειδιά: κυστική ίνωση, παιδιά, νοσηλευτική παρέμβαση

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis is a genetic disease that causes persistent lung infections and progressively limits the ability to breathe. About 30,000 people in the United States live with cystic fibrosis (70,000 worldwide) and almost half are 18 years of age or older. Ongoing research has identified pioneering therapies that have added years to the lives of people with cystic fibrosis, such as lung transplantation as a viable option.

Purpose: The purpose of this study is the literature review and analysis of cystic fibrosis.

Methodology: For the implementation of the study, modern literature was used through valid sources and databases such as Pubmed and Scopus.

Conclusions: Cystic fibrosis is a disease caused by defects in the CFTR gene, which encodes a protein that acts as a chloride channel and also regulates the flow of other ions to the top of the epithelial cell surface. Nurses are members of a healthcare team that cares for children with cystic fibrosis. Each member of the interdisciplinary team has a specific role. The focus of the nurse should be the patient as the control center of the real disease, ie to support the patient in training his ability to self-manage the disease through effective and individual plans.

Keywords: cystic fibrosis, children, nursing intervention

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	1
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	2
ABSTRACT	3
ΕΙΣΑΓΩΓΗ	6
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο	
ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ	7
1.1 Ανατομία	7
1.2 Φυσιολογία.....	12
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο	
ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ	14
2.1 Ορισμός.....	14
2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία.....	15
2.3 Γονιδιακές αιτίες	15
2.4. Παθοφυσιολογία.....	17
2.5 Κλινικά σημεία και συμπτώματα	20
2.6 Διάγνωση.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο	
ΘΕΡΑΠΕΙΑ	26
3.1 Αντιμετώπιση πνευμονικών προβλημάτων	27
3.1.1. Φαρμακευτική αγωγή.....	28
3.1.3 Σωματική άσκηση	31
3.1.4 Μεταμόσχευση πνεύμονα.....	32
3.2 Αντιμετώπιση γαστρεντερικών προβλημάτων	33
3.3 Αντιμετώπιση ενδοκρινικών προβλημάτων	34
3.4 Γονιδιακή θεραπεία	35
3.4.1 Γονιδιακή θεραπεία με χρήση ικών φορέων	35
3.4.2 Γονιδιακή θεραπεία με χρήση μη ικών φορέων	36
3.5 Γενετική επιδιόρθωση	37

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4°

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ	41
4.1 Πρόγνωση.....	41
4.2 Επιπτώσεις του φύλου στην πρόγνωση.....	42
4.3 Διαβήτης σχετιζόμενος με ΚΙ και πρόγνωση	42
4.4 Ηπατική νόσος και πρόγνωση	43
4.5 Επιπτώσεις.....	44
4.5.1 Ενδοβρογχικές λοιμώξεις	44
4.5.2 Αναδυόμενες βακτηριακές λοιμώξεις	45
4.5.3 Μυκητησιακές λοιμώξεις	45
4.5.4 Πνευμονικές παροξύνσεις	46
4.5.5 Πνευμονικές καταστάσεις έκτακτης ανάγκης	47

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5°

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ	49
5.1 Ομάδα υγειονομικής περίθαλψης.....	49
5.2 Νοσηλευτική αξιολόγηση και διάγνωση.....	49
5.3 Σχεδιασμός και στόχοι νοσηλευτικής φροντίδας	50
5.4 Νοσηλευτές και έφηβοι ασθενείς	51

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6°

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ	55
6.1 Περιστατικό 1.....	55
6.2 Περιστατικό 2.....	58
6.3 Περιστατικό 3.....	61
6.4 Περιστατικό 4.....	64

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	68
--------------------------	-----------

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	70
--------------------------	-----------

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η κυστική ίνωση αποτελεί μια γενετική ασθένεια που προκαλεί επίμονες λοιμώξεις των πνευμόνων και περιορίζει προοδευτικά την ικανότητα αναπνοής. Περίπου 30.000 άνθρωποι στις Ηνωμένες Πολιτείες ζουν με κυστική ίνωση (70.000 παγκοσμίως) και σχεδόν οι μισοί είναι ηλικίας 18 ετών και άνω. Η συνεχής έρευνα έχει εντοπίσει πρωτοποριακές θεραπείες, οι οποίες έχουν προσθέσει χρόνια στη ζωή των ατόμων με κυστική ίνωση, όπως η μεταμόσχευση πνεύμονα ως βιώσιμη επιλογή. Η πιθανή παρουσία συμπτωματολογίας που σχετίζεται με το αναπνευστικό, το γαστρεντερικό, το πάγκρεας και την αναπαραγωγή σε αυτούς τους ασθενείς μπορεί να προσθέσει ένα σημαντικό βάρος στη νόσο.

Σήμερα η διάμεση προβλεπόμενη ηλικία επιβίωσης είναι κοντά στα 40 έτη, αλλά παρόλο που έχει σημειωθεί σημαντική πρόοδος στη θεραπεία αυτής της νόσου, δεν υπάρχει ακόμη θεραπεία. Ο προχωρημένος σχεδιασμός περίθαλψης θα πρέπει να λαμβάνει χώρα κατά τη διαδικασία της φροντίδας, με στόχο να διασφαλιστεί ότι οι επιθυμίες του ασθενούς και της οικογένειας θα γίνονται σεβαστές. Ο ρόλος του νοσηλευτή είναι κρίσιμος για την παροχή και το συντονισμό της διεπιστημονικής φροντίδας ασθενούς και οικογένειας. Οι νοσηλευτικές θεραπείες στοχεύουν στην προώθηση, πρόληψη και αποτελεσματική συμβολή στη διαδικασία ανάπτυξης και αποκατάστασης της σταθερότητας και της ευημερίας των παιδιών/εφήβων με κυστική ίνωση και των γονέων τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΑΝΑΤΟΜΙΑ – ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑΠΝΕΥΣΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ

1.1 Ανατομία

Το αναπνευστικό σύστημα αποτελείται από όλα τα όργανα που εμπλέκονται στην αναπνοή. Αυτές περιλαμβάνουν τη μύτη, το φάρυγγα, το λάρυγγα, την τραχεία, τους βρόγχους και τους πνεύμονες. Το αναπνευστικό σύστημα κάνει δύο πολύ σημαντικά πράγματα: φέρνει οξυγόνο στο σώμα, το οποίο χρειαζόμαστε για να ζουν και να λειτουργούν σωστά τα κύτταρα μας. και μας βοηθά να απαλλαγούμε από το διοξείδιο του άνθρακα, το οποίο είναι ένα απόβλητο της κυτταρικής λειτουργίας. Η μύτη, ο φάρυγγας, ο λάρυγγας, η τραχεία και οι βρόγχοι λειτουργούν σαν ένα σύστημα σωλήνων μέσω του οποίου ο αέρας διοχετεύεται στους πνεύμονές μας. Εκεί, σε πολύ μικρούς αερόσακους που ονομάζονται κυψελίδες, το οξυγόνο μεταφέρεται στην κυκλοφορία του αίματος και το διοξείδιο του άνθρακα ωθείται από το αίμα στον αέρα. Όταν κάτι πάει στραβά με μέρος του αναπνευστικού συστήματος, όπως μια λοίμωξη όπως η πνευμονία, καθιστά πιο δύσκολο για εμάς να πάρουμε το οξυγόνο που χρειαζόμαστε και να απαλλαγούμε από το απόβλητο διοξείδιο του άνθρακα. Τα κοινά αναπνευστικά συμπτώματα περιλαμβάνουν δύσπνοια, βήχα και πόνο στο στήθος (Jannsens et al., 1999).

Οι πνεύμονες

Οι πνεύμονες είναι όργανα σε σχήμα κώνου που καταλαμβάνουν το μεγαλύτερο μέρος του χώρου μαζί με την καρδιά. Ο ρόλος τους είναι να παράγουν οξυγόνο στο σώμα, για να ζουν και να λειτουργούν σωστά τα κύτταρα, και να βοηθήσουν την απαλλαγή από το διοξείδιο του άνθρακα. Οι πνεύμονες είναι δύο, ένας αριστερός πνεύμονας και ένας δεξιός πνεύμονας. Αυτά χωρίζονται σε «λοβούς» ή σε μεγάλα τμήματα ιστού που χωρίζονται από διαχωριστικά. Ο δεξιός πνεύμονας έχει τρεις λοβούς, αλλά ο αριστερός πνεύμονας έχει μόνο δύο, επειδή η καρδιά καταλαμβάνει μέρος του χώρου στην αριστερή πλευρά του στήθους. Οι πνεύμονες μπορούν επίσης να χωριστούν σε ακόμη μικρότερα τμήματα, που ονομάζονται «βρογχοπνευμονικά τμήματα» (Ganong, 1995).

Ο αέρας εισέρχεται στους πνεύμονες μέσω ενός συστήματος που ονομάζεται βρόγχοι. Αυτοί οι σωλήνες ξεκινούν από το κάτω μέρος της τραχείας ως αριστερό και δεξί και

διακλαδίζονται πολλές φορές στους πνεύμονες, έως ότου τελικά σχηματίσουν μικρούς αερόσακους ή φυσαλίδες λεπτού τοιχώματος, γνωστούς ως κυψελίδες. Οι κυψελίδες είναι εκεί όπου πραγματοποιείται η ανταλλαγή αερίων μεταξύ του αέρα και του αίματος. Η κάλυψη κάθε κυψελίδας είναι ένα ολόκληρο δίκτυο μικρών αιμοφόρων αγγείων που ονομάζονται τριχοειδή, τα οποία είναι πολύ μικρά κλαδιά των πνευμονικών αρτηριών. Είναι σημαντικό ο αέρας στις κυψελίδες και το αίμα στα τριχοειδή να είναι πολύ κοντά μεταξύ τους, έτσι ώστε το οξυγόνο και το διοξείδιο του άνθρακα να μπορούν να κινούνται (Jannsens et al., 1999)



Εικόνα 1: Οι πνεύμονες

Πηγή: <https://healthengine.com.au/info/respiratory-system>

Οι πνεύμονες είναι πολύ αγγειακά όργανα, που σημαίνει ότι λαμβάνουν πολύ μεγάλη ποσότητα αίματος. Αυτό συμβαίνει επειδή οι πνευμονικές αρτηρίες, οι οποίες τροφοδοτούν τους πνεύμονες, προέρχονται απευθείας από τη δεξιά πλευρά της καρδιάς σας. Μεταφέρουν αίμα με χαμηλή περιεκτικότητα σε οξυγόνο και υψηλή περιεκτικότητα σε διοξείδιο του άνθρακα στους πνεύμονές σας, έτσι ώστε το διοξείδιο του άνθρακα να μπορεί να διοχετευτεί και περισσότερο οξυγόνο να απορροφάται στην κυκλοφορία του αίματος. Το πρόσφατα πλούσιο σε οξυγόνο αίμα ταξιδεύει στη συνέχεια μέσω των ζευγαρωμένων πνευμονικών φλεβών στην αριστερή πλευρά της καρδιάς σας. Από εκεί, αντλείται σε όλο το σώμα για να παρέχει οξυγόνο σε κύτταρα και όργανα (Ganong, 1995).

Οι πνεύμονες καλύπτονται από λείες μεμβράνες που ονομάζονται πλευρές. Οι πλευρές έχουν δύο στρώματα, ένα «σπλαχνικό» στρώμα που κολλάει στενά στην εξωτερική επιφάνεια των πνευμόνων, και ένα «βρεγματικό» στρώμα που ευθυγραμμίζει το εσωτερικό του θωρακικού τοιχώματος. Οι υπεζωκότες είναι σημαντικοί επειδή βοηθούν την εισπνοή και τη βγάζουν ομαλά. Εξασφαλίζουν επίσης ότι όταν το στήθος επεκτείνεται κατά την αναπνοή ενώ οι πνεύμονες επεκτείνονται επίσης και γεμίζουν τον επιπλέον χώρο.

Το διάφραγμα

Όταν πραγματοποιείται η εισπνοή, οι μύες πρέπει να εργαστούν για να γεμίσουν τους πνεύμονες με αέρα. Το διάφραγμα, ένας μεγάλος μυς σαν φύλλο που εκτείνεται στο στήθος κάτω από το θώρακα, κάνει μεγάλο μέρος αυτής της εργασίας. Σε κατάσταση ηρεμίας, έχει σχήμα θόλου που κυρτώνει στο στήθος. Κατά την εισπνοή το διάφραγμα συστέλλεται, επεκτείνοντας το χώρο στο στήθος και τραβώντας αέρα στους πνεύμονες. Άλλοι μύες, συμπεριλαμβανομένων των μυών μεταξύ των πλευρών (οι μεσοπλεύριοι μύες) επίσης μετακινώντας το θώρακα μέσα και έξω. Η αναπνοή συνήθως δεν απαιτεί να λειτουργούν οι μύες. Αυτό συμβαίνει επειδή οι πνεύμονες είναι πολύ ελαστικοί και όταν οι μύες χαλαρώνουν στο τέλος, οι πνεύμονες απλώς υποχωρούν στη θέση ηρεμίας τους, ωθώντας τον αέρα προς τα έξω (Isono, 2012).

Μύτη και ρινική κοιλότητα

Η μύτη και η ρινική κοιλότητα αποτελούν το κύριο εξωτερικό άνοιγμα του αναπνευστικού συστήματος και είναι το πρώτο τμήμα του αεραγωγού του σώματος - η αναπνευστική οδός μέσω της οποίας κινείται ο αέρας. Η μύτη είναι μια δομή του προσώπου από χόνδρο, οστό, μυ και δέρμα που υποστηρίζει και προστατεύει το πρόσθιο τμήμα της ρινικής κοιλότητας. Η ρινική κοιλότητα είναι ένας κοίλος χώρος μέσα στη μύτη και το κρανίο που είναι επενδεδυμένο με τρίχες και βλέννα. Η λειτουργία της ρινικής κοιλότητας είναι να θερμαίνει, να ενυδατώνει και να φιλτράρει τον αέρα που εισέρχεται στο σώμα πριν φτάσει στους πνεύμονες. Οι τρίχες και η βλέννα που καλύπτουν τη ρινική κοιλότητα βοηθούν στην παγίδευση σκόνης, μούχλας, γύρης και άλλων περιβαλλοντικών ρύπων προτού φτάσουν στα εσωτερικά μέρη του σώματος. Ο αέρας που εξέρχεται από το σώμα μέσω της μύτης επιστρέφει την υγρασία και τη θερμότητα στη ρινική κοιλότητα πριν εκπνεύσει στο περιβάλλον (Ahmed-Nusrath et al., 2008).

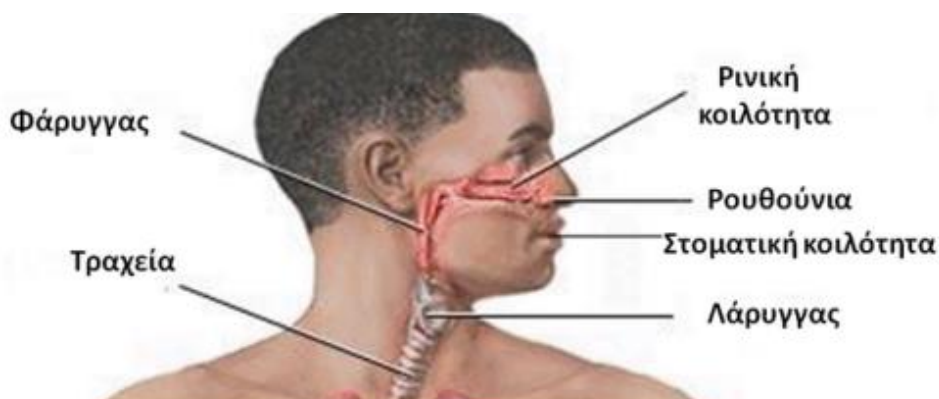
Στόμα

Το στόμα, επίσης γνωστό ως στοματική κοιλότητα, είναι το δευτερεύον εξωτερικό άνοιγμα για την αναπνευστική οδό. Οι περισσότερες φυσιολογικές αναπνοές πραγματοποιούνται μέσω της ρινικής κοιλότητας, αλλά η στοματική κοιλότητα μπορεί να χρησιμοποιηθεί για να συμπληρώσει ή να αντικαταστήσει τις λειτουργίες της ρινικής κοιλότητας όταν χρειάζεται. Επειδή το μονοπάτι του αέρα που εισέρχεται στο σώμα από το στόμα είναι μικρότερο από το μονοπάτι για τον αέρα που εισέρχεται από τη μύτη, το στόμα δεν θερμαίνει και ενυδατώνει τον αέρα που εισέρχεται στους πνεύμονες καθώς και η μύτη

εκτελεί αυτή τη λειτουργία. Το στόμα στερείται επίσης των τριχών και της κολλώδους βλέννας που φιλτράρουν τον αέρα που διέρχεται από τη ρινική κοιλότητα. Το ένα πλεονέκτημα της αναπνοής μέσω του στόματος είναι ότι η μικρότερη απόσταση και η μεγαλύτερη διάμετρος του επιτρέπει περισσότερο αέρα να εισέλθει γρήγορα στο σώμα (Ahmed-Nusrath et al., 2008).

Φάρυγγας

Ο φάρυγγας, επίσης γνωστός ως λαιμός, είναι μια μυϊκή χοάνη που εκτείνεται από το οπίσθιο άκρο της ρινικής κοιλότητας έως το ανώτερο άκρο του οισοφάγου και του λάρυγγα. Ο φάρυγγας χωρίζεται σε 3 περιοχές: το ρινοφάρυγγα, το στοματοφάρυγγα και το λαρυγγοφαρυγγικό. Ο ρινοφάρυγγας είναι η ανώτερη περιοχή του φάρυγγα που βρίσκεται στο οπίσθιο τμήμα της ρινικής κοιλότητας. Ο εισπνεόμενος αέρας από τη ρινική κοιλότητα περνά στον ρινοφάρυγγα και κατεβαίνει μέσω του στοματοφάρυγγα, που βρίσκεται στο οπίσθιο τμήμα της στοματικής κοιλότητας. Ο αέρας που εισπνέεται μέσω της στοματικής κοιλότητας εισέρχεται στον φάρυγγα στο στοματοφάρυγγα. Το εισπνεόμενο αέρα στη συνέχεια κατέρχεται εντός του λαρυγγοφάρυγγα, όπου εκτρέπεται μέσα στο άνοιγμα του λάρυγγα από τον επιγλωττίδα. Η επιγλωττίδα είναι ένα πτερύγιο ελαστικού χόνδρου που δρα ως εναλλαγή μεταξύ της τραχείας και του οισοφάγου. Επειδή ο φάρυγγας χρησιμοποιείται επίσης για την κατάποση τροφής, η επιγλωττίδα διασφαλίζει ότι ο αέρας περνά στην τραχεία καλύπτοντας το άνοιγμα του οισοφάγου. Κατά τη διάρκεια της διαδικασίας κατάποσης, η επιγλωττίδα κινείται για να καλύψει την τραχεία για να εξασφαλίσει ότι η τροφή εισέρχεται στον οισοφάγο και για να αποφευχθεί ο πνιγμός (Ahmed-Nusrath et al., 2008).



Εικόνα 2: Λάρυγγας, φάρυγγας, στοματική κοιλότητα

Πηγή: <https://www.healthyliving.gr/2015/07/24/larynggitida-5/>

Λάρυγγας

Ο λάρυγγας, επίσης γνωστός ως φωνητικό κουτί, είναι ένα κοντό τμήμα του αεραγωγού που συνδέει τον λαρυγγοφάρυγγα και την τραχεία. Ο λάρυγγας βρίσκεται στο πρόσθιο τμήμα του λαιμού, ακριβώς κατώτερος του υβριδικού οστού και ανώτερος από την τραχεία. Αρκετές δομές χόνδρου αποτελούν τον λάρυγγα και του δίνουν τη δομή του. Η επιγλωττίδα είναι ένα από τα κομμάτια του χόνδρου του λάρυγγα και χρησιμεύει ως κάλυμμα του λάρυγγα κατά την κατάποση. Κάτω από την επιγλωττίδα είναι ο χόνδρος του θυρεοειδούς, ο οποίος συχνά αναφέρεται ως το μήλο του Αδάμ καθώς είναι συνήθως πιο διευρυμένος και ορατός σε ενήλικες άνδρες. Ο θυρεοειδής κρατά ανοιχτό το πρόσθιο άκρο του λάρυγγα και προστατεύει τις φωνητικές πτυχές. Κάτω από τον χόνδρο του θυρεοειδούς είναι ο χονδρικός χόνδρος σε σχήμα δακτυλίου που κρατά το λάρυγγα ανοιχτό και υποστηρίζει το οπίσθιο άκρο του. Εκτός από τον χόνδρο, ο λάρυγγας περιέχει ειδικές δομές γνωστές ως φωνητικές πτυχές, οι οποίες επιτρέπουν στο σώμα να παράγει τους ήχους του λόγου και του τραγουδιού. Οι φωνητικές πτυχές είναι πτυχές βλεννογόνου που δονούνται για να παράγουν φωνητικούς ήχους. Η ένταση και η ταχύτητα δόνησης των φωνητικών πτυχών μπορούν να αλλάξουν για να αλλάξουν το βήμα που παράγουν (Ahmed-Nusrath et al., 2008).

Τραχεία

Η τραχεία, ή σωλήνας, είναι ένας σωλήνας μήκους 5 ιντσών κατασκευασμένος από δακτυλίους χόνδρου υαλίνης σχήματος C, επενδεδυμένοι με ψευδο-στρωματοποιημένο κολώδες επιθήλιο. Η τραχεία συνδέει τον λάρυγγα με τους βρόγχους και επιτρέπει στον αέρα να διέλθει από το λαιμό και στον θώρακα. Οι δακτύλιοι του χόνδρου που αποτελούν την τραχεία το επιτρέπουν να παραμένει ανοιχτό στον αέρα ανά πάσα στιγμή. Το ανοιχτό άκρο των δακτυλίων χόνδρου βλέπει οπίσθια προς τον οισοφάγο, επιτρέποντας στον οισοφάγο να επεκταθεί στον χώρο που καταλαμβάνεται από την τραχεία για να φιλοξενήσει μάζες τροφών που κινούνται μέσω του οισοφάγου. Η κύρια λειτουργία της τραχείας είναι να παρέχει έναν καθαρό αεραγωγό ώστε ο αέρας να εισέρχεται και να εξέρχεται από τους πνεύμονες. Επιπλέον, το επιθήλιο που καλύπτει την τραχεία παράγει βλέννα που παγιδεύει σκόνη και άλλους ρύπους και την αποτρέπει να φτάσει στους πνεύμονες. Οι βλεφαρίδες στην επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων μετακινούν την βλέννα ανώτερα προς τον φάρυγγα όπου μπορεί να καταποθεί και να αφομοιωθεί στον γαστρεντερικό σωλήνα (Isono, 2012).

1.2 Φυσιολογία

Πνευμονικός αερισμός

Ο πνευμονικός αερισμός είναι η διαδικασία μεταφοράς αέρα προς και έξω από τους πνεύμονες για τη διευκόλυνση της ανταλλαγής αερίων. Το αναπνευστικό σύστημα χρησιμοποιεί τόσο ένα σύστημα αρνητικής πίεσης όσο και τη συστολή των μυών για την επίτευξη πνευμονικού αερισμού. Το σύστημα αρνητικής πίεσης του αναπνευστικού συστήματος περιλαμβάνει την καθιέρωση μιας βαθμίδας αρνητικής πίεσης μεταξύ των κυψελίδων και της εξωτερικής ατμόσφαιρας. Η υπεζωκοτική μεμβράνη σφραγίζει τους πνεύμονες και διατηρεί τους πνεύμονες σε πίεση ελαφρώς χαμηλότερη από εκείνη της ατμόσφαιρας όταν οι πνεύμονες βρίσκονται σε ηρεμία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα τον αέρα μετά την κλίση πίεσης και την παθητική πλήρωση των πνευμόνων σε ηρεμία. Καθώς οι πνεύμονες γεμίζουν με αέρα, η πίεση στους πνεύμονες αυξάνεται έως ότου ταιριάζει με την ατμοσφαιρική πίεση. Σε αυτό το σημείο, περισσότερος αέρας μπορεί να εισπνευστεί από τη συστολή του διαφράγματος και των εξωτερικών μεσοπλεύριων μυών (Isono, 2012).

Για την εκπνοή του αέρα, το διάφραγμα και οι εξωτερικοί μεσοπλεύριοι μύες χαλαρώνουν ενώ οι εσωτερικοί μεσοπλεύριοι μύες συστέλλονται για να μειώσουν τον όγκο του θώρακα και να αυξήσουν την πίεση εντός της θωρακικής κοιλότητας. Η κλίση πίεσης αντιστρέφεται τώρα, με αποτέλεσμα την εκπνοή του αέρα έως ότου οι πιέσεις μέσα στους πνεύμονες και έξω από το σώμα είναι ίσες. Σε αυτό το σημείο, η ελαστική φύση των πνευμόνων τους αναγκάζει να υποχωρήσουν πίσω στον όγκο ηρεμίας τους, αποκαθιστώντας την κλίση αρνητικής πίεσης που υπάρχει κατά την εισπνοή (Ahmed-Nusrath et al., 2008).

Εξωτερική αναπνοή

Η εξωτερική αναπνοή είναι η ανταλλαγή αερίων μεταξύ του αέρα που γεμίζει τις κυψελίδες και του αίματος στα τριχοειδή που περιβάλλουν τα τοιχώματα των κυψελίδων. Ο αέρας που εισέρχεται στους πνεύμονες από την ατμόσφαιρα έχει υψηλότερη μερική πίεση οξυγόνου και χαμηλότερη μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα από ό, τι το αίμα στα τριχοειδή. Η διαφορά στις μερικές πιέσεις προκαλεί τα αέρια να διαχέονται παθητικά κατά μήκος των βαθμίδων πίεσης από υψηλή έως χαμηλή πίεση μέσω της απλής πλακώδους επένδυσης επιθηλίου των κυψελίδων. Το καθαρό αποτέλεσμα της εξωτερικής αναπνοής είναι η μετακίνηση οξυγόνου από τον αέρα στο αίμα και η μετακίνηση του διοξειδίου του άνθρακα από το αίμα στον αέρα. Το οξυγόνο μπορεί στη συνέχεια να μεταφερθεί στους ιστούς του

σώματος ενώ το διοξείδιο του άνθρακα απελευθερώνεται στην ατμόσφαιρα κατά την εκπνοή (Ahmed-Nusrath et al., 2008).

Εσωτερική αναπνοή

Η εσωτερική αναπνοή είναι η ανταλλαγή αερίων μεταξύ του αίματος στα τριχοειδή αγγεία και των ιστών του σώματος. Το τριχοειδές αίμα έχει μεγαλύτερη μερική πίεση οξυγόνου και χαμηλότερη μερική πίεση διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς μέσω των οποίων διέρχεται. Η διαφορά στις μερικές πιέσεις οδηγεί στη διάχυση των αερίων κατά μήκος των βαθμίδων πίεσης από υψηλή έως χαμηλή πίεση μέσω της επένδυσης του ενδοθηλίου των τριχοειδών. Το καθαρό αποτέλεσμα της εσωτερικής αναπνοής είναι η διάχυση του οξυγόνου στους ιστούς και η διάδοση του διοξειδίου του άνθρακα στο αίμα (Isono, 2012).

Μεταφορά αερίων

Τα 2 κύρια αναπνευστικά αέρια, οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα, μεταφέρονται μέσω του σώματος στο αίμα. Το πλάσμα του αίματος έχει την ικανότητα να μεταφέρει λίγο διαλυμένο οξυγόνο και διοξείδιο του άνθρακα, αλλά τα περισσότερα από τα αέρια που μεταφέρονται στο αίμα συνδέονται με μόρια μεταφοράς. Η αιμοσφαιρίνη είναι ένα σημαντικό μόριο μεταφοράς που βρίσκεται στα ερυθρά αιμοσφαίρια και μεταφέρει σχεδόν το 99% του οξυγόνου στο αίμα. Η αιμοσφαιρίνη μπορεί επίσης να μεταφέρει μια μικρή ποσότητα διοξειδίου του άνθρακα από τους ιστούς πίσω στους πνεύμονες. Ωστόσο, η συντριπτική πλειονότητα του διοξειδίου του άνθρακα μεταφέρεται στο πλάσμα ως διττανθρακικό ιόν. Όταν η μερική πίεση του διοξειδίου του άνθρακα είναι υψηλή στους ιστούς, το ένζυμο ανθρακική ανυδράση καταλύει μια αντίδραση μεταξύ διοξειδίου του άνθρακα και νερού για να σχηματίσει ανθρακικό οξύ. Το ανθρακικό οξύ στη συνέχεια διαχωρίζεται σε ιόν υδρογόνου και διττανθρακικό ιόν (Watanabe et al., 2002).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2^ο

ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

2.1 Ορισμός

Η κυστική ίνωση είναι μια αυτοσωμική υπολειπόμενη νόσος που κληρονομείται και επηρεάζει τη φυσιολογική λειτουργία του οργανισμού από τη νεογνική ηλικία, μειώνοντας σημαντικά το προσδόκιμο ζωής. Εκτός από τις παθοφυσιολογικές επιπτώσεις της (κυρίως στο αναπνευστικό και γαστρεντερικό σύστημα), η νόσος επηρεάζει και την ποιότητα ζωής των ασθενών, τη ψυχοκοινωνική διάσταση της προσωπικότητάς τους, τις δυνατότητές τους για επιλογές και αποφάσεις και άλλους σημαντικούς τομείς της προσωπικής και οικογενειακής τους ζωής. Σε αυτούς περιλαμβάνεται και η ικανότητα για άσκηση η οποία είναι συχνά μειωμένη στους ασθενείς με κυστική ίνωση και αυτό οφείλεται στη συνδυαστική επίδραση πολλών παραγόντων (Almajed & Lands, 2012).

Το πάσχων παιδί κληρονομεί το παθολογικό γονίδιο και από τους δύο του γονείς, με πιθανότητα 1:4. Το μεταλλαγμένο γονίδιο που είναι υπεύθυνο για την κυστική ίνωση εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη με 1480 αμινοξέα που λέγεται διαμεμβρανικός ρυθμιστής κυστικής ίνωσης (CFTR). Η πρωτεΐνη CFTR σχετίζεται με μια οικογένεια μεμβρανικών γλυκοπρωτεϊνών. Οι γλυκοπρωτεΐνες σχηματίζουν ένα κανάλι ιόντων χλωρίου που ενεργοποιείται από το c-AMP και ελέγχουν διάφορα κανάλια του νατρίου και του χλωρίου στις επιφάνειες των επιθηλιακών κυττάρων (Marilyn et al., 2011).

Σύμφωνα με τον Πανελλήνιο σύλλογο κυστικής ίνωσης, η νόσος αυτή είναι η πιο συχνή παγκοσμίως στη λευκή φυλή. Προκαλεί την εμφάνιση ιδιαίτερα παχύρευστων και αφυδατωμένων εκκρίσεων σε διάφορα όργανα και αδένες του σώματος. Η εμφάνιση αυτών των εκκρίσεων επιφέρει την σταδιακή καταστροφή ζωτικών οργάνων και τελικώς την ανεπάρκεια αυτών (CFF, 2021).

Η κυστική ίνωση προκαλεί επίμονες λοιμώξεις στους πνεύμονες και περιορίζει την αναπνευστική ικανότητα με την πάροδο του χρόνου (Cystic Fibrosis Foundation, 2016; Mayo Clinic, 2016). Αυτό οφείλεται στην έντονη συσσώρευση βλέννας η οποία φράζει τους αεραγωγούς όπου και παγιδεύονται τα βακτήρια, τα οποία έπειτα οδηγούν σε λοιμώξεις, εκτεταμένη βλάβη στους πνεύμονες και τέλος την αναπνευστική ανεπάρκεια (NIH, 2013; NHS, 2016).

2.2 Επιδημιολογικά στοιχεία

Από επιδημιολογικής απόψεως χαρακτηρίζεται από σημαντικά διαφοροποιημένη γεωγραφική και φυλετική κατανομή. Η συχνότητα εμφάνισής της είναι υψηλότερη στους Καυκάσιους πληθυσμούς και κυμαίνεται μεταξύ 1:2000 και 1:100000 στις χώρες που τηρούν στοιχεία καταγραφής (Antonίου & Elston, 2016).

Γενικά η συχνότητα παρουσιάζει διακύμανση ανάλογα με τη χώρα. Η συχνότητα 1:2500 δίνει φορεία 1 στους 25 ενώ η φορεία 1 στους 50 είναι η μεγαλύτερη σε πληθυσμό καυκάσιας φυλής (Ντουντουνάκης, 2002). Υπάρχουν χώρες όπως η Φιλανδία όπου η συχνότητα είναι πολύ χαμηλή δηλαδή 1:25000 γεννήσεις (Lewis, 2000).

Στην Ελλάδα κάθε χρόνο αναφέρονται 50-60 γεννήσεις παιδιών με κυστική ίνωση. Ενώ θεωρείται ότι 1 στα 20 -25 άτομα, δηλαδή το 4-5% του πληθυσμού είναι φορείς. Η συχνότερη γονιδιακή μετάλλαξη που παρατηρείται στον ελλαδικό χώρο είναι η F508del ή ΔF508, η οποία θεωρείται από τις βαρύτερες σε συμπτωματολογία μεταλλάξεις (CFF, 2021).

Η συχνότητα είναι πολύ χαμηλότερη σε χώρες με πληθυσμό, ο οποίος δεν ανήκει στην καυκάσια φυλή. Στους Αφρο-Αμερικάνους είναι περίπου 1:17000 ενώ στους Ασιάτες είναι 1 στους 90.000.

Περισσότεροι από το 80% των ασθενών πέθαιναν κατά τη διάρκεια του 1^{ου} έτους της ζωής τους, τα πρώτα χρόνια μετά την περιγραφή της νόσου. Ωστόσο, λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και των νέων θεραπευτικών παρεμβάσεων υπήρξε σταδιακά μεγάλη βελτίωση στην επιβίωση. Η επιβίωση των ασθενών ήταν γύρω στα 20 έτη στη δεκαετία του 1970, ενώ έφτασε τα 30 έτη αργότερα το 1993 (Dodge, 1997).

2.3 Γονιδιακές αιτίες

Η κυστική ίνωση είναι μια γενετική ασθένεια, η οποία προκαλείται όταν ένα παιδί κληρονομήσει ένα αντίγραφο του ελαττωματικού γονιδίου (CFTR) κυστικής ίνωσης από κάθε γονέα (Cystic Fibrosis Foundation, 2016; NHS, 2016). Η σοβαρότητα της κατάστασης του ασθενούς με κυστική ίνωση καθορίζεται από τον τύπο της μετάλλαξης του γονιδίου (NIH, 2013).

Τα παιδιά που έχουν κληρονομήσει μόνο ένα αντίγραφο του ελαττωματικού γονιδίου κυστικής ίνωσης ονομάζονται φορείς και δεν νοσούν. Αν δύο φορείς έχουν ένα παιδί, το παιδί έχει: 25% πιθανότητες (1:4) να έχει κυστική ίνωση, 50% (1:2) πιθανότητες να είναι φορέας αλλά να μην έχει κυστική ίνωση και 25% (1:4) πιθανότητες να μην είναι φορέας και να μην έχει κυστική ίνωση (Γιαννακουλάκος, 2017; Cystic Fibrosis Foundation, 2016; NHS, 2016).

Η κυστική ίνωση οφείλεται σε μετάλλαξη ενός γονιδίου που εντοπίζεται στο μακρύ σκέλος του χρωμοσώματος 7, όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Το γονίδιο αυτό κωδικοποιεί την πρωτεΐνη CFTR, η οποία είναι υπεύθυνη για τον έλεγχο καναλιών νατρίου και χλωρίου στις επιφάνειες των επιθηλιακών κυττάρων. Η CFTR λειτουργεί ως κανάλι των ιόντων χλωρίου και η βλάβη φαίνεται να είναι κυρίως αποτέλεσμα της παθολογικής μετακίνησης τους. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση του ιξώδους των εκκρίσεων των βλεννογόνων αδένων, σημαντική αύξηση των ηλεκτρολυτών στον ιδρώτα, αύξηση σε αρκετά οργανικά και ενζυμικά συστατικά του σιέλου και διαταραχές της λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος.

Τα παιδιά με κυστική ίνωση εμφανίζουν ελάττωση των παγκρεατικών εκκρίσεων και αύξηση των ιόντων νατρίου και χλωρίου στη σίελο και στον ιδρώτα. Η ανωμαλία στους ηλεκτρολύτες του ιδρώτα υπάρχει από τη γέννηση συνεχίζεται σε όλη τη διάρκεια της ζωής και δεν σχετίζεται με τη σοβαρότητα της νόσου ή την έκταση συμμετοχής άλλων οργάνων (Hockenberry & Wilson, 2011).

Η CFTR ρυθμίζει τη διακίνηση του νερού στους επιθηλιακούς ιστούς και την οξεοβασική ισορροπία των εκκρίσεων τόσο με άμεσο όσο και με έμμεσο τρόπο. Υπάρχουν περίπου 2000 μεταλλάξεις του γονιδίου της πρωτεΐνης CFTR με συχνότερη τη μετάλλαξη Phe508del (παλαιότερη ονομασία ΔF508), η οποία εξαλείφει τη φαινυλαλανίνη από τη θέση 508. Γενικά, οι μεταλλάξεις του γονιδίου διακρίνονται σε 6 κατηγορίες (I-VI), οι οποίες διαχωρίζονται με βάση τη γενετική βλάβη και τις επιπτώσεις της στη λειτουργία της παραγόμενης πρωτεΐνης. Οι κατηγορίες είναι οι εξής:

Κατηγορία I : οι μεταλλάξεις οδηγούν σε αδυναμία σύνθεσης μορίων CFTR πλήρους μήκους.

Κατηγορία II: οι μεταλλάξεις επηρεάζουν τις ενδοκυττάριας διεργασίες ωρίμανσης τις οποίες υφίσταται η πρωτεΐνη CFTR προκειμένου να γίνει πλήρως λειτουργική.

Κατηγορία III: η παραγόμενη πρωτεΐνη, αν και εισέρχεται στην κυτταρική μεμβράνη σε ικανοποιητικά επίπεδα, δε μπορεί να ενεργοποιηθεί από την κινάση A ούτως ώστε να επιτρέψει τη διέλευση ιόντων χλωρίου.

Κατηγορία IV: η παθολογική πρωτεΐνη CFTR παρουσιάζει μειωμένη αγωγιμότητα για τα ιόντα χλωρίου και διττανθρακικού.

Κατηγορία V: οι μεταλλάξεις σχετίζονται με τη συναρμογή (μάτισμα) του mRNA και οδηγούν στην παραγωγή λιγότερων μορίων πρωτεΐνης CFTR με επηρεασμένη λειτουργικότητα.

Κατηγορία VI: οι μεταλλάξεις οδηγούν σε ασταθή πρωτεΐνη CFTR.

Το γονίδιο είναι ελάχιστα λειτουργικό στις κατηγορίες I, II και III, τότε και η νόσος χαρακτηρίζεται από έντονα και σοβαρά συμπτώματα. Στις υπόλοιπες κατηγορίες (IV-VI) η

γονιδιακή λειτουργία διατηρείται σε υψηλότερα επίπεδα και η κλινική εικόνα της νόσου είναι ηπιότερη (Κοσμά, 2017; Elborn, 2016).

Όπως προαναφέρθηκε η συχνότερα παρατηρούμενη μετάλλαξη στην κυστική ίνωση είναι η Phe508del. Ανήκει στην κατηγορία II, χαρακτηρίζεται από την απαλοιφή 3 ζευγών βάσεων που κωδικοποιούν το αμινοξύ φαινυλαλανίνη και οδηγεί στο σχηματισμό μορίων πρωτεΐνης CFTR με παθολογική πτύχωση. Στον ευρωπαϊκό πληθυσμό της επιδημιολογικής μελέτης Euro Care CF αποδείχθηκε υπεύθυνη για το 46% των περιπτώσεων κυστικής ίνωσης η ομοζυγωτία ως προς τη μετάλλαξη αυτή, για το 39% φάνηκε να ευθύνεται ο συνδυασμός ετεροζυγωτίας ως προς τη μετάλλαξη Phe508del και ετεροζυγωτίας ως προς άλλη μετάλλαξη ενώ το 14% των ασθενών με κυστική ίνωση δε βρέθηκε να φέρει σε κανένα αλληλόμορφο γονίδιο τη μετάλλαξη Phe508del (Κοσμά, 2017; Mehta et al.,2010).

Στην Ελλάδα, η μετάλλαξη Phe508del αφορά το 50-55% των περιπτώσεων κυστικής ίνωσης (Kanavakis & Efthymiadou, 2003). Στο επίπεδο της μοριακής παθοφυσιολογίας, φαίνεται πως ο κύριος νοσογόνος μηχανισμός στο αναπνευστικό σύστημα είναι η αφυδάτωση των αεραγωγών που οφείλεται στην παθολογική λειτουργία της πρωτεΐνης CFTR. Πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι η αφυδάτωση αυτή επιδεινώνεται από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της ουδετεροφιλικής ελαστάσης και των αντιπρωτεασών και από την ευοδωτική δράση του CFTR στο ENaC. Τελικά, η μείωση αυτή της ποσότητας του υγρού που επαλείφει τους αεραγωγούς οδηγεί στην αύξηση του ιξώδους των βρογχικών εκκρίσεων και τελικά στην ενσφήνωσή τους στους αεραγωγούς. Τα παραπάνω, μαζί με τις διαταραχές στη βλεννοκροσσωτή λειτουργία και τις διαταραχές του pH που οφείλονται σε κακή ρύθμιση της ανταλλαγής των διττανθρακών, οδηγούν σε χρόνια ουδετεροφιλική φλεγμονή και διαταραχή της ενδογενούς ανοσίας (Elborn, 2016; Mall & Hartl, 2014).

2.4. Παθοφυσιολογία

Η πρωτεΐνη CFTR δρα φυσιολογικά, όπως αναφέρθηκε, ως διάυλος χλωρίου στην κορυφαία επιφάνεια των επιθηλιακών κυττάρων. Επιπλέον έχει θεωρηθεί ότι ίσως λειτουργεί ως δίοδος χλωρίου σε ενδοπλασματικές μεμβράνες, ρυθμιστής ανακύκλωσης της κυτταρικής μεμβράνης και ρυθμιστής λειτουργείας άλλων διαμεμβρανικών διόδων των ιόντων και ιδιαίτερα του νατρίου (Τζέτη, 2002; Akabas, 2000). Η αύξηση της έκκρισης χλωρίου, η οποία συμβαίνει στην κυστική ίνωση και η οποία εξαρτάται από το ασβέστιο είναι αποτέλεσμα διαταραχής στους εξωτερικά ρυθμιζόμενους διαύλους του χλωρίου, οι οποίοι ρυθμίζονται μέσω του cAMP- πρωτεϊνικής κινάσης. Μια ξεχωριστή κατηγορία διαύλων χλωρίου είναι οι

εξωτερικά ρυθμιζόμενοι διάλυτοι χλωρίου, οι οποίοι βρίσκονται στα ανθρώπινα επιθήλια. Διαφορετικές από αυτές της πρωτεΐνης CFTR είναι οι βιοφυσικές ιδιότητες αυτών των διαύλων και κωδικοποιούνται από διαφορετικό γονίδιο. Υπάρχουν ενδείξεις ότι το χλώριο και το ATP οδηγούνται μέσα στον αυλό του πόρου όταν η πρωτεΐνη CFTR ενεργοποιείται μέσω του cAMP. Με την σειρά του το ATP ενεργοποιεί μια σειρά από εκκριτικές οδούς του χλωρίου στις οποίες συμπεριλαμβάνονται οι εξωτερικά ρυθμιζόμενοι διάλυτοι χλωρίου οι οποίοι εξαρτώνται από το ασβέστιο.

Η μοριακή βάση της διαταραχής στην κυστική ίνωση βρίσκεται στη μεταφορά και γλυκοζυλίωση της πρωτεΐνης CFTR στην επιφάνεια του κυττάρου. Από το ενδοπλασματικό δίκτυο, η πρόσφατα παραγόμενη πρωτεΐνη CFTR, όπου είναι μερικώς γλυκοζυλιωμένη, προχωρεί μέσω της συσκευής του Golgi στην κυτταρική μεμβράνη, όπου ολοκληρώνεται η γλυκοζυλίωση. Την πιο σημαντική επίδραση στη μεταφορά της πρωτεΐνης CFTR έχουν οι μεταλλάξεις στο NBD, όπως η ΔF 508. Στη μετάλλαξη ΔF 508, η πρωτεΐνη CFTR έχει περίπου την ίδια αγωγιμότητα χλωρίου με τον άγριο-τύπο της CFTR, αλλά υπάρχει διαταραχή στη μεταφορά της στην επιθηλιακή μεμβράνη. Το μεταφορικό ριβονουκλεϊκό οξύ CFTR παράγεται και μεταφράζεται κατάλληλα στην πρωτογενή δομή της πρωτεΐνης όπως βρίσκεται μέσα στο ενδοπλασματικό δίκτυο. Δε μπορεί, ωστόσο, να μεταφερθεί στη συσκευή Golgi και να υποστεί την τελική γλυκοζυλίωση, λόγω ύπαρξης βλάβης είτε στη διαδικασία της μεταφοράς της είτε στην τελική δομή της. Στο ενδοπλασματικό δίκτυο παραμένει το μεγαλύτερο ποσοστό της μεταλλαγμένης πρωτεΐνης και εξαλείφεται τελικά μέσα στο κύτταρο μέσω των πρωτεασών. Η έκκριση υγρού είναι αδύνατη και τα πρωτεϊνικά μέρη των εκκρίσεων γίνονται περισσότερο παχύρρευστα ή κατακρημνίζονται και αποφράσσουν τους πόρους, εφόσον τα ιόντα χλωρίου δεν μπορούν να μεταφερθούν μέσω της πρωτεΐνης CFTR. Αυτό οδηγεί τελικά σε δυσλειτουργία στο επίπεδο των οργάνων (Τζέτη, 2002; Akabas, 2000).

Στην Ελλάδα, η μετάλλαξη Phe508del αφορά το 50-55% των περιπτώσεων κυστικής ίνωσης (Kanavakis & Efthymiadou, 2003). Στο επίπεδο της μοριακής παθοφυσιολογίας, φαίνεται πως ο κύριος νοσογόνος μηχανισμός στο αναπνευστικό σύστημα είναι η αφυδάτωση των αεραγωγών που οφείλεται στην παθολογική λειτουργία της πρωτεΐνης CFTR. Πρόσφατες έρευνες υποδεικνύουν ότι η αφυδάτωση αυτή επιδεινώνεται από τη διαταραχή της ισορροπίας μεταξύ της ουδετεροφιλικής ελαστάσης και των αντιπρωτεασών και από την ευοδωτική δράση του CFTR στο ENaC. Τελικά, η μείωση αυτή της ποσότητας του υγρού που επαλείφει τους αεραγωγούς οδηγεί στην αύξηση του ιξώδους των βρογχικών εκκρίσεων και τελικά στην ενσφήνωσή τους στους αεραγωγούς. Τα παραπάνω, μαζί με τις διαταραχές στη βλεννοκροσσωτή λειτουργία και τις διαταραχές του pH που οφείλονται σε κακή ρύθμιση της

ανταλλαγής των διττανθρακών, οδηγούν σε χρόνια ουδετεροφιλική φλεγμονή και διαταραχή της ενδογενούς ανοσίας (Elborn, 2016; Mall & Hartl, 2014). Η άμεση συνέπεια είναι η εκδήλωση λοιμώξεων του αναπνευστικού, που αποτελούν άλλωστε κυρίαρχο κλινικό χαρακτηριστικό της κυστικής ίνωσης. Η μακροπρόθεσμη συνέπεια των υποτροπιάζουσών λοιμώξεων και της χρόνιας φλεγμονής των αεραγωγών είναι η ανάπτυξη δομικών διαταραχών σε αυτούς με τη μορφή βρογχεκτασιών. Η εξωκρινής παγκρεατική ανεπάρκεια είναι το πιο συνηθισμένο και σημαντικό σύμπτωμα, που χαρακτηρίζεται από χρόνια διάρροια με αδιάλυτη τροφή. Η μείωση της αποτελεσματικότητας των παγκρεατικών ενζύμων, η οποία επέρχεται από τη μείωση της έκκρισης όξινου ανθρακικού νατρίου, σε συνδυασμό με την καθίζηση των χολικών αλάτων, έχει ως αποτέλεσμα ένα πιο όξινο pH στο δωδεκαδάκτυλο, συμβάλλοντας στην δυσαπορρόφηση (Haack et al, 2013). Η προσβολή του γαστρεντερικού συστήματος συμβαίνει με ανάλογο τρόπο και οι σχετικές παθοφυσιολογικές διαδικασίες αφορούν όλα τα ανατομικά μέρη του. Η παθολογική πρωτεΐνη CFTR οδηγεί σε αφυδάτωση και αύξηση του ιξώδους των παγκρεατικών εκκρίσεων, απόφραξη των παγκρεατικών πόρων από τις κολλώδεις αυτές εκκρίσεις, φλεγμονή και προοδευτική ίνωση του παγκρεατικού παρεγχύματος, καταστροφή της εξωκρινούς μοίρας του παγκρέατος αλλά και προοδευτική μείωση της έκκρισης ινσουλίνης, γλυκαγόνης και παγκρεατικού πεπτιδίου με αποτέλεσμα την ανάπτυξη σακχαρώδους διαβήτη. Επίσης, η πρωτεΐνη CFTR εκφράζεται στα κορυφαία τμήματα των μεμβρανών των κυττάρων των χολαγγείων και των επιθηλίων των χοληφόρων οδών και η απουσία ή η δυσλειτουργία της οδηγεί στην παραγωγή αφυδατωμένης χολής και στην ανάπτυξη φλεγμονής και ίνωσης γύρω από τα χολαγγεία. Το κύριο παθολογοανατομικό ισοδύναμο της διεργασίας που μόλις περιεγράφηκε είναι η εστιακή χολική κίρρωση. Τέλος, αποφρακτικά φαινόμενα του πεπτικού συστήματος, όπως ο ειλέος από μηκόνιο και το σύνδρομο περιφερικής εντερικής απόφραξης, οφείλονται σε απόφραξη του εντερικού αυλού από αφυδατωμένο περιεχόμενο αυξημένου ιξώδους (Kelly & Buxbaum, 2015). Ως αποτέλεσμα, λόγω ανεπαρκούς πέψης των τροφίμων και λόγω αυξημένων ενεργειακών αναγκών οι ασθενείς εμφανίζουν υποσιτισμό (Haack et al., 2013). Η σχετιζόμενη με την κυστική ίνωση οστεοπόρωση έχει συσχετιστεί αιτιοπαθογενετικά με τη συστηματική φλεγμονώδη απάντηση που συνοδεύει τις υποτροπιάζουσες πνευμονικές λοιμώξεις. Η φλεγμονή φαίνεται να οδηγεί σε αύξηση τόσο των πρόδρομων όσο και των ώριμων μορφών οστεοκλαστών και σε διέγερση της οστεοκλαστικής δραστηριότητας. Επιπλέον, υπάρχουν ενδείξεις ότι η παθολογική πρωτεΐνη CFTR αναστέλλει την ωρίμανση των οστεοβλαστών και το σχηματισμό οστού (Κοσμά, 2017; Marquette & Haworth, 2016).

Η προσβολή των νεφρών στην κυστική ίνωση επέρχεται με άμεσο και έμμεσο τρόπο. Πρωτοπαθώς, η δράση της παθολογικής πρωτεΐνης CFTR στα εγγύς και άπω εσπειραμένα σωληνάρια των νεφρών οδηγεί σε απώλεια πρωτεϊνών μικρού μοριακού βάρους. Η δευτεροπαθής νεφρική προσβολή είναι συχνότερη από την πρωτοπαθή και έχει πολυπαραγοντική αιτιολογία: οφείλεται στην ανάπτυξη νεφρολιθίασης (λόγω αφυδάτωσης, υπερασβεστιουρίας και υπεροξαλουρίας από επαναρρόφιση οξαλοξικών από το γαστρεντερικό σωλήνα), στη λήψη φαρμάκων – κυρίως αμινογλυκοσιδών οι οποίες χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση των λοιμώξεων και ανοσοκατασταλτικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται μετά τη μεταμόσχευση, στην αμυλοείδωση, στην IgA σπειραματονεφρίτιδα από εναπόθεση των IgA σφαιρινών από τις επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις και από τη μείωση της κάθαρσης των ανοσοσυμπλεγμάτων, στο σχετιζόμενο με την κυστική ίνωση σακχαρώδη διαβήτη (Nazareth & Walshaw, 2013). Η επαναρρόφιση ιόντων χλωρίου και κατ' επέκταση νατρίου είναι ανεπαρκής στα κύτταρα των ιδρωτοποιών αδένων λόγω της παθολογικής λειτουργίας της πρωτεΐνης CFTR. Το φαινόμενο αυτό είναι υπεύθυνο για την αυξημένη συγκέντρωση χλωρίου και νατρίου στον ιδρώτα, ο οποίος αποκτά έτσι τη χαρακτηριστική για τη νόσο αλμυρή γεύση και αποτελεί τη βάση της κύριας διαγνωστικής δοκιμασίας της κυστικής ίνωσης δηλ., της δοκιμασία ιδρώτα (Brennan & Schrijver, 2016).

2.5 Κλινικά σημεία και συμπτώματα

Η κλινική εικόνα της νόσου και ο βαθμός εκδήλωσης της ποικίλει από άτομο σε άτομο. Τα συμπτώματα της κυστικής ίνωσης οφείλονται στην κύρια εκδήλωση της, η οποία είναι η παραγωγή παχύρρευστης και κολλώδους βλέννας σε όλα τα όργανα που καλύπτονται με επιθήλιο. Εντοπίζεται κυρίως σε όργανα του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού, του αναπαραγωγικού συστήματος, του παγκρέατος, του ήπατος και των χοληφόρων (Goetz, & Ren, 2019; Reis & Damaceno, 1998).

Συχνά συναντώνται ως συμπτώματα ο αλμυρός ιδρώτας και η εύκολη αφυδάτωση καθώς και πολύ μικρή αύξηση βάρους σε σχέση με την όρεξη που έχουν και το φαγητό που καταναλώνουν (Ιατρικός σύλλογος Αθηνών, 2021).

Στα πιο κοινά συμπτώματα του αναπνευστικού συστήματος είναι ο επίμονος βήχας με παχύρρευστες εκκρίσεις, ως αποτέλεσμα συχνών πνευμονικών λοιμώξεων, ενώ μακροπρόθεσμα μπορεί να εμφανιστεί δυσκολία στην αναπνοή (Goetz, & Ren, 2019; Reis & Damaceno, 1998). Τα άτομα που νοσούν από κυστική ίνωση παρουσιάζουν εύκολη κόπωση με αποτέλεσμα να

υπάρχει δυσκολία στην άσκηση και στις δραστηριότητες τους και παροξυσμικό βήχα, συχνά χωρίς πολύ σωματική κούραση (Goetz, & Ren, 2019; Reis & Damaceno, 1998).

Στη νηπιακή και παιδική ηλικία οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού, αρχόμενες βρογχεκτασίες και ρινική απόφραξη από ανάπτυξη πολυπόδων. Στην ενήλικη ζωή τα άτομα που νοσούν παρουσιάζουν λοιμώξεις του αναπνευστικού, παραρρινοκολπίτιδες και εκτεταμένες πλέον βρογχεκτασίες (Κοσμά, 2017; Antoniou & Elston, 2016).

Επίσης, παρατηρείται πως με τα χρόνια μπορεί να αποκτήσουν θώρακα σε σχήμα βαρελιού (Hockenberry & Wilson, 2011; Grosseohme et al., 2010). Άλλα συμπτώματα και εκδηλώσεις μπορεί να περιλαμβάνουν λοιμώξεις κοιλικών οδών όπως η ρινική κοιλότητα και η πληκτροδακτυλία (Goetz, & Ren, 2019; Reis & Damaceno, 1998).

Υπάρχουν ενδείξεις πως οι βρογχεκτασίες αρχίζουν να σχηματίζονται ήδη από την εμβρυϊκή ζωή ενώ οι διαταραχές των αεραγωγών συνήθως είναι παρούσες από τη γέννηση. Κατά τη νηπιακή και παιδική ηλικία διαπιστώνονται μη αναστρέψιμες πνευμονικές βλάβες (Devanter et al., 2016). Περίπου το 1/3 των παιδιών με κυστική ίνωση, ήδη από την ηλικία των τριών ετών παρουσιάζει βρογχεκτασίες και εικόνα βρογχικής απόφραξης από βύσματα βλέννης στην αξονική τομογραφία θώρακος (Elborn, 2016). Η κλινική εικόνα περιπλέκεται από αιμοπτύσεις και πνευμοθώρακες που σχετίζονται με τις βρογχεκτασίες, στην τρίτη δεκαετία της ζωής, ενώ μπορεί να παρουσιάσουν ακόμα, σακχαρώδη διαβήτη σχετιζόμενο με την κυστική ίνωση, πυλαία υπέρταση, περιφερικές αποφράξεις του εντέρου και οστεοπόρωση σχετιζόμενη με την κυστική ίνωση (Κοσμά, 2017; Antoniou & Elston, 2016).

Από την κυστική ίνωση επηρεάζεται και το γαστρεντερικό σύστημα στο οποίο τα συνήθη συμπτώματα είναι η πτωχή ανάπτυξη και τα λιπαρά κόπρανα ((Goetz, & Ren, 2019; Reis & Damaceno, 1998).

Τα νεογέννητα παρουσιάζουν άρνηση πρόσληψης τροφής, εμέτους, σπασμούς, υπνηλία, ή και καρδιακά, ηπατικά ή νεφρικά προβλήματα τα οποία μπορεί να εμφανιστούν και σε μεγαλύτερη ηλικία (GRI 2020 ; Rafeeq, & Murad, 2017).

Στη νηπιακή και παιδική ηλικία οι εκδηλώσεις περιλαμβάνουν διάρροιες, παγκρεατίτιδες, ειλεό μηκωνίου, και διαταραχές της ανάπτυξης (Κοσμά, 2017; Antoniou & Elston, 2016). Στην ενήλικη ζωή τα άτομα που νοσούν παρουσιάζουν οξείες παγκρεατίτιδες, παγκρεατική ανεπάρκεια, ηπατοπάθεια και μειωμένη (Κοσμά, 2017; Antoniou & Elston, 2016).

Η υπολειπόμενη θρέψη είναι επίσης ένα πολύ πρώιμο κλινικό χαρακτηριστικό (Devanter et al., 2016). Η πλήρης ή ατελής απόφραξη της ειλεοτυφλικής περιοχής από

συμπυκνωμένο κοπρανώδες υλικό ή σύνδρομο περιφερικής εντερικής απόφραξης, το οποίο εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες. Στο 30 % των ενηλίκων παρατηρείται γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση ή ακόμη και κοιλιοκάκη, η οποία φαίνεται να παρατηρείται με αυξημένες συχνότητες στους ασθενείς (Nazareth & Walshaw, 2013).

Το αναπαραγωγικό σύστημα είναι άλλο ένα από τα συστήματα του οργανισμού που επηρεάζει η κυστική ίνωση. Σύμφωνα με μελέτες υπογονιμότητα εμφανίζεται κυρίως στους άντρες, δεδομένου ότι πάνω από το 95% των ανδρών με κυστική ίνωση παρουσιάζουν αζωοσπερμία. Η αζωοσπερμία που παρατηρείται στην κυστική ίνωση προκαλείται από ανωμαλίες των σπερματοδόχων κύστεων μονόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα, καθώς επίσης και των σπερματικών πόρων όπου παρατηρείται απλασία, υποπλασία ή και ίνωση (Bethesda, 2018).

2.6 Διάγνωση

Η διάγνωση της κυστικής γίνεται στη βρεφική- νηπιακή ηλικία και σπανιότερα στις επόμενες αναπτυξιακές ηλικίες. Η διάγνωση τίθεται στην ενήλικη ζωή πολύ πιο σπάνια αλλά υπάρχουν ενδείξεις αύξησης αυτών των περιπτώσεων (Antonίου & Elston, 2016).

Οι τρόποι διάγνωσης της νόσου είναι ο γονιδιακός έλεγχος για την αναζήτηση μεταλλάξεων και σπανιότερα η μέτρηση διαφοράς ρινικού δυναμικού (nasal potential difference, NPD) (Farrell et al., 2008).

Δοκιμασία ιδρώτα (Προσδιορισμός ιόντων χλωρίου στον ιδρώτα)

Η δοκιμασία ιδρώτα είναι η πιο συχνά χρησιμοποιούμενη μορφή ελέγχου (Hockenberry & Wilson, 2011) και θεωρείται η πιο έγκυρη (Farrell et al., 2020). Περιλαμβάνει την εφαρμογή του φαρμάκου πιλοκαρπίνη, που διεγείρει την εφίδρωση. Η πιλοκαρπίνη διοχετεύεται στο δέρμα με τη διαδικασία της ιοντοφόρησης. Ο ιδρώτας που προκύπτει συλλέγεται σε χάρτινο φίλτρο (διηθητικό χαρτί) ή σε τριχοειδή σωλήνα και αναλύεται για τον προσδιορισμό ιόντων χλωρίου και νατρίου στον ιδρώτα (Hockenberry & Wilson, 2011).

Τα αποτελέσματα της δοκιμασίας διαφοροποιούνται ανάλογα με την ηλικία του ατόμου που εξετάζεται και τα συμπτώματα που παρουσιάζει. Συγκεκριμένα, η συγκέντρωση χλωρίου στον ιδρώτα πάνω από 60 mmol/L σημαίνει κυστική ίνωση, οριακές θεωρούνται οι τιμές χλωρίου 40-60 mmol/L και θα πρέπει να αξιολογηθούν σε συνδυασμό με την ηλικία και την κλινική εικόνα του ατόμου που εξετάζεται και τέλος, θεωρούνται φυσιολογικές και αποκλείουν την ύπαρξη κυστικής ίνωσης τιμές χλωρίου 0- 40 mmol/L (Hamosh et al., 1998).

Πιο αναλυτικά, σε νήπια και παιδιά μέχρι 6 ετών, οι φυσιολογικές τιμές είναι μικρότερες ή ίσες με 29 mmol/L, οι ενδιάμεσες 30-59 mmol/L και ενδεικτικές κυστικής ίνωσης οι τιμές άνω ή ίσες των 60 mmol/L. Σε παιδιά άνω των 6 ετών, αποκλείουν την ύπαρξη κυστικής ίνωσης τιμές μικρότερες ή ίσες με 39 mmol/L, ενδιάμεσης πιθανότητας τις τιμές 40-59 mmol/L και θεωρούνται ενδεικτικές τιμές ανώτερες ή ίσες με 60 mmol/L (Farell et al., 2008). Σε άτομα που διαπιστώνονται ενδιάμεσες τιμές χλωρίου στη δοκιμασία ιδρώτα και δεν παρουσιάζονται συμπτώματα θα πρέπει να γίνεται περιοδική αξιολόγηση των συμπτωμάτων τους μέχρι να αποκλειστεί η ανάπτυξη της νόσου, ενώ θα πρέπει να γίνεται μέτρηση της ρινικής διαφοράς δυναμικού σε άτομα που παρουσιάζουν συμπτώματα για να τεθεί οριστικά η διάγνωση (Smyth et al., 2014).

Ο γονιδιακός έλεγχος γίνεται για την αναζήτηση μεταλλάξεων όπως αναφέρθηκε και παραπάνω. Χρησιμοποιείται στις περιπτώσεις που η δοκιμασία ιδρώτα δεν αποφαίνεται οριστικά για τον αποκλεισμό ή την παρουσία της νόσου. Πολλές μεταλλάξεις του γονιδίου CFTR δεν προκαλούν νόσο, έτσι η παρουσία μιας μετάλλαξης δεν είναι απαραίτητα σημαντική (Farell et al., 2008).

Η ρινική διαφορά δυναμικού χρησιμοποιείται κυρίως επικουρικά όταν η διάγνωση δεν μπορεί να τεθεί ανεπιφύλακτα από τη δοκιμασία ιδρώτα. Λόγω της απουσίας μελετών εγκυρότητας και αξιοπιστίας της μεθόδου, τεχνικών πρωτοκόλλων εφαρμογής και κατά συνέπεια καθορισμένων τιμών αναφοράς, χρησιμοποιείται κυρίως για ερευνητικούς σκοπούς και βρίσκει περιορισμένη εφαρμογή στη διαγνωστική προσπέλαση (Farell et al., 2008).

Προγεννητικός έλεγχος

Ο προγεννητικός έλεγχος αφορά την ανίχνευση ή όχι ύπαρξης μεταλλαγής στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη CFTR και περιλαμβάνει το σύνολο των μοριακών και γενετικών εξετάσεων που πραγματοποιούνται στο άτομο. Με τον προγεννητικό έλεγχο, οι γονείς ενημερώνονται αν το παιδί τους νοσεί από κυστική ίνωση ή όχι και μπορούν είτε να προετοιμαστούν για τη γέννηση ενός παιδιού με κυστική ίνωση είτε να αποφασίσουν τον τερματισμό της εγκυμοσύνης. Μέχρι πρόσφατα, ο προγεννητικός έλεγχος για κυστική ίνωση απαιτούσε τη λήψη γενετικού υλικού μέσω επεμβατικής μεθόδου και συνεπώς είχε κίνδυνο αποβολής της τάξης 0,5- 1%.

Το ενδιαφέρον στράφηκε προς τη μη επεμβατική μέθοδο, Non-invasive prenatal diagnosis- NIPD, όταν ανακαλύφθηκε το ελεύθερο εμβρυικό DNA στο πλάσμα της μήτρας (cell-free fetal DNA- cff DNA). Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η γενετική σύνθεση του αναπτυσσόμενου εμβρύου αντικατοπτρίζεται συνήθως από το cff DNA που απελευθερώνεται

από τον πλακούντα και κυκλοφορεί στο μητρικό αίμα. Από το πρώτο τρίμηνο, το cff DNA υπάρχει στο αίμα της εγκύου σε μικρές ποσότητες και αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Έτσι, η ανάλυση του cff DNA στο μητρικό πλάσμα είναι μια πολλά υποσχόμενη τεχνική για την έγκαιρη διάγνωση μονογονιδιακών ασθενειών με χαρακτηριστικό παράδειγμα την κυστική ίωση. Ωστόσο, το γεγονός ότι πρέπει να δημιουργηθούν προσαρμοσμένες προσεγγίσεις ειδικές για τον κάθε ασθενή ή την κάθε ασθένεια και η διαθεσιμότητα κατάλληλων τεχνικών περιορίζει την μη επεμβατική προγεννητική διάγνωση των διαταραχών ενός γονιδίου. Επιπρόσθετα, η μη επεμβατική προγεννητική διάγνωση απαιτεί τεχνολογία υψηλής ευαισθησίας για την ακριβή ανίχνευση του cff DNA, αφού αποτελεί ένα μικρό μόνο ποσοστό του συνολικού ελεύθερου κυκλοφορούντος DNA (Rafi et al., 2017).

Επίσης, ο προγεννητικός έλεγχος γίνεται σε περιπτώσεις που οικογένειες επιθυμούν δεύτερο παιδί ενώ έχουν ένα με κυστική ίωση και ο γιατρός είναι αναγκαίο να γνωρίζει τους τύπους των μεταλλάξεων του CFTR, στα άτομα της οικογένειας (Furgeri et al., 2018).

Για τους γονείς η εξέταση πραγματοποιείται από δείγμα αίματος, είτε από λήψη υλικού από το εσωτερικό της παρειάς. Έπειτα πραγματοποιείται ο μοριακός έλεγχος για την ύπαρξη ή μη μεταλλάξεων στο γονίδιο της κυστικής ίωσης. Μπαίνουν στη διαδικασία να αποφασίσουν για την εξέλιξη της κύησης, τα άτομα που τακτοποιούνται ως φορείς μεταλλαγμένων γονιδίων και υπάρχει πιθανότητα 25% να έχουν παιδί που νοσεί με κυστική ίωση. Έτσι, οι φορείς του γονιδίου, για να μπορούν να επιλέξουν έμβρυα τα οποία δεν έχουν μεταλλάξεις, προτιμούν την εγκυμοσύνη μέσω εξωσωματικής γονιμοποίησης. Η επιλογή αυτή επιτυγχάνεται μέσω λήψης βιοψίας από τα γονιμοποιημένα έμβρυα έτσι ώστε να πραγματοποιηθεί μοριακός έλεγχος για την ταυτοποίηση ή μη μεταλλάξεων και μετέπειτα με την πραγματοποίηση διαφόρων τύπων PCR.

Έλεγχος νεογνών (screening)

Σε κάθε νεογνό όταν γεννιέται πραγματοποιείται μοριακός γενετικός και ανοσοχημικός για την ύπαρξη κυστικής ίωσης ή άλλης γενετικής ανωμαλίας (new born screening). Λαμβάνεται δείγμα αίματος από την πτέρνα του νεογνού μετά την έκτη μέρα της γέννησης του και πραγματοποιείται μέτρηση του ανοσοαντιδραστικού θρυψινογόνου (ενός δείκτη της παγκρεατικής βλάβης), μέσω μιας ανοσοχημικής αντίδρασης σε ξηρή κηλίδα αίματος. Ο δείκτης αυτός σε νεογνά που νοσούν από κυστική ίωση, βρίσκεται σε υψηλά επίπεδα (Therrell et al., 2012). Χρειάζεται δοκιμασία ιδρώτα προκειμένου να επιβεβαιωθεί ή όχι η ύπαρξη της νόσου, στα νεογνά που παρουσιάζουν μη φυσιολογικές ενδείξεις στην εξέταση ανοσοαντιδραστικού θρυψινογόνου.

Ως μέρος της εκτίμησης των συμπτωμάτων από το γιατρό, μπορεί επίσης να παρέχονται οι εξής διαγνωστικές διαδικασίες : ακτινογραφίες θώρακα, εξετάσεις αίματος (συμπεριλαμβανομένων των εξετάσεων παγκρεατικής λειτουργίας), δοκιμές πνευμονικής λειτουργίας, καλλιέργειες πτυέλων, αξιολογήσεις κοπράνων (Thomas et al., 2011).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3^ο

ΘΕΡΑΠΕΙΑ

Η προβλεπόμενη ηλικία επιβίωσης των ασθενών σήμερα είναι κοντά στα 40 έτη και αυτό οφείλεται στις θεαματικές θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν προσθέσει χρόνια στη ζωή των ατόμων με κυστική ίνωση. Στη δεκαετία του 1950, ένα παιδί με κυστική ίνωση σπάνια έφτανε σε ηλικία για να παρακολουθήσει το δημοτικό σχολείο (CFF, 2021).

Η καλύτερη κατανόηση της φυσικής εξέλιξης της νόσου, η οποία οδηγεί σε θεραπείες που στοχεύουν στις λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος, στη μείωση των επιπτώσεων από την φλεγμονή, στην πιο αποτελεσματική κάθαρση των βλεννογόνων και στη βελτίωση της διατροφικής κατάστασης επιφέρει την παρατηρούμενη αύξηση στο προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με κυστική ίνωση (Cohen-Cymbberknoh et al., 2011).

Η έγκυρη διάγνωση και η έναρξη της θεραπείας πριν ακόμα αρχίσουν τα συμπτώματα οφείλεται στην εφαρμογή σε πολλές χώρες του προγράμματος ανίχνευσης νεογνών για την κυστική ίνωση και στη βελτιστοποίηση των δοκιμών διάγνωσης. Επιπλέον, τα κλινικά συμπτώματα της ασθένειας μειώθηκαν σε μεγάλο βαθμό λόγω θεραπευτικών προσεγγίσεων που εμφανίστηκαν οι οποίες στοχεύουν το βασικό ελάττωμα της πρωτεΐνης CFTR (Rowland et al., 2015).

Για την αντιμετώπιση της κυστικής ίνωσης δεν υπάρχει κάποια θεραπεία μέχρι σήμερα (Elborn, 2016). Παρόλα αυτά, χρησιμοποιούνται θεραπευτικές προσεγγίσεις που έχουν ως στόχο την πρόληψη ή ελάττωση των επιπλοκών και την εξασφάλιση ικανοποιητικής ποιότητας ζωής για τον ασθενή και την οικογένειά του. Για την επίτευξη αυτών των στόχων οι θεραπείες που εφαρμόζονται αποσκοπούν στη βελτιστοποίηση της πνευμονικής λειτουργίας, της διατροφικής πρόσληψης και την προώθηση κατάλληλης φυσικής δραστηριότητας. Η θεραπεία της νόσου αρχίζει με τη διάγνωση της πάθησης και πραγματοποιείται καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής του πάσχοντος (Elborn, 2016; Hockenberry & Wilson, 2011). Εφαρμόζεται η <<εξατομικευμένη ιατρική>>, δηλαδή θεραπεία η οποία βασίζεται στον ιδιαίτερο κλινικό χαρακτηρισμό κάθε ασθενή λαμβάνοντας υπόψη την ποικιλία των συμπτωμάτων, τη σοβαρότητα και τα γενετικά του χαρακτηριστικά (Marson et al., 2017).

Η προσοχή εστιάζεται, τα τελευταία χρόνια, στη προσπάθεια διόρθωσης του μοριακού ελαττώματος της CFTR με την χρήση μορίων διαμορφωτών. Ωστόσο, δεν μπορεί καμία από τις νέες θεραπείες να χρησιμοποιηθεί ως αυτόνομη θεραπεία, γιατί καμία δεν είναι επαρκώς αποτελεσματική. Δεν σταματά η εξέλιξη της ασθένειας, ακόμα κι αν επιτυγχάνεται εντυπωσιακό όφελος ούτε με την πιο επιτυχημένη από αυτές τις θεραπείες (δηλαδή, το

ivacaftor σε ασθενείς με μετάλλαξη III). Έτσι, καθίσταται δυνατή η επιβίωση στους περισσότερους ασθενείς μέχρι την ενηλικίωση μέσω των συμβατικών συμπτωματικών θεραπειών, οι οποίες παραμένουν σημαντικές (Naehrig, et al, 2017).

Η κυστική ίνωση προσβάλλει πολλά συστήματα. Τόσο οι ενήλικες όσο και τα παιδιά εμφανίζουν πολλά από τα προβλήματα των επιμέρους συστημάτων. Ομοίως, μπορεί να εφαρμοστεί και στις δυο ομάδες ασθενών η οργάνωση της φροντίδας, αν και τα παιδιατρικά κέντρα θα πρέπει να είναι περισσότερο εξειδικευμένα λόγω της φύσης της νόσου. Τα στοιχεία δείχνουν ότι όταν η φροντίδα των παιδιών γίνεται οργανωμένα σε ένα εξειδικευμένο κέντρο τότε αυτά έχουν καλύτερη πορεία. Για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου είναι καθοριστικής σημασίας η παροχή υπηρεσιών με οργανωμένη ομάδα. Ιατροί, νοσηλευτές, διαιτολόγοι, φυσιοθεραπευτές, κοινωνικοί λειτουργοί και ψυχολόγοι είναι μερικές από τις ειδικότητες ιατρών που θα πρέπει να περιλαμβάνονται στην ομάδα (Albert, 2004).

Οι πάσχοντες θα πρέπει να απευθύνονται σε ειδικά κέντρα για την καλύτερη χρήση της σύγχρονης διαθέσιμης θεραπευτικής αγωγής και την εφαρμογή νέων θεραπειών (Brevis, 2002).

3.1 Αντιμετώπιση πνευμονικών προβλημάτων

Σημαντική ετερογένεια στη βαρύτητα και στην εξέλιξη τους, εμφανίζουν τα προβλήματα στην λειτουργία των πνευμόνων ακόμη και μεταξύ ασθενών με την ίδια μετάλλαξη του γονιδίου CFTR. Στην κλινική αξιολόγηση τους ασθενούς με κυστική ίνωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας είναι ένα σημαντικό εργαλείο μια δοκιμή της πνευμονικής λειτουργίας. Η δοκιμή πνευμονικής λειτουργίας συνδέεται άμεσα με τη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα και ονομάζεται ο αναγκαστικά εκπνεόμενος όγκος σε 1 sec (Pittman et al., 2015). Η αντιμετώπιση των πνευμονικών προβλημάτων αποβλέπει στην πρόληψη και θεραπεία των πνευμονικών λοιμώξεων με την βελτίωση του αερισμού, την απομάκρυνση των βλεννοδών εκκρίσεων και τη χορήγηση αντιμικροβιακών παραγόντων. Η πρόληψη των λοιμώξεων επιτυγχάνεται με τον συνδυασμό διαφόρων ενεργειών όπως:

- η καθημερινή αναπνευστική φυσικοθεραπεία ,
- η χορήγηση βρογχοδιασταλτικών ή βλεννολυτικών φαρμάκων και
- η καθημερινή άσκηση (Hockenberry & Wilson, 2011).

Σημαντική επίσης είναι η αντιμετώπιση των λοιμώξεων η οποία γίνεται με επιθετική αντιβιοτική θεραπεία και η κατάλληλη διατροφή (Cohen-Cymerknoh et al., 2011).

3.1.1. Φαρμακευτική αγωγή

Η φαρμακευτική αγωγή έχει ως στόχο την διατήρηση καθαρών των πνευμόνων, την αποτροπή ή καταπολέμηση λοιμώξεων και την υποκείμενη νόσο. Φάρμακα τα οποία πρέπει να χρησιμοποιηθούν για πολύ καιρό ενδέχεται να απαιτούν πρόσθετες συσκευές όπως PICC (CFF, 2021).

Τα βρογχοδιασταλτικά είναι ένας από τους τύπους φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στη θεραπεία της κυστικής ίνωσης. Πρόκειται για φάρμακα σε μορφή αερολύματος τα οποία ανοίγουν τους βρόγχους για καλύτερη απόχρεμψη. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα ο αέρας να περνάει ευκολότερα στους αεραγωγούς, κάτι που μπορεί να βοηθήσει άλλα φάρμακα να λειτουργήσουν πιο αποτελεσματικά (CFF, 2021). Χορηγούνται όταν ο ασθενής παρουσιάζει ενδείξεις νόσου αντιδραστικών αεραγωγών ή συριγμό και πριν τη φυσικοθεραπεία (Hockenberry & Wilson, 2011).

Τα βλεννολυτικά είναι ένας ακόμα τύπος φαρμάκου που χρησιμοποιείται στην θεραπεία της κυστικής ίνωσης, τα οποία βοηθούν στην αραίωση της βλέννας στους αεραγωγούς. Είναι εισπνεόμενα φάρμακα και βοηθούν στο να αποβληθεί πιο εύκολα η βλέννα από τους πνεύμονες. Οι δύο κύριοι τύποι βλεννολυτικών είναι ο υπερτονικός ορός και η ανθρώπινη ανασυνδυασμένη δεσοξυριβονουκλεάση (DNase, γνωστή ως ντορνάση άλφα, Pulmozime). Η ανθρώπινη ανασυνδυασμένη δεσοξυριβονουκλεάση εκτός από ελάχιστες διαταραχές στη φωνή και πιθανή λαρυγγίτιδα δεν έχει σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και γίνεται καλά ανεκτό. Έχει βελτιώσει τα αποτελέσματα στη σπιρομετρία, τα PFT's, το βαθμό δύσπνοιας και την αντίληψη της ευεξίας ενώ φαίνεται να ελαττώνει το ιξώδες των πτυέλων. Η ελάττωση του ιξώδους των πτυέλων οδηγεί σε επιβράδυνση της μείωσης της πνευμονικής λειτουργίας και σε λιγότερες παροξύνσεις (Cohen-Cymbarknoh M., et al., 2011). Χορηγείται μέσω νεφελεποιητή (CFF, 2021; Hockenberry & Wilson, 2011).

Σύμφωνα με πολλές μελέτες σε ασθενείς με σχεδόν φυσιολογική πνευμονική λειτουργία η rDNase άλφα αποτρέπει την πρόοδο της φλεγμονής των αεραγωγών. Αυτό έχει οδηγήσει σε πρόσφατα δημοσιευμένες κατευθυντήριες γραμμές για τις χρόνιες θεραπείες της κυστικής ίνωσης, οι οποίες υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπάρξει ρόλος για την dornase άλφα ακόμα και σε νεαρούς ασθενείς στους οποίους η πνευμονική νόσος να μην είναι εμφανείς (Cohen-Cymbarknoh et al., 2011). Ωστόσο, μπορεί περίπου το 30% των ασθενών να μην ανταποκρίνονται στην rDNase άλφα. Αυτό συμβαίνει πιθανώς λόγω της υπερβολικής περιεκτικότητας ακτίνης στα πτύελα, η οποία είναι ένας φυσικός αναστολέας της rDNase άλφα, ή λόγω της ανεπαρκούς συγκεντρώσεως μαγνησίου που απαιτείται για τη δραστηριότητά της.

Εναλλακτικά γίνεται χρήση της Alidornase alfa. Πρόκειται για μια ανασυνδυασμένη μορφή ανθρώπινης dornase alfa η οποία εκφράζεται σε φυτικά κύτταρα. Η Alidornase alfa είναι πιο ανθεκτική στην ανασταλτική δράση της ακτίνης. Η χρήση παραγόντων από-πολυμερισμού της ακτίνης όπως η γελσολίνη και πολυανιόντα είναι μια άλλη στρατηγική. Αναμένονται οι δοκιμές που θα αποδείξουν την αποτελεσματικότητα της χρήσης τους (De Boeck Kris et al, 2016).

Όσον αφορά την φαρμακευτική αντιμετώπιση πνευμονικών λοιμώξεων, αντί για συνεχιζόμενη νοσηλεία μπορεί να χορηγηθούν ενδοφλέβια αντιβιοτικά στο σπίτι. Η χρήση κεντρικών καθετήρων τοποθετημένων περιφερικά για τη χορήγηση αντιβιοτικών σε παιδιά με κυστική ίνωση αποτελεί εφαρμόσιμη επιλογή με περιορισμένες επιπλοκές και λιγότερους νυγμούς με βελόνες για τη λήψη δειγμάτων και τη διατήρηση συχνά μακροχρόνιας θεραπείας με παρεντερικά αντιβιοτικά (Tolomeo & Mackey, 2003). Το πλεονέκτημα της πρόσβασης για λήψη αίματος και χορήγηση αντιβιοτικών προσφέρεται εναλλακτικά από μία εσωτερικά τοποθετημένη συσκευή (Port). Οι ασθενείς μπορούν να συνεχίζουν τις καθημερινές τους δραστηριότητες, με ελάχιστες αποσπάσεις και να λαμβάνουν τη θεραπεία με αντιβιοτικά στο σπίτι. Στην περίπτωση όμως που με την εξωνοσοκομειακή φροντίδα η πνευμονική λειτουργία δεν βελτιώνεται ίσως πρέπει να συσταθεί νοσηλεία για συνεχή αντιβιοτική θεραπεία με ορθοστατική έκκριση και δυναμική φυσικοθεραπεία θώρακος. Σε παιδιά με οξεία επεισόδια εφαρμόζεται χορήγηση οξυγόνου, αλλά πρέπει να γίνεται με προσοχή γιατί παρουσιάζεται χρόνια κατακράτηση διοξειδίου του άνθρακα σε πολλά παιδιά με κυστική ίνωση και η χρήση οξυγόνου χωρίς επίβλεψη μπορεί να είναι επικίνδυνη. Βρογχικές κύστες και εμφύσημα μπορεί να αναπτυχθούν με επαναλαμβανόμενες λοιμώξεις και φλεγμονές. Οι κύστες αυτές μπορεί να προκαλέσουν την εμφάνιση πνευμοθώρακα με τη ρήξη τους (Hockenberry & Wilson, 2011).

Με πνευμονική λοίμωξη σχετίζεται η παραγωγή ελαφρά αιματηρών πτυέλων και συχνά δεν απαιτείται ειδική θεραπευτική αγωγή. Ένδειξη ενός επικίνδυνου για τη ζωή γεγονότος είναι η αιμόπτυση μεγαλύτερη από 250 mL/24h και απαιτεί άμεση αντιμετώπιση. Η αιμορραγία μπορεί να ελεγχθεί με κλινήρη ανάπαυση, ενδοφλέβια αντιβιοτικά και διόρθωση των διαταραχών πήκτικότητας με βιταμίνη Κ ή φρέσκο κατεψυγμένο πλάσμα, μερικές φορές. Θα πρέπει να εμβολιστεί ή καυτηριαστεί το σημείο αιμορραγίας, αφού πρώτα εντοπισθεί με βρογχοσκόπηση (Hockenberry & Wilson, 2011).

Στην κυστική ίνωση, για την απομάκρυνση των μικροοργανισμών από τους πνεύμονες υπάρχει αυξημένη φλεγμονώδης αντίδραση η οποία όμως δεν είναι αποτελεσματική. Η διατήρηση λοιπόν της ισορροπίας μεταξύ της ανεπαρκούς φλεγμονώδους αντίδρασης και της υπερβολικής φλεγμονώδους αντίδρασης είναι πολύ σημαντική. Οι ισχυρές αντιφλεγμονώδεις θεραπείες, έχει αποδειχθεί ότι επιδεινώνουν τη λειτουργία των πνευμόνων. Έτσι, γίνεται

έρευνα για ασφαλέστερες θεραπευτικές στρατηγικές οι οποίες μειώνουν ελαφρώς την φλεγμονώδη αντίδραση, προάγουν την επιτυχία της φλεγμονής και αυξάνουν την τοπική αντιπρωτεάση (De Boeck Kris et al., 2016).

Ενδορινική χορήγηση κορτικοστεροειδών, αντιισταμινικών από το στόμα και αποσυμφορητικών περιλαμβάνει η αντιμετώπιση των ρινικών πολυπόδων. Μπορεί να χρειαστεί χειρουργική επέμβαση, εάν τα μέτρα αυτά δεν είναι αποτελεσματικά. Η χρήση κορτικοστεροειδών έχει μελετηθεί προσεκτικά, λόγω του ότι οι πνευμονικές βλάβες των ασθενών με κυστική ίνωση πιστεύεται ότι προκαλούνται από τη φλεγμονώδη διεργασία που οφείλεται στις συχνές λοιμώξεις. Όμως, η παρατεταμένη χορήγηση κορτικοστεροειδών έχει συσχετιστεί γραμμικά με ανωμαλίες τύπου δυσανεξίας στη γλυκόζη, περιορισμό της ανάπτυξης και εμφάνιση καταρράκτη. Σημαντικά στη θεραπεία της κυστικής ίνωσης γίνονται τα αντιφλεγμονώδη φάρμακα όπως η ιβουπροφαίνη, αλλά χρειάζεται απαραίτητως προσεκτική παρακολούθηση για ανεπιθύμητες ενέργειες όπως γαστρορραγίες (Hockenberry & Wilson, 2011). Επίσης, εκτός από την ιβουπροφαίνη μπορεί να χρησιμοποιηθούν και άλλα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, μερικοί αντιμικροβιακοί παράγοντες που εμφανίζουν αντιφλεγμονώδη δράση και μερικές αντί-πρωτεάσες και αντιοξειδωτικά (Sheikh et al., 2017).

3.1.2 Λοιμώξεις

Στην κυστική ίνωση η μόλυνση από παθογόνους παράγοντες (κυρίως από *staphylococcus aureus* και *pseudomonas aeruginosa*) οφείλεται στην αποτυχία κάθαρσης του βλεννογόνου. Οι οξείες παροξύνσεις μετά από τις οποίες η πνευμονική λειτουργία δεν μπορεί να επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα υποδηλώνουν χρόνια λοίμωξη. Επομένως, για την διατήρηση της πνευμονικής λειτουργίας απαιτείται η σχολαστική καθημερινή αντιμετώπιση της πνευμονικής νόσου, μαζί με την άμεση, επιθετική θεραπεία των παροξύνσεων (Smyth et al., 2014).

Οι πνευμονικές λοιμώξεις αντιμετωπίζονται αμέσως μόλις αναγνωριστούν. Είναι πολύ σημαντικό να ληφθεί προσεκτικά καλό ιστορικό και να γίνει φυσική εξέταση γιατί στους ασθενείς με κυστική ίνωση μπορεί να απουσιάζουν τα χαρακτηριστικά σημεία μιας πνευμονικής λοίμωξης -πυρετός, ταχύπνοια, και πόνος στο στήθος. Οι ενδείξεις οι οποίες προειδοποιούν τον ιατρό για πνευμονική λοίμωξη και ανάγκη χορήγησης αντιβιοτικών είναι η απώλεια βάρους, η παρουσία ανορεξίας και η ελάττωση της ενεργητικότητας (Hockenberry & Wilson, 2011).

Ο *Staphylococcus aureus* (70% στην παιδική ηλικία), ο *Hemophilus influenzae* (50% στην παιδική ηλικία) και η *Pseudomonas aeruginosa* (63% στην ενηλικίωση) είναι τα πιο συνηθισμένα βακτήρια που προκαλούν μόλυνση (Cutting, 2017). Η τομπραμυκίνη, η τικαρκιλίνη και η γενταμυκίνη είναι κάποια από τα αντιβιοτικά υπό μορφή αερολύματος τα οποία είναι ωφέλιμα για ασθενείς με συχνές πνευμονικές εξάρσεις (βιβλίο). Προφυλακτική αντιβιοτική θεραπεία κατά του *Staphylococcus aureus* συνιστούν κάποια θεραπευτικά κέντρα, ενώ άλλα προτιμούν να δίνουν αντιβιοτικά με προσοχή. Ωστόσο συμφωνούν στην αντιμετώπιση των παροξύνσεων οι οποίες χαρακτηρίζονται από αύξηση βήχα και από έκπτυξη, επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας και μερικές φορές αλλαγές που είναι εμφανείς στις μικροβιολογικές δοκιμές ή σε ακτινογραφίες. Για την έγκυρη αναγνώριση μολύνσεων και την αξιολόγηση των βακτηριακών αποικιών θα πρέπει να διεξάγονται τακτικές μικροβιολογικές δοκιμές (καλλιέργεια πτυέλων, τουλάχιστον μία φορά κάθε 3 μήνες). Αυτό κάνει δυνατή τη θεραπεία εξάλειψη, η οποία συμβάλλει στην σημαντική καθυστέρηση και μείωση της χρόνιας λοίμωξης από *Pseudomonas aeruginosa*. Η λήψη αντιβιοτικών δια στόματος και εισπνεόμενα, αποκλειστικά εισπνεόμενα και ενδοφλέβια είναι κάποιες από τις διάφορες διαθέσιμες στρατηγικές για την εξάλειψη του (Cutting, 2017). Δεν είναι σπάνιο, για την αντιμετώπιση συνυπαρχόντων πνευμονικών λοιμώξεων να τεθούν δύο ή τρία αντιβιοτικά και ένα αντιμυκητιασικό φάρμακο σε παιδιά με κυστική ίνωση που νοσηλεύονται (Hockenberry & Wilson, 2011).

3.1.3 Σωματική άσκηση

Για τα άτομα με κυστική ίνωση η άσκηση θεωρείτο πως θα αύξανε τα προβλήματα τα προβλήματα στην αναπνοή λόγω της υπερβολικής εκτεταμένης προσπάθειας και συνηθιζόταν να γίνεται αποθαρρυντική. Όμως, η τακτική σωματική δραστηριότητα παρέχει πολλά οφέλη στα άτομα με κυστική ίνωση και αυτό αποδείχτηκε από μελέτες (Orenstein & Higgins, 2005).

Το σημαντικότερο βοήθημα της καθημερινής φυσικοθεραπείας θώρακα είναι η σωματική άσκηση. Βοηθά στην βελτίωση της αυτοπεποίθησης, παρέχει αίσθηση ευεξίας και ενεργοποιεί την αποβολή της βλέννας. Θα πρέπει να ενθαρρύνεται οποιαδήποτε αεροβική άσκηση αρέσει στον ασθενή. Αυξάνει την δύναμη και την αντοχή του ασθενή και την ικανότητα των πνευμόνων (Orenstein & Higgins, 2005). Η διατήρηση των ιστών σε καλή κατάσταση για αποτελεσματικό αερισμό, η απομάκρυνση των εκκρίσεων, η αύξηση της αιμάτωσης των πνευμόνων η αύξηση της ζωτικής χωρητικότητας των πνευμόνων είναι μερικοί από τους τελικούς στόχους της σωματικής άσκησης.

Παρόλο που οι περισσότεροι ασθενείς με κυστική ίνωση μπορούν να ανεχτούν κάποια μορφή δραστηριότητας, ανάλογα με την σοβαρότητα της ασθένειας μπορεί να ποικίλλει το ποσό και ο τύπος της άσκησης που μπορεί να ανεχτεί το κάθε άτομο. Οι ασθενείς θα πρέπει να αναπτύξουν μια σωστή ρουτίνα άσκησης γι' αυτούς σε συνεργασία με την ομάδα φροντίδας τους. Η αερόβια άσκηση είναι αυτή που παρέχει τα περισσότερα οφέλη γι' αυτούς που μπορούν να την ανεχτούν. Το τρέξιμο, η κολύμβηση, η ποδηλασία ή οποιαδήποτε έντονη δραστηριότητα που αυξάνει την καρδιακή συχνότητα και κάνει πιο γρήγορη την αναπνοή περιλαμβάνεται στην αερόβια άσκηση. Οι ασκήσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν 20-30 λεπτά αερόβια δραστηριότητα 3 φορές την εβδομάδα. Τέλος, τα διάφορα προγράμματα άσκησης θα πρέπει να ρυθμιστούν σύμφωνα με το επίπεδο του καθενός (Orenstein & Higgins, 2005).

Ο κοινός στόχος όλων αυτών των ενεργειών είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ατόμων με κυστική ίνωση. Ο συνδυασμός αυτών των ενεργειών βελτιώνει την λειτουργία των πνευμόνων με την απομάκρυνση των βρογχικών εκκρίσεων και κατ' επέκταση την μείωση του κινδύνου ανάπτυξης λοιμώξεων του αναπνευστικού (Mogayzel & Paranjape, 2014).

3.1.4 Μεταμόσχευση πνεύμονα

Την πιθανότητα μεταμόσχευσης πνευμόνων αντιμετωπίζουν πολλά άτομα με κυστική ίνωση. Η μεταμόσχευση πνευμόνων είναι μια επέμβαση κατά την οποία υγιείς πνεύμονες από έναν δότη αντικαθιστούν τους κατεστραμμένους πνεύμονες του ατόμου με κυστική ίνωση (CFF, 2021).

Οι προοδευτικές επιπτώσεις της φλεγμονής και της λοίμωξης των αεραγωγών οδηγούν σε εκτεταμένες βρογχεκτασίες και αποφρακτική βρογχίτιδα. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα την αναπνευστική ανεπάρκεια. Η μεταμόσχευση πνευμόνων σε προχωρημένη αναπνευστική ανεπάρκεια αποτελεί μονόδρομο για την θεραπεία των ασθενών. Συγκεκριμένα, θα πρέπει ο πάσχων να πληροί κάποια κριτήρια που θα υποδείξουν την αναγκαία μεταμόσχευση πνευμόνων. Η παρόξυνση πνευμονικής νόσου που απαιτεί παραμονή σε μονάδα εντατικής θεραπείας, FEV₁ (Forced Expiratory Volume in the first second) μικρότερο από 30%, η αυξημένη συχνότητα παροξύνσεων με αντιβιοτική αγωγή, ο κλειστός ή επαναλαμβανόμενος πνευμοθώρακας και τα επαναλαμβανόμενα επεισόδια αιμόπτυσης περιλαμβάνονται στα κριτήρια για τη μεταμόσχευση πνευμόνων (Corris, 2013).

3.2 Αντιμετώπιση γαστρεντερικών προβλημάτων

Ο κύριος τρόπος αντιμετώπισης της παγκρεατικής ανεπάρκειας είναι η χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων με τα γεύματα και τα snacks ώστε να εξασφαλίζεται ότι αυτά αναμιγνύονται με τις τροφές στο δωδεκαδάκτυλο. Την απενεργοποίηση των ενζύμων από τα γαστρικά οξέα αποτρέπουν ειδικά εντερικά σκευάσματα, επιτρέποντας έτσι στο αλκαλικό περιβάλλον του λεπτού εντέρου την ενεργοποίησή τους. Ο βαθμός της ανεπάρκειας, η αντίδραση του παιδιού στην υποκατάσταση και η φιλοσοφία του ιατρού καθορίζουν τις ποσότητες των ενζύμων. Συνήθως, μία έως πέντε κάψουλες χορηγούνται με το γεύμα ενώ με τα snacks χορηγείται μικρότερη ποσότητα. Οι κάψουλες μπορούν να καταποθούν ολόκληρες και να ληφθούν στην αρχή του γεύματος ή το περιεχόμενό τους να προστεθεί στο φαγητό. Η φυσιολογική ανάπτυξη και η ελάττωση της αφόδευσης σε μία έως 2 φορές την ημέρα επιτυγχάνεται από τη ρύθμιση των ποσοτήτων των ενζύμων. Τα παγκρεατικά ένζυμα πρέπει να λαμβάνονται εντός 30 λ από το γεύμα. Η καταστροφή του περιβλήματος των εντερικών σκευασμάτων μπορεί να προκαλέσει απενεργοποίηση των ενζύμων και βλάβες του στοματικού βλεννογόνου, οπότε είναι σημαντικό να λαμβάνονται ως είναι. Προσοχή χρειάζεται η λήψη των ενζύμων σε μορφή σκόνης, γιατί η εισπνοή της μπορεί να προκαλέσει οξύ βρογχόσπασμο (Hockenberry & Wilson, 2011).

Μια καλά ισορροπημένη πλούσια σε πρωτεΐνη και θερμίδες διατροφή (λόγω διαταραχής της εντερικής απορρόφησης) χρειάζονται τα παιδιά με κυστική ίνωση. Μάλιστα, τα παιδιά με κυστική ίνωση για να καλύπτονται οι ανάγκες για ανάπτυξη, χρειάζονται μέχρι και 150% της προτεινόμενης καθημερινής πρόσληψης. Ο θηλασμός πρέπει να συνεχίζεται με συμπληρωματική χορήγηση ενζύμων όταν είναι δυνατόν για γονείς που προτιμούν τη μέθοδο αυτή. Όπου χρειάζεται αν συμπληρώνεται συνθετικό γάλα πλούσιο σε θερμίδες. Για τα νεογνήτα που σιτίζονται με μπουκάλι συχνά μπορεί να συσταθεί γάλα με μερικώς υδρολυμένη πρωτεΐνη με τριγλυκερίδια μέσου μήκους αλύσου, αν και τα συνθετικά γάλατα συνήθως είναι επαρκή. Μέσα στα δημητριακά ή στα φρούτα χορηγούνται τα ένζυμα όπως σε σάλτσα μήλου. Η πρόσληψη λιποδιαλυτών είναι περιορισμένη, έτσι χορηγούνται τεχνητές βιταμίνες (A, D, E και K) μαζί με πολυβιταμινούχα σκευάσματα και ένζυμα. Θα πρέπει το παιδί να λαμβάνει επιπλέον ένζυμα όταν καταναλώνονται τροφές πλούσιες σε λιπαρά. Επιδείνωση της πνευμονικής λειτουργίας μπορεί να σημαίνει η ανεπαρκής ανάπτυξη παρά την επαρκή διατροφική υποστήριξη. Λόγω της σημαντικής ποσότητας βλέννας που παράγεται, τους συνεχούς βήχα και της δράσης κάποιων φαρμάκων, λόγω εξάντλησης και διαταραγμένου ύπνου, οι ασθενείς με κυστική ίνωση μπορεί να νοιώθουν συχνά ανορεξία. Όταν υπάρχει

ιστορικό απώλειας βάρους μπορεί να χρειαστεί συμπληρωματική σίτιση κατά τη νύχτα μέσω γαστροστομίας ή παρεντερική σίτιση ή παρεντερική σίτιση ώστε να επιτευχθεί η συγκέντρωση αποθεμάτων (Hockenberry & Wilson, 2011).

Σε οποιαδήποτε ηλικία ενός ατόμου με κυστική ίνωση μπορεί να συμβεί ειλεός από μηκόνιο, μερική ή ολική απόφραξη εντέρου. Συχνά, ο συνδυασμός ελάττωσης κινητικότητας του εντέρου, δυσαπορρόφησης (είτε από ανεπαρκή δόση παγκρεατικών ενζύμων είτε από μη λήψη αυτών) και παθολογικά παχύρευστων εντερικών εκκρίσεων οδηγεί σε δυσκοιλιότητα. Τα προβλήματα αυτά μπορούν να αντιμετωπιστούν με GoLYTELY ή Colyte (ωσμωτικά διαλύματα από το στόμα ή μέσω ρινογαστρικού καθετήρα), με άλλα υπατικά, μαλακτικά κοπράνων ή πρωκτική χορήγηση meglumine diatrizoate (γαστρογραφίνη), ενώ συνήθως δεν απαιτούν χειρουργικές παρεμβάσεις (Hockenberry & Wilson, 2011).

Περίπου στο 20-25% των παιδιών με κυστική ίνωση συμβαίνει πρόπτωση του ορθού. Για το παιδί και για τους γονείς του το πρώτο επεισόδιο πρόπτωσης του ορθού είναι τρομακτικό. Συνήθως απαιτεί άμεση καθοδήγηση και παρέμβαση η αποκατάστασή του. Η παρέμβαση αυτή γίνεται απλά, με ένα γάντι και με λίπανση στα δάκτυλα τοποθετείται το ορθό μέσα στη θέση του. Η προσπάθεια ελάττωσης του όγκου των κοπράνων μέσω ενζυμικής υποκατάστασης περιλαμβάνεται στην περεταίρω φροντίδα (Hockenberry & Wilson, 2011).

Τα παιδιά με κυστική ίνωση παρουσιάζουν παροδική ή χρόνια γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση. Η γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με όρθια στάση αμέσως μετά τη λήψη της τροφής και με τους κατάλληλους ανταγωνιστές του υποδοχέα της ισταμίνης (Hockenberry & Wilson, 2011; McMullen & Bryson, 2004).

3.3 Αντιμετώπιση ενδοκρινικών προβλημάτων

Στη γενικότερη φροντίδα της υγείας του παιδιού με τη νόσο είναι πολύ κρίσιμη η αντιμετώπιση του διαβήτη που σχετίζεται με την κυστική ίνωση. Ο διαβήτης αυτός αποτελείται από συνδυασμό αντίστασης στην ινσουλίνη και έλλειψης αυτής, με ασταθή ομοιόσταση της γλυκόζης λόγω της θεραπείας και λόγω της παρουσίας οξείας λοίμωξης των πνευμόνων. Τα παιδιά αυτά χρειάζονται πρόγραμμα διατροφής και γυμναστικής, χορήγηση αντιγλυκαιμικών από το στόμα ή ενέσεων ινσουλίνης και κυρίως πολύ προσεκτική παρακολούθηση των επιπέδων της γλυκόζης. Λόγω ελάττωσης της ικανότητας της απορρόφησης των θρεπτικών ουσιών, λόγω ανορεξίας και λόγω σοβαρής πνευμονικής δυσλειτουργίας, τα παιδιά με κυστική ίνωση έχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης προβλημάτων με τη γλυκόζη τους. Μεταξύ των παιδιών αυτών η επίπτωση του διαβήτη αυξάνεται με την ηλικία και υπάρχει αυξημένη

νοσηρότητα και θνησιμότητα (Straughnsbaugh & Davis, 2007). Σε παιδιά και εφήβους με διαβήτη που οφείλεται σε κυστική ίνωση μπορεί να συμβούν μικροαγγειακές επιπλοκές όπως αμφιβληστροειδοπάθεια και νεφροπάθεια (Hockenberry & Wilson, 2011 ; Schwarzenberg et al, 2007).

Επίσης, πολύ σημαντική είναι η υγεία των οστών σε παιδιά και ενήλικες με κυστική ίνωση. Στα παιδιά αυτά παρουσιάζεται δυνητικά κίνδυνος για λιγότερο από ιδανική οστική ανάπτυξη λόγω παγκρεατικής ανεπάρκειας και χρόνιας χρήσης στεροειδών. Κατά τη γενική επισκόπηση της υγείας του παιδιού (8 ετών ή μεγαλύτερο) πρέπει να γίνεται η αξιολόγηση της κατάστασης των οστών με ιστορικό και μετρήσεις της οστικής πυκνότητας, ώστε να αναγνωριστεί έγκαιρα πιθανή οστεοπόρωση ή οστεοπενία (Hockenberry & Wilson, 2011; Borowitz et al., 2002).

Υπό μελέτη βρίσκεται η χορήγηση αυξητικής ορμόνης (σωματοτροπίνης) ως διατροφικό συμπλήρωμα σε παιδιά με κυστική ίνωση, ώστε να επιτυγχάνεται η βέλτιστη ανάπτυξη. Μια μελέτη μικρού κλινικού δείγματος προτείνει ότι υπάρχει βελτίωση της κλινικής κατάστασης των ασθενών με κυστική ίνωση (Hockenberry & Wilson, 2011; Hardin et al., 2005).

3.4 Γονιδιακή θεραπεία

Στην κυστική ίνωση η γονιδιακή θεραπεία συνίσταται στη μεταφορά νουκλεϊκών οξέων που εκφράζουν τη CFTR πρωτεΐνη. Στόχος σε αυτή τη θεραπευτική προσέγγιση είναι η αναπαραγωγή και δημιουργία λειτουργικών αντιγράφων του γονιδίου CFTR μέσω μεταφοράς του στα κύτταρα. Ωστόσο, εξ' αιτίας εξωκυττάριων φραγμών, όπως η βλέννα, η βλεννοκροσσωτή κάθαρση και οι ανοσιακές αποκρίσεις, και ενδοκυττάριων φραγμών, όπως η πυρηνική μεμβράνη είναι δύσκολη η μεταφορά του γονιδίου στους πνεύμονες. Ιικοί και μη-ικοί φορείς χρησιμοποιούνται για τη μεταφορά του γονιδίου στα κύτταρα (Marangi & Pistritto, 2018; Hart & Harrison, 2017).

3.4.1 Γονιδιακή θεραπεία με χρήση ικών φορέων

Οι ιικοί φορείς έχουν την δυνατότητα να διαμολύνουν με το γενετικό τους υλικό τα κύτταρα. Σκοπός των ικών φορέων είναι η αναπαραγωγή του ικού γονιδιώματος αποφεύγοντας το ανοσιακό σύστημα του ξενιστή και επαναπρογραμματίζοντάς το. Ανασυνδυασμένοι ιοί χρησιμοποιούνται στη γονιδιακή θεραπεία, ώστε να καθίστανται ασφαλείς (Marangi & Pistritto, 2018; Hart & Harrison, 2017).

Σε μοντέλα ζώων με κυστική ίνωση δοκιμάζεται ο ιός σχετιζόμενος με αδενοϊό (Adeno-associated virus, AAV) με σκοπό την αύξηση του τροπισμού του, τη μείωση της ανοσογονικότητας του και την αύξηση των επιπέδων έκφρασης της CFTR στην πλασματική μεμβράνη. Ο ορότυπος 6 (AAV 6) υπεδείχθη από αποτέλεσμα μελετών ότι ήταν ο πιο αποτελεσματικός σε επιθήλια ανθρώπου και ποντικού. Το γενετικό υλικό του AAV2 συσκευασμένο σε πρωτεΐνες καψιδίου του AAV5 δηλαδή ο ορότυπος AAV2/5, ήταν επίσης αποτελεσματικός σε ανθρώπινα κύτταρα *in vitro* και στο αναπνευστικό επιθήλιο ποντικών *in vivo* (Hart & Harrison, 2017). Φάνηκε να αποκαθίσταται πλήρως η δραστηριότητα του διαύλου σε οργανοειδή εντερικά κύτταρα ασθενών με κυστική ίνωση και σε κύτταρα ρινικού επιθηλίου ποντικών με τη χρήση του AAV2/5, που εκφράζει ένα μικρότερο γονίδιο της CFTR, το CFTRDR, μαζί με έναν υποκινητή, τον CMV173 (Vidonιέ et al., 2016). Η χρήση του καψιδίου του ανθρώπινου Βοσα-ιού τύπου I (HBoV1) αποτελεί μια εναλλακτική προσέγγιση για τη συσκευασία του γενετικού υλικού του AAV2. Ο HBoV1 είναι ένας ιός γαρνο που ενώ έχει μεγαλύτερο καψίδιο από τον AAV, εμφανίζει υψηλό τροπισμό για την κορυφαία μεμβράνη των κυττάρων του ανθρώπινου αναπνευστικού επιθηλίου (Hart & Harrison, 2017).

Την ικανότητα να ενσωματώνονται στο γονιδίωμα του ξενιστή έχουν οι λεντιοί, με αποτέλεσμα τη συνεχή έκφραση των γονιδίων που φέρουν. Επίσης, μαζί με υποκινητή, μπορούν να συσκευάσουν ολόκληρο το γονίδιο της CFTR. Ωστόσο, χρειάζεται η συσκευασία τους με κατάλληλες πρωτεΐνες φακέλου για τη μεταφορά τους και δεν εμφανίζουν φυσικό τροπισμό για το αναπνευστικό σύστημα. Επιπλέον, μοντέλα με τον ιό της ανοσοανεπάρκειας των αιλουροειδών έχουν χρησιμοποιηθεί σε πρωτεϊνικό φάκελο baculo ιού (GP64) στο αναπνευστικό επιθήλιο γουρουνιών με κυστική ίνωση, με αποτέλεσμα λειτουργική CFTR (Cooney et al., 2016). Επίσης, σε πρωτεϊνικό φάκελο με την πρωτεΐνη F και HN του ιού Sendai χρησιμοποιήθηκε ο ιός του πιθήκου σε καλλιέργειες ανθρώπινων βρογχικών επιθηλιακών κυττάρων, όπου δεν παρατηρήθηκαν ανοσιακές αποκρίσεις (Alton et al., 2017).

3.4.2 Γονιδιακή θεραπεία με χρήση μη ιικών φορέων

Στη γονιδιακή θεραπεία η χρήση των λιποσωμικών φορέων είναι ασφαλής και προσφέρει τη δυνατότητα συσκευασίας μεγάλων μορίων, ενώ επιτρέπει την επαναλαμβανόμενη χορήγηση. Η χορήγηση του του σχηματισμού γονιδίου-λιποσώματος pCM169/GL67A με νεφελοποίηση, σε μία κλινική δομή φάσης Ib εμφάνισε μικρή αλλά σημαντική στατιστικά αύξηση της πνευμονικής λειτουργίας. Όμως, ανέδειξε την ανάγκη βελτιωμένης μεταφοράς νουκλεϊκών οξέων (Alton et al., 2015).

Αυξημένη διεισδυτικότητα *in vitro* εμφάνισαν DNA νανομόρια από βιοαποδομήσιμα πολυμερή, οι πολύ(β-αμινοεστέρες) (PBAEs), που καλύπτονται από πυκνό στρώμα πολυαιθυλενικής γλυκόλης (PEG), διαμέσου των νανοπόρων και του στρώματος βλέννας που αποτελούν τον πρωτογενή φραγμό για το υποκείμενο επιθήλιο. Επιπλέον, αυτά τα μόρια οδήγησαν σε αυξημένη έκφραση των διαγονιδίων στους πνεύμονες ποντικών *in vivo* (Mastorakos et al., 2015). Σε κύτταρα με κυστική ίνωση χρησιμοποιήθηκαν εξωκυττάρια κυστίδια και εξωσώματα, ως φορείς για τη μεταφορά εξωγενούς γλυκοπρωτεΐνης CFTR και του mRNA της CFTR. Σε αποκατάσταση της λειτουργικότητας της CFTR με δωσοεξαρτόμενο τρόπο, οδήγησε η ενσωμάτωση των μικροκυστιδίων ή εξωσωμάτων σε ρινικά επιθηλιακά κύτταρα ομόζυγα με τη μετάλλαξη ΔF508del (Vituret et al., 2016).

Μια προσέγγιση βελτίωση της μεταφοράς νουκλεϊκών οξέων από νανομόρια αποτελεί το minicircle DNA. Αποτελεί κυκλικό τμήμα DNA που περιέχει ρυθμιστικά στοιχεία και διαγονίδια, ενώ όλα τα ίχνη βακτηριακού DNA έχουν αφαιρεθεί. Αυξημένα επίπεδα έκφρασης και μεγαλύτερη διάρκεια έκφρασης, καθώς και μειωμένη φλεγμονώδη απόκριση είναι αποτέλεσμα της μεταφοράς νουκλεϊκών οξέων σε ανθρώπινα επιθηλιακά κύτταρα *in vitro* και σε επιθηλιακά κύτταρα ποντικού *in vivo* (Munye et al., 2016).

Ως έμμεσος τρόπος υποκατάστασης της CFTR πρωτεΐνης με μεταφορά τους στους πνεύμονες αναπτύχθηκαν μόρια mRNA χημικά τροποποιημένα. Το mRNA παρουσιάζει μεγαλύτερη ασφάλεια σε σχέση με τη μεταφορά του DNA του γονιδίου, αφού δεν εμφανίζει κίνδυνο χρωμοσωμικής ενσωμάτωσης και προσφέρει υψηλότερα επίπεδα παραγωγής πρωτεΐνης. Τη χρήση λιποσωμικών ή πολυμερών μη-υκών φορέων απαιτεί η μεταφορά του mRNA διαμέσου του επιθηλιακού φραγμού. Για τη διατήρηση των επιπέδων έκφρασης της CFTR απαιτείται τακτική, επαναλαμβανόμενη χορήγηση λόγω του ότι τα μόρια mRNA έχουν μικρό χρόνο ημίσειας ζωής στους πνεύμονες (Hart & Harrison, 2017).

3.5 Γενετική επιδιόρθωση

Μια νέα τεχνική που στοχεύει στη διόρθωση της γενετικής βλάβης σε επίπεδο DNA είναι η γονιδιακή τροποποίηση, στην οποία ένα νέο λειτουργικό γονίδιο μεταφέρεται μέσα στα κύτταρα ώστε να αντικαταστήσει τη γενετική βλάβη. Το πλεονέκτημα του ελέγχου του γονιδίου από τον ενδογενή υποκινητή παρέχει η επιδιόρθωση του ελλατωματικού DNA με αποτέλεσμα να επιτυγχάνεται η ρύθμιση και συνεχής έκφραση του γονιδίου από τους φυσιολογικούς μηχανισμούς. Τη δυνατότητα αποφυγής συμμετοχής ξένου DNA, ανάλογα με το φορέα μεταφοράς παρέχει η γενετική διόρθωση, μειώνοντας τον κίνδυνο μεταλλαξιγένεσης

μέσω ενσωμάτωση (Marangi & Pistritto, 2018). Μπορούν να διορθωθούν συγκεκριμένες μεταλλάξεις της CFTR, με την γενετική τροποποίηση ή να αποσιωπηθούν κωδικές αλληλουχίες γονιδίων που συνεισφέρουν στη νόσο, όπως του ENaC. Με χρήση νουκλεασών, οι υπάρχουσες τεχνολογίες, εισάγουν αρχικά στοχευμένα σημεία θραύσης στο δίκλωνο DNA κοντά στη χρωμοσωμική περιοχή της μετάλλαξης, οι οποίες επιδιορθώνονται στη συνέχεια από τους ενδογενείς μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA, όπως την ομόλογη επιδιόρθωση (Homology Directed Repair) και τη μη ομόλογη σύνδεση άκρων (Non-Homologous End-Joining). Νουκλεάσες ή «μοριακά ψαλίδια», όπως ZFNs (Zinc Finger Nucleases), τις TALENs (Transcription Activator-Like Effector Nucleases) και τις CRISPR/Cas9 (Clustered Regularly Inter-spaced Short Palindromic Repeats /CRISPR- Associated), με τις τελευταίες να θεωρούνται ως οι πιο αποτελεσματικές, καθώς είναι λιγότερο χρονοβόρες και έχουν χαμηλότερο κόστος, χρησιμοποιούνται από την τροποποίηση του γονιδιώματος (Marangi & Pistritto, 2018; Hart & Harrison, 2017).

Ένα μόριο RNA-οδηγού (guide RNA, gRNA) χρησιμοποιεί η τεχνολογία της CRISPR/Cas9, το οποίο έχει την ίδια αλληλουχία με τον επιθυμητό γενετικό τόπο, και τη νουκλεάση Cas9. Το gRNA συνδέεται με την Cas9 όταν εκφράζεται στο κύτταρο και την οδηγεί στην αλληλουχία-στόχο λόγω της συμπληρωματικότητας των βάσεων. Το δίκλωνο DNA κόβεται στα επιθυμητά σημεία από την Cas9, η οποία ενεργοποιεί τους ενδογενείς μηχανισμούς επιδιόρθωσης. Γρηγορότερα και αποτελεσματικά δρα ο μηχανισμός NHEJ ενώνοντας τα σπασμένα άκρα, χωρίς την ανάγκη ομόλογου εκμαγείου. Ωστόσο, μεγάλη πιθανότητα δημιουργίας ενθέσεων ή ελλείψεων υπάρχει στα DSBs. Την παρουσία ομόλογης αλληλουχίας DNA απαιτεί εναλλακτικά ο μηχανισμός HDR, ενώ μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως εκμαγείο πλασμίδια ή μονόκλιωνα ολιγονουκλεοτίδια, ώστε τα DSBs να επιδιορθωθούν με υψηλή πιστότητα γονιδιώματος (Marangi & Pistritto, 2018; Hart & Harrison, 2017).

Καλλιέργειες ανθρώπινων εντερικών βλαστικών κυττάρων, τα οποία προέρχονταν από ασθενείς με κυστική ίνωση, χρησιμοποιήθηκαν σε μία εφαρμογή της τεχνολογίας CRISPR/Cas9. Χαρακτηρίζονταν τα κύτταρα αυτά, από απουσία ικανότητας να εμφανίζονται οιδηματώδη μετά από αύξηση του cAMP, μορφολογία που φυσιολογικά παρατηρείται λόγω ανοίγματος της CFTR. Η πρωτεΐνη εκφραζόταν και ήταν πλήρως λειτουργική μετά από γονιδιακή τροποποίηση του γενετικού τόπου της CFTR με χρήση της CRISPR/Cas9 τεχνολογίας και ομόλογο συνδυασμό (Schwank et al., 2013).

Επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα, χρησιμοποιήθηκαν από μια άλλη εφαρμογή του συστήματος CRISPR/Cas9, τα οποία προήλθαν από επαναπρογραμματισμό ινοβλαστών του δέρματος από ασθενείς με κυστική ίνωση, ομόζυγους για τη μετάλλαξη

ΔF508del. Στη διαφοροποίηση των κυττάρων αυτών σε ώριμα επιθηλιακά κύτταρα της αναπνευστικής οδού, τα οποία εμφάνισαν φυσιολογική έκφραση και λειτουργικότητα της CFTR, οδήγησε η επιδιόρθωση του γενετικού τύπου της CFTR στα κύτταρα αυτά μέσω της CRISPR/Cas9 (Firth et al., 2015).

Σε κυτταρικές σειρές από iPSCs προερχόμενα από ινοβλάστες του δέρματος ασθενών με κυστική ίνωση χρησιμοποιήθηκαν οι ZFNs, οι οποίες σχεδιάστηκαν για να στοχεύουν το CFTR γονίδιο και να διορθώνουν τη γενετική μετάλλαξη μέσω HDR. Αποκατάσταση της έκφρασης της ώριμης γλυκοζυλιωμένης CFTR πρωτεΐνης και διόρθωση της λειτουργίας του διαύλου χλωρίου στα επιθηλιακά κύτταρα που προήλθαν από τα iPSCs παρατηρήθηκε, όταν τα διορθωμένα για τη μετάλλαξη της κυστικής ίνωσης iPSCs επάχθηκαν ώστε να διαφοροποιηθούν *in vitro* (Crane et al., 2015).

Θεραπεία με «υπερ-εξόνιο» (super-exon) περιλαμβάνει μια άλλη εφαρμογή των ZFNs. Για την εισαγωγή ενός τμήματος cDNA του CFTR γονιδίου, που καλύπτει τα εξόνια 11 έως 27 και αποτελεί το υπερ-εξόνιο στο εξόνιο 11 επιθηλιακών κυττάρων αναπνευστικής οδού που έφεραν τη μετάλλαξη ΔF508del, χρησιμοποιήθηκαν οι ZFNs. Στην έκφραση διορθωμένου mRNA από τον ενδογενή υποκινητή του CFTR οδήγησε η ενσωμάτωση του υπερ-εξωνίου και αποκατέστησε μέσω του διαύλου τη μεταφορά ιόντων στην καλλιέργεια κυττάρων. Επομένως, σε λειτουργική διόρθωση της CFTR φαίνεται ότι οδηγεί η ενσωμάτωση ενός υπερ-εξωνίου της CFTR στο εξόνιο 11, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να χρησιμοποιηθεί αυτή η τεχνική για τη διόρθωση μεταλλάξεων της CFTR που εδράζονται downstream του 5' άκρου του εξωνίου 11 (Bednarski et al., 2016).

Η προσέγγιση με τρισδιάστατα πεπτιδικά νουκλεϊκά οξέα (Peptide Nucleic Acids, PNAs) αποτελεί εφαρμογή γονιδιακής τροποποίησης χωρίς τη χρήση νουκλεασών. Για να στοχεύσουν και να επιδιορθώσουν τη μετάλλαξη ΔF508del της CFTR χρησιμοποιήθηκαν τα PNAs. Μεταφέρθηκαν με πολυμερή νανομόρια, επιτυγχάνοντας διόρθωση της CFTR σε 25% των ανθρώπινων κυττάρων βρογχικού επιθηλίου *in vitro*. Σε διορθωμένη λειτουργία της CFTR *in vivo* οδήγησε η ενδορρινική χορήγηση νανομορίων σε ποντίκια με κυστική ίνωση, η οποία αξιολογήθηκε μέσω της διαφοράς δυναμικού του ρινικού επιθηλίου. Έτσι, στο ρινικό και πνευμονικό ιστό εντοπίστηκε η διόρθωση του γονιδίου, ενώ με αλληλούχιση, σε μερικές ομόλογες περιοχές, φάνηκαν αμελητέες off-target επιδράσεις (McNeer et al., 2015).

Τη χρήση αδενοϊικών φορέων που εξαρτώνται από βοηθητικό ιό (helper- dependent Adenoviral vector, HDAdv), περιγράφει μια άλλη μέθοδος γονιδιακής τροποποίησης χωρίς χρήση νουκλεασών. Οι HDAdv έχουν μεγάλη κλωνική χωρητικότητα καθώς είναι κενοί από κωδική αλληλουχία και μπορούν να μολύνουν αποτελεσματικά ένα ευρύ φάσμα

κυτταρικών τύπων ανεξάρτητα από τον κυτταρικό κύκλο. Εμφανίζουν μεγάλη αποτελεσματικότητα, χωρίς τη χρήση νουκλεασών, σε επαγόμενα πολυδύναμα βλαστικά κύτταρα (iPSCs), με αποτέλεσμα την αποφυγή off-target σημείων θραύσης. Σε επίπεδα διόρθωσης άνω του 50%, μετά από θετική επιλογή για την ενσωμάτωση του φορέα οδήγησε η χρήση HDAdvs που φέρουν DNA με περιοχές ομόλογες με το γενετικό τόπο της CFTR μήκους πάνω από 20kb σε iPSCs με κυστική ίνωση (Palmer et al., 2016).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4^ο

ΠΡΟΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

4.1 Πρόγνωση

Το προσδόκιμο ζωής σε ασθενείς με κυστική ίνωση βρίσκεται σε σταθερή κατάσταση αλλαγής. Ενώ υπάρχουν αναμφίβολα σημαντικά περαιτέρω κέρδη που πρέπει να γίνουν, η βελτίωση της προβλεπόμενης επιβίωσης σε πάσχοντες από κυστική ίνωση υπήρξε μια σχετική ιστορία επιτυχίας από την αρχική της περιγραφή ως κλινική οντότητα το 1938. Μέσο προσδόκιμο ζωής, η χρονική περίοδος κατά την οποία το ήμισυ του δεδομένου ο πληθυσμός θα πεθάνει, έχει αυξηθεί από λίγους μήνες τη δεκαετία του 1940 σε υψηλό 41 ετών στην τρέχουσα εποχή σήμερα σε πολλές χώρες. Η προβλεπόμενη μέση επιβίωση των ατόμων που γεννήθηκαν με ΚΙ συνεχίζει να αυξάνεται (Mogayzel et al., 2013)

Πολλοί παράγοντες έχουν συμβάλει στις μεταβαλλόμενες στατιστικές στην πρόγνωση ΚΙ. Νωρίτερα και πιο ευαίσθητες μέθοδοι ανίχνευσης, η κεντρική εξειδικευμένη πολυεπιστημονική περίθαλψη και η τεκμηριωμένη έρευνα παρείχαν στους ασθενείς, τις οικογένειές τους και τους κλινικούς ιατρούς ένα περιβάλλον που διευκολύνει τη μακροπρόθεσμη διαχείριση αυτής της σύνθετης πολυλειτουργικής διαταραχής. Η αναγνώριση αυξανόμενου αριθμού γονότυπων CF (πολλοί από τους οποίους χαρακτηρίζονται από φαινοτυπικά ήπιες παραλλαγές) συνέβαλε επίσης στην αύξηση του πληθυσμού της CF και αυτό συνεπώς επηρεάζει τα συνολικά στατιστικά στοιχεία για την έκβαση και την πρόγνωση (Smyth et al., 2014).

Αυτό που σχετίζεται με έναν ασθενή που έχει διαγνωστεί σε βρεφική ηλικία με σοβαρή μορφή ΚΙ μπορεί να μην σχετίζεται με έναν ασθενή που έχει διαγνωστεί κατά τη μέση ενηλικίωση. Ομοίως, οι στατιστικές για την επιβίωση από μια χώρα μπορεί να μην σχετίζονται με ακρίβεια με μια άλλη, όχι λόγω της διαφορετικής θεραπείας μόνο, αλλά λόγω των διαφορών στα κυρίαρχα δημογραφικά στοιχεία στις δύο ομάδες και τις μεθοδολογίες που χρησιμοποιούνται για την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων. Ως εκ τούτου, η προσέγγιση «ένα μέγεθος ταιριάζει σε όλους» δεν είναι κατάλληλη. Η πρόγνωση έχει βελτιωθεί σταθερά τις τελευταίες 5 δεκαετίες, κυρίως λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και της επιθετικής θεραπείας πριν από την έναρξη μη αναστρέψιμων πνευμονικών αλλαγών. Η μέση ηλικία στο θάνατο το 2018 ήταν 30,8 χρόνια. Ωστόσο, η μέση προβλεπόμενη επιβίωση στις ΗΠΑ για παιδιά που γεννήθηκαν το 2017 είναι ηλικίας 47,4 ετών. Η μακροχρόνια επιβίωση είναι σημαντικά καλύτερη σε ασθενείς χωρίς παγκρεατική ανεπάρκεια. Τα αποτελέσματα επηρεάζονται επίσης

από το προφίλ μετάλλαξης CFTR, τα γονίδια τροποποιητών, τη μικροβιολογία των αεραγωγών, το φύλο, τη θερμοκρασία περιβάλλοντος, την έκθεση σε ατμοσφαιρικούς ρύπους (συμπεριλαμβανομένου του καπνού καπνού), την τήρηση συνταγογραφούμενων θεραπειών και την κοινωνικοοικονομική κατάσταση (Mogayzel et al., 2013).

Η πρόγνωση της ΚΙ έχει βελτιωθεί σημαντικά τις τελευταίες δύο δεκαετίες και μπορεί να βελτιωθεί περαιτέρω καθώς αναπτύσσονται νεότερα φάρμακα. Η ανάγκη ακριβούς πρόβλεψης της πρόγνωσης είναι απαραίτητη καθώς η απόφαση για μεταμόσχευση πνευμόνων ή για επιθετική θεραπεία ορισμένων πτυχών της νόσου μπορεί να είναι πιο προσαρμοσμένη και κατάλληλη ανά άτομο, γεγονός που βελτιώνει περαιτέρω την επιβίωση. Ο πιο ευαίσθητος τρόπος πρόγνωσης της πρόγνωσης παραμένει επί του παρόντος μια πολύπλευρη προσέγγιση, που περιλαμβάνει διάφορους δείκτες ασθένειας και τη χρήση όλων των παραγόντων και ένα σύνθετο εργαλείο κλινικής πρόβλεψης για τη διαστρωμάτωση του κινδύνου του ασθενούς (Ratjen, 2012).

4.2 Επιπτώσεις του φύλου στην πρόγνωση

Έχει από καιρό αναγνωριστεί ότι υπάρχει μια σημαντική διαφορά φύλου τόσο ως προς τη νοσηρότητα όσο και τη θνησιμότητα στην κυστική ίνωση. Πολλές μελέτες, σε όλη την πρώιμη και την τρέχουσα έρευνα για την κυστική ίνωση, έχουν επικεντρωθεί στα φτωχότερα αποτελέσματα που παρατηρούνται σε γυναίκες ασθενείς σε σύγκριση με τους αντίστοιχους άνδρες. Αυτή η διχοτομία αντέχει στις περιοχές του μικροβιακού αποικισμού, της λειτουργίας των πνευμόνων, της συχνότητας των παροξύνσεων και της συνολικής επιβίωσης. Παρά το γεγονός ότι λαμβάνονται υπόψη οι μεταβλητές που είναι γνωστό ότι επηρεάζουν τη θνησιμότητα που σχετίζεται με την ΚΙ, αποδείχθηκε ότι το γυναικείο φύλο είναι ένας ανεξάρτητος σημαντικός παράγοντας κινδύνου για θάνατο. Επιπλέον, οι γυναίκες βρέθηκαν να αποικίζονται σε μικρότερη ηλικία με διάφορα παθογόνα και ότι η κλινική τους πορεία ήταν πολύ χειρότερη όταν αποικίστηκε με κοινά παθογόνα ΚΙ (Smyth et al., 2014).

4.3 Διαβήτης σχετιζόμενος με ΚΙ και πρόγνωση

Ο διαβήτης που σχετίζεται με την κυστική ίνωση (CFRD) είναι μια κοινή συννοσηρότητα με εκτιμώμενο επιπολασμό 20% στους εφήβους και 40% -50% στους ενήλικες. Όπως και με άλλες συννοσηρότητες που σχετίζονται με την ασθένεια, η συχνότητα εμφάνισης της CFRD συνεχίζει να αυξάνεται καθώς βελτιώνεται το προσδόκιμο ζωής. Περιλαμβάνει ένα φάσμα ασθενειών από μειωμένη ανοχή γλυκόζης έως CFRD με υπεργλυκαιμία νηστείας. Η

εξασθενημένη λειτουργία καναλιού χλωριδίου οδηγεί σε παχύ παγκρεατικές εκκρίσεις που προκαλούν αποφρακτική βλάβη στο εξωκρινικό πάγκρεας και επακόλουθη αρχιτεκτονική διαταραχή στα νησάκια με απώλεια ενδοκρινικής λειτουργίας. Η ανεπάρκεια ινσουλίνης συνδυάζεται με την αντίσταση στην ινσουλίνη που εμφανίζεται κατά τη διάρκεια πνευμονικών παροξύνσεων ως συνέπεια των αυξημένων επιπέδων αυξητικής ορμόνης, κορτιζόλης, κατεχολαμινών και φλεγμονωδών κυτοκινών (Mogayzel et al., 2013).

Η ανεπάρκεια ινσουλίνης και η υπεργλυκαιμία επηρεάζουν αρνητικά την πνευμονική λειτουργία με τον ρυθμό μείωσης του FEV1% για μια περίοδο 4 ετών που βρέθηκε να σχετίζεται με τη σοβαρότητα της ανεπάρκειας ινσουλίνης (Smyth et al., 2014).

Επιπλέον, η θεραπεία αντικατάστασης ινσουλίνης μπορεί να βελτιώσει τόσο τη διατροφική κατάσταση όσο και την πνευμονική λειτουργία σε ασθενείς με CFRD. Η υπεργλυκαιμία επηρεάζει επίσης κλινικά, με μέτρια αυξημένα επίπεδα γλυκόζης στο αίμα που οδηγούν σε αυξημένες συγκεντρώσεις γλυκόζης στους αεραγωγούς, γεγονός που με τη σειρά του προάγει την ανάπτυξη διαφόρων αναπνευστικών παθολογιών και μπορεί να αυξήσει τον ρυθμό επιδείνωσης (Mogayzel et al., 2013).

4.4 Ηπατική νόσος και πρόγνωση

Καθώς το προσδόκιμο ζωής των ασθενών με ΚΙ συνεχίζει να βελτιώνεται, η ηπατική νόσος που σχετίζεται με την κυστική ίνωση (CFLD) γίνεται όλο και πιο διαδεδομένη με συχνότητα που εκτιμάται έως και 30%, σύμφωνα με πολλές μελέτες. Η ηπατική νόσος εκδηλώνεται αρχικά στην πιο απλή της μορφή ως βιοχημικές διαταραχές στα ηπατικά ένζυμα. Η δομική ασθένεια αναπτύσσεται στη συνέχεια και εκδηλώνεται ως λιπαρή διήθηση σε σάρωση υπερήχων ή αυξημένη περιεκτικότητα στη χολή στο παρέγχυμα του ήπατος. Η αντισταθμισμένη ηπατική νόσος εμφανίζεται τελευταία, η οποία μπορεί να περιλαμβάνει πυλαία υπέρταση, ασκίτη, κίρση και μειωμένη πήξη. Αυτές οι διεργασίες ασθένειας εμφανίζονται ως συνέπεια της αλλαγής του ιξώδους χολής λόγω μη φυσιολογικής μεταφοράς ιόντων που ρυθμίζεται από CFTR διαμέσου χολαγγειοκυττάρων. Η ηπατική νόσος αναφέρεται ευρέως ως η τρίτη πιο συχνή αιτία θανάτου σε ασθενείς με ΚΙ μετά από αναπνευστική ανεπάρκεια και επιπλοκές μεταμόσχευσης, με ποσοστό θνησιμότητας εκτιμώμενο στο 2,5% και υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας παρατηρείται σε άτομα με ηπατική νόσο απ' ό,τι σε αυτούς που δεν είχαν (Ramos et al., 2016).

4.5 Επιπτώσεις

4.5.1 Ενδοβρογχικές λοιμώξεις

Οι υπερσυγκεντρωμένες αναπνευστικές εκκρίσεις οδηγούν σε χρόνια απόφραξη των αεραγωγών, αποικισμό από βακτήρια και οξεία και χρόνια λοίμωξη. Οι αλλαγές στο μικροβίό CF (δηλαδή, σύνθετες και δυναμικές κοινότητες βακτηριακών αεραγωγών) επηρεάζουν την εξέλιξη της μη αναστρέψιμης πνευμονικής νόσου σε αυτούς τους ασθενείς παρά την ανοσολογική τους ικανότητα. 24 Κατά τα πρώτα χρόνια της ζωής, είναι συχνή μια μεγαλύτερη ποικιλία βακτηρίων (π.χ. *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae*). Με προοδευτική πνευμονοπάθεια, τυπικά παθογόνα CF (*Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans*) αποικίζουν τον αεραγωγό. Ο επιπολασμός του *P. aeruginosa* συνεχίζει να μειώνεται. Ωστόσο, ο επιπολασμός του *P. aeruginosa* ανθεκτικού σε πολλαπλά φάρμακα παρέμεινε σταθερός. Αυτό μπορεί να οφείλεται εν μέρει στην εκτεταμένη εφαρμογή της θεραπείας για την εξάλειψη της αρχικής μόλυνσης από *P. aeruginosa* (Ratjen, 2012).

Η αρχική *P. aeruginosa* κλινικές απομονώσεις μοιάζουν με εκείνα που βρέθηκαν στο φυσικό περιβάλλον κατά το ότι είναι nonmucoid, ευαίσθητα στα περισσότερα αντιβιοτικά, και το παρόν σε χαμηλή πυκνότητα. Η μετατροπή σε έναν βλεννογόνο φαινότυπο οδηγεί στο σχηματισμό ενός αυτοπροστατευτικού εξωκυτταρικού πλέγματος γλυκοπρωτεϊνών, το οποίο αυξάνει την αντοχή του στην ανοσία και τα αντιβιοτικά του ξενιστή. Αυτός ο φαινότυπος σχετίζεται με μια ταχύτερη και προοδευτική μείωση της λειτουργίας των πνευμόνων, την επιδείνωση της ποιότητας ζωής, τον αυξημένο κίνδυνο νοσηλείας και τη μείωση της επιβίωσης. Εισπνεόμενα αντιβιοτικά που κατευθύνονται προς την εξάλειψη. Το *P. aeruginosa* είναι γενικά επιτυχές σε ~ 80% των ατόμων σε πολλές κλινικές δοκιμές. Η θεραπεία εξάλειψης της πρώιμης *P. aeruginosa* αναγνωρίζεται ότι συμβάλλει στην καλύτερη έκβαση των ασθενών και στο μειωμένο κόστος θεραπείας.

Η θεραπεία χρόνιων λοιμώξεων του βλεννογόνου *P. aeruginosa* σε ασθενείς με ΚΙ σπάνια εξαλείφει τον οργανισμό από τους αεραγωγούς. Η θεραπεία με εισπνεόμενη τομπραμυκίνη κάθε δύο μήνες έχει γίνει πρότυπο φροντίδας για ασθενείς που έχουν μολυνθεί χρόνια με *P. aeruginosa*. Υπάρχει ανησυχία, ωστόσο, ότι βακτηριδιακής αντίστασης σε τομπραμυκίνη αυξάνει με παρατεταμένη χορήγηση και θετικές επιδράσεις τομπραμυκίνης για πνευμονική λειτουργία μπορεί να φθίνει την πάροδο του χρόνου. Κατά την εξέλιξη των λοιμώξεων των αεραγωγών CF, ο *S. aureus* προηγείται συχνά του *P. aeruginosa*. Το *S. aureus* είναι ένα από τα πιο διαδεδομένα αναπνευστικά παθογόνα που απομονώνονται στους πνεύμονες παιδιών και νέων εφήβων με ΚΙ. Μια περίοδος συν-μόλυνσης με αυτά τα 2 είδη

είναι κοινή σε αυτούς τους ασθενείς. Τα από του στόματος αναερόβια βακτηρίδια ανιχνεύονται συχνά σε ΚΙ και μπορεί να συμβάλλουν στο υποξικό περιβάλλον βλέννας στους αεραγωγούς ΚΙ και να προάγουν τον αποικισμό με το *P. aeruginosa* (Ratjen, 2012).

4.5.2 Αναδυόμενες βακτηριακές λοιμώξεις

Ο επιπολασμός του ανθεκτικού στη μεθικιλίνη *S. aureus* (MRSA) έχει αυξηθεί τα τελευταία χρόνια έως και 25%. Η πηγή της μόλυνσης από MRSA είναι καλύτερα αναγνωρισμένη από άλλους αναδυόμενους παράγοντες επειδή είναι ένα παθογόνο του γενικού πληθυσμού και οι πληροφορίες μετάδοσης είναι κατανοητές. Ως θετικός κατά Gram οργανισμός, το MRSA είναι πιο ανθεκτικό στην αποξήρανση και μπορεί να παραμείνει σε άψυχα αντικείμενα και αρώματα, καθιστώντας δυνατή τη μετάδοση του ασθενούς.

Τα *P. aeruginosa* και MRSA συνδέονται με μειωμένη επιβίωση, αυξημένο ρυθμό μείωσης του FEV₁ και αποτυχία ανάκτησης της αρχικής πνευμονικής λειτουργίας μετά από πνευμονική επιδείνωση. Δεδομένων των δυνατοτήτων μετάδοσης, οι στρατηγικές πρόληψης και ελέγχου λοιμώξεων είναι σημαντικές και η αποφυγή έκθεσης σε MRSA είναι η πρώτη γραμμή άμυνας σε αυτούς τους ασθενείς. Λόγω της επιζήμιας επίδρασής του στη νοσηρότητα και τη θνησιμότητα σε ασθενείς με ΚΙ, το MRSA απαιτεί στενή παρακολούθηση και επιθετική αντιμετώπιση για την πρόληψη της δημιουργίας χρόνιας αναπνευστικής λοίμωξης. Οι προσπάθειες πολλαπλών τρόπων εξάλειψης του MRSA δεν έχουν αποδειχθεί ότι έχουν σταθερό αποτέλεσμα και αυτό παραμένει ενεργός τομέας έρευνας. Η ενδοφλέβια βανκομυκίνη και η από του στόματος λινεζολίδα είναι η πρώτη γραμμή θεραπείας για MRSA λοιμώξεις σε ασθενείς με ΚΙ. Αν και η εμπειρία με την κεφατολίνη είναι περιορισμένη, μπορεί να παρέχει μια εναλλακτική λύση για τη θεραπεία της μόλυνσης από MRSA σε ασθενείς με ΚΙ (Engel et al. 2019).

4.5.3 Μυκητησιακές λοιμώξεις

Οι νηματοειδείς μύκητες υπάρχουν συνήθως στην αναπνευστική οδό ασθενών με ΚΙ. Το *Aspergillus fumigatus* είναι ο συνηθέστερα ανιχνευμένος νηματοειδής μύκητας, που αντιπροσωπεύει πάνω από το 90% όλων των καλλιεργημένων απομονωμένων *Aspergillus*. Το *A. fumigatus* είναι παρόν στο περιβάλλον και τα σπόρια εισέρχονται τακτικά στους αεραγωγούς με εισπνεόμενο αέρα. Είναι δυνατή η μετάδοση από ασθενή σε ασθενή, όπως συμβαίνει και με άλλους μύκητες (Schoen et al., 2015).

Τα εισπνεόμενα σπόρια παγιδεύονται στη βλεννογόνο μεμβράνη των άνω και κάτω αεραγωγών, λόγω είτε της παχιάς βλέννας στους αεραγωγούς παρέχοντας μια πηγή θρεπτικών συστατικών που υποστηρίζουν την ανάπτυξη του μύκητα ή την αποτυχία της κάθαρσης των βλεννογόνων. Καθώς τα παγιδευμένα σπόρια βλασταίνουν, τα κύτταρα μπορεί να εκκρίνουν πρωτεολυτικά ένζυμα, τα οποία αναστέλλουν την φαγοκυττάρωση τους και διευκολύνουν περαιτέρω την πρόσφυση και τον αποικισμό εντός των αεραγωγών. Ένας άλλος παράγοντας προδιάθεσης μπορεί να είναι η χρήση αντιμικροβιακών ευρέος φάσματος στη διαχείριση ασθενών με ΚΙ (Elphick & Southern, 2014).

Ο επιπολασμός του *A. fumigatus* αναφέρεται ότι είναι περίπου 15%. Υπάρχει μια σημαντική αύξηση στα ποσοστά ανίχνευσης *A. fumigatus* όταν οι δοκιμές αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης και η αλληλούχιση DNA χρησιμοποιούνται στο εύρος 70-100%. Μια νέα ταξινόμηση της πνευμονικής εμπλοκής στην ΚΙ λόγω του *A. fumigatus* έχει προταθεί με βάση το συνδυασμό 2 νέων δεικτών (δηλαδή, αλυσωτή αντίδραση γαλακτομαννάνης και πολυμεράσης σε πραγματικό χρόνο) σε τυπικές ορολογικές και καλλιεργητικές δοκιμές:

- i) μη ασθενής ομάδα,
- ii) ορολογική αλλεργική βρογχοπνευμονική ασπεργίλλωση,
- iii) ευαισθητοποιημένη σε *Aspergillus* και
- iv) βρογχίτιδα *Aspergillus* (Engel et al., 2019).

4.5.4 Πνευμονικές παροξύνσεις

Παρόλο που δεν υπάρχει συναίνεση σχετικά με τον ορισμό της πνευμονικής παρόξυνσης, οι πάροχοι και οι ασθενείς με ΚΙ αναγνωρίζουν τις παροξύνσεις όχι μόνο από την οξεία επιδείνωση των σημείων και συμπτωμάτων, αλλά και από τον αντίκτυπό τους στην πρόοδο της πνευμονικής νόσου του CF και της σχετικής αυξημένης θνησιμότητας, βραχυπρόθεσμη μείωση του FEV₁, μειωμένη ποιότητα ζωής, και αυξημένη χρήση υγειονομικής περίθαλψης. Ένα σημαντικό ποσοστό της απώλειας της πνευμονικής λειτουργίας σε ασθενείς με ΚΙ επηρεάζεται πιθανώς από πνευμονικές παροξύνσεις που σηματοδοτούν την εξέλιξη της σοβαρότητας της νόσου (Schoen et al., 2015).

Η μείωση της λειτουργίας των πνευμόνων μπορεί να μην είναι πλήρως αναστρέψιμη. 79 Υπολογίζεται ότι το 25% των ασθενών που εμφανίζουν πνευμονική επιδείνωση δεν επανέρχονται στην αρχική τους πνευμονική λειτουργία στους 3 μήνες και το 15% των ασθενών δεν επανέρχονται στη βασική πνευμονική λειτουργία ένα έτος μετά τη θεραπεία. Οι μη ανταποκρινόμενοι στην ενδοφλέβια θεραπεία αναφέρθηκαν πιθανότερο να είναι γυναίκες,

χρόνια μολυσμένο με MRSA, *P. aeruginosa* ή *P. aeruginosa* ανθεκτικό σε πολλά φάρμακα, να έχει ένα βασικό FEV₁ <40% των προβλεπόμενων και χαμηλό δείκτη μάζας σώματος. Οι προηγούμενες παροξύνσεις σχετίζονται στενά με το χρόνο σε επακόλουθες παροξύνσεις και βραχύτερες σειρές ενδοφλέβιας θεραπείας με αντιβιοτικά για πνευμονικές παροξύνσεις μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο αποτυχίας ή υποχώρησης της θεραπείας εντός 30 ημερών.

Άλλοι παράγοντες της ατελούς αποκατάστασης της πνευμονικής λειτουργίας περιλαμβάνουν την αιτιολογία της επιδείνωσης (π.χ. ιογενείς λοιμώξεις) και παράγοντες ασθενούς όπως η υποκείμενη σοβαρότητα της νόσου τους ή άλλες συννοσηρότητες, όπως ο διαβήτης που σχετίζεται με την ΚΙ. Η θεραπεία των πνευμονικών παροξύνσεων συνήθως περιλαμβάνει αντιβιοτικά και αυξημένη κάθαρση των αεραγωγών και πρόσληψη θερμίδων (Martiniano et al., 2016).

4.5.5 Πνευμονικές καταστάσεις έκτακτης ανάγκης

Αιμόπτυση

Όπως και με άλλες κοινές επιπλοκές, η αιμόπτυση συνήθως σχετίζεται με ηλικιωμένους ασθενείς και σοβαρότερη ασθένεια. Η ποσότητα του αίματος κυμαίνεται από πτύελα με αίμα (σπάνια) έως μεγάλη ποσότητα (τεράστια). Η μαζική αιμόπτυση ορίστηκε ως > 240 mL σε 24 ώρες. Περίπου το 5% όλων των ασθενών με ΚΙ θα υποστούν μαζική αιμόπτυση κατά τη διάρκεια της ζωής τους. Η αιμόπτυση έχει αναφερθεί ως πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια σε κλινικές δοκιμές (Schoen et al., 2015).

Ήπια αιμόπτυση μπορεί να οφείλεται σε τραυματισμό μικρών αγγείων, όπως τριχοειδή αγγεία ή ακόμη και αρτηρίδια. Λόγω της μεγάλης διαβάθμισης πίεσης από τη συστηματική κυκλοφορία της βρογχικής αρτηρίας έως την πνευμονική κυκλοφορία, η αιμορραγία από τις μεγαλύτερες και πολυάριθμες βρογχικές αρτηρίες μπορεί συχνά να είναι μαζική.

Η αύξηση της ηλικίας, η σοβαρή εξασθένηση της πνευμονικής λειτουργίας και η λοίμωξη *P. aeruginosa* έχουν αναγνωριστεί ως οι σημαντικότεροι παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη μαζικής αιμόπτυσης. Ωστόσο, σχεδόν το 25% των επεισοδίων αιμορραγίας συμβαίνουν σε ασθενείς ηλικίας <18 ετών και το 10% των επεισοδίων συμβαίνει σε ασθενείς με φυσιολογική πνευμονική λειτουργία. 108 Άλλοι παράγοντες κινδύνου περιλαμβάνουν την παρουσία των ενδοβρόγχιων μόλυνση με *S. aureus* και CF-σχετιζόμενες καταστάσεις, όπως η ανεπάρκεια βιταμίνης Κ με διαταραχή που σχετίζεται με θρόμβωση, κίρρωση του ήπατος με περιπλέκοντας υπερσπληνισμό, και ο διαβήτης (Bar-On et al., 2015).

Ασθενείς με λιγότερη από ελάχιστη αιμόπτυση θα πρέπει να γίνονται δεκτοί στο νοσοκομείο και να λαμβάνουν αντιβιοτικά ακόμη και αν δεν υπάρχουν άλλες εκδηλώσεις πνευμονικής επιδείνωσης. Πρέπει να παρακρατούνται μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα, αλλά θα πρέπει να συνεχιστούν άλλες τακτικές θεραπείες, συμπεριλαμβανομένων των νεφελοποιημένων θεραπειών, της κάθαρσης των αεραγωγών και του μη επεμβατικού αερισμού.

Η μαζική αιμόπτυση είναι μια απειλητική για τη ζωή ιατρική κατάσταση έκτακτης ανάγκης, επειδή οι ασθενείς διατρέχουν κίνδυνο θανάτου από ασφυξία και υποβολία, και όλοι οι ασθενείς με μαζική αιμόπτυση θα πρέπει να εισαχθούν στο νοσοκομείο. Η προστασία των αεραγωγών, η ανάνηψη όγκου και το συμπληρωματικό οξυγόνο πρέπει να εφαρμόζονται πριν από την οριστική θεραπεία. Επειδή η μαζική αιμόπτυση συνδέεται συχνά με λοίμωξη από *S. aureus*, οι ασθενείς πρέπει να ξεκινούν με αντιβιοτικά κατά του *S. aureus* και οι τεχνικές κάθαρσης των αεραγωγών πρέπει να σταματούν για τους ασθενείς λόγω του κινδύνου παρεμπόδισης του σχηματισμού θρόμβων (Waters et al., 2013).

Αναπνευστική ανεπάρκεια

Η φυσική πορεία της πνευμονικής νόσου του CF είναι μια προοδευτική μείωση της πνευμονικής λειτουργίας, που οδηγεί σε μειωμένη ανταλλαγή αερίων και αυξημένη εργασία αναπνοής, προχωρώντας σε αδυναμία διατήρησης της φυσιολογικής αρτηριακής οξυγόνωσης και τελικά με αποτέλεσμα αναπνευστική ανεπάρκεια. Ασθενείς με ΚΙ έχουν συχνά προβλήματα που σχετίζονται με τον ύπνο λόγω του μειωμένου βασικού αρχικού αρτηριακού κορεσμού οξυγόνου ανάλογα με τη σοβαρότητα της πνευμονοπάθειας. Κατά το στάδιο ύπνου REM, όταν ο λεπτός αερισμός είναι χαμηλότερος και ο όγκος των πνευμόνων μειώνεται, εμφανίζεται νυκτερινή υποξαιμία. Αυτό βρίσκεται κυρίως σε ασθενείς με προχωρημένη πνευμονική νόσο, αλλά μπορεί επίσης να παρατηρηθεί σε ασθενείς με ήπιες ασθένειες. Η υποξαιμία συνήθως δεν σχετίζεται με διέγερση από τον ύπνο και συνεπώς μπορεί να μην αναγνωρίζεται. Καθώς η πνευμονική νόσος εξελίσσεται, η υπερκαπνία τελικά αναπτύσσεται. Οι ασθενείς με αναπνευστική ανεπάρκεια υπερκαπνικού επωφελούνται από μη επεμβατικό αερισμό, ο οποίος μπορεί να χορηγηθεί ρινικά ή μέσω μάσκας προσώπου ή επιστόμου. Μπορεί να εφαρμόζεται συνεχώς ή με διαφορετικές εισπνευστικές και εκπνευστικές πιέσεις (θετική πίεση αεραγωγών δύο επιπέδων). Ο μη επεμβατικός αερισμός θεωρείται πλέον γέφυρα για ασθενείς που περιμένουν μεταμόσχευση πνευμόνων και μπορεί να βελτιώσει την ποιότητα ζωής μειώνοντας τη δύσπνοια και τον πόνο στο στήθος (Stanojevic et al., 2013).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5^ο

ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

5.1 Ομάδα υγειονομικής περίθαλψης

Η κυστική ίνωση είναι μια συστηματική ασθένεια που έχει ευρείες συνέπειες τόσο για την ποιότητα όσο και για την ποσότητα της ζωής όταν δεν ελέγχεται καλά. Ως εκ τούτου, η θεραπεία πρέπει να επικεντρώνεται στη βελτιστοποίηση της λειτουργίας για την αποφυγή οξέων επεισοδίων ασθένειας. Αυτό πρέπει να στοχεύει στη διατήρηση της λειτουργίας των πνευμόνων ελέγχοντας επιθετικά την αναπνευστική λοίμωξη και τον καθαρισμό των αεραγωγών της βλέννας, βελτιστοποιώντας τη διατροφική κατάσταση με συμπληρώματα παγκρεατικού ενζύμου και πολυβιταμίνες και, τέλος, με τη διαχείριση τυχόν άλλων επιπλοκών στην υγεία που μπορεί να προκύψουν. Αυτό επιτυγχάνεται καλύτερα όταν χρησιμοποιείτε μια ομαδική προσέγγιση ειδικών που έχουν εμπειρία στη διαχείριση της κυστικής ίνωσης. Οι ειδικότητες που μπορεί να είναι μέρος της ομάδας περιλαμβάνουν πνευμονολόγους, μολυσματικές ασθένειες και γαστρεντερολογία. Οι νοσηλευτές παρακολουθούν τους ασθενείς και διευκολύνουν την ομαδική επικοινωνία. Οι φαρμακοποιοί αναθεωρούν όλα τα φάρμακα, ελέγχουν για αλληλεπιδράσεις μεταξύ φαρμάκων, και να εκπαιδεύσει τους ασθενείς και τις οικογένειές τους για τη σημασία της συμμόρφωσης και των πιθανών παρενεργειών. Οι λοιμώξεις των πνευμόνων εξακολουθούν να έχουν τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας. Για παιδιά που υποβάλλονται σε μεταμόσχευση πνευμόνων, η επιβίωση αυξάνεται για 6-8 χρόνια, αλλά χωρίς μεταμόσχευση πνευμόνων, τα περισσότερα παιδιά είναι νεκρά μέσα σε λίγα χρόνια (Bregnballe, 2011).

5.2 Νοσηλευτική αξιολόγηση και διάγνωση

Η συλλογή δεδομένων για το παιδί με ΚΙ ποικίλλει ανάλογα με την ηλικία του παιδιού και τις περιστάσεις της εισαγωγής.

Συνέντευξη στους φροντιστές: Θα πρέπει να πραγματοποιηθεί πλήρη συνέντευξη γονέα που περιλαμβάνει τις τυπικές πληροφορίες, καθώς και δεδομένα σχετικά με αναπνευστικές λοιμώξεις, την όρεξη και τις διατροφικές συνήθειες του παιδιού, κόπρανα, αισθητή αλμυρή εφίδρωση, ιστορικό απόφραξης του εντέρου ως βρέφος και οικογενειακό ιστορικό για ΚΙ, εάν είναι γνωστό.

Αξιολόγηση των γνώσεων του φροντιστή: Θα πρέπει να προσδιοριστεί η γνώση του φροντιστή για την κατάσταση.

Αξιολόγηση ζωτικών σημείων: στη συλλογή των δεδομένων σχετικά με ζωτικά σημεία, θα πρέπει να συμπεριληφθεί η παρακολούθηση αναπνοών, όπως βήχα, ήχους αναπνοής και σημάδια παγκρεατικής εμπλοκής (Dupuis et al., 2011).

Με βάση τα δεδομένα αξιολόγησης, οι κύριες νοσηλευτικές διαγνώσεις είναι:

- Αναποτελεσματική εκκαθάριση των αεραγωγών που σχετίζεται με την παχιά, επίμονη παραγωγή βλέννας.
- Αναποτελεσματικό μοτίβο αναπνοής που σχετίζεται με την τραχειοβρογχική απόφραξη.
- Κίνδυνος μόλυνσης που σχετίζεται με βακτηριακό μέσο ανάπτυξης που παρέχεται από πνευμονική βλέννα και μειωμένη άμυνα του σώματος.
- Μη ισορροπημένη διατροφή: λιγότερο από τις απαιτήσεις του σώματος που σχετίζονται με μειωμένη απορρόφηση των θρεπτικών ουσιών.
- Άγχος που σχετίζεται με νοσηλεία.
- Συμβιβαστική οικογενειακή αντιμετώπιση που σχετίζεται με τη χρόνια ασθένεια του παιδιού και τις απαιτήσεις της για τους φροντιστές.
- Ανεπαρκής γνώση του φροντιστή που σχετίζεται με ασθένεια, θεραπεία και φροντίδα στο σπίτι (Pizzignaco & Lima, 2006).

5.3 Σχεδιασμός και στόχοι νοσηλευτικής φροντίδας

Οι κύριοι στόχοι για το παιδί περιλαμβάνουν:

- Ανακούφιση άμεσης αναπνευστικής δυσχέρειας.
- Διατήρηση επαρκούς οξυγόνωσης.
- Παραμένει απαλλαγμένο από μόλυνση.
- Βελτίωση της διατροφικής κατάστασης.
- Ανακούφιση από το άγχος (Dupuis et al., 2011).

Η υλοποίηση των ακόλουθων στόχων περιλαμβάνει αυτές τις παρεμβάσεις:

- Βελτίωση της απόστασης των αεραγωγών: το παιδί θα πρέπει να παρακολουθηθεί για σημάδια αναπνευστικής δυσχέρειας. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να εκπαιδεύσει το παιδί να βήχει αποτελεσματικά, να εξετάζει και να τεκμηριώνει την παραγόμενη βλέννα αύξηση της πρόσληψης υγρών και να ενθαρρύνει το παιδί να πίνει επιπλέον υγρά.

- Βελτίωση της αναπνοής: ο νοσηλευτής θα πρέπει να εκπαιδεύσει το παιδί να κάθεται σε θέση ημι- Fowler και να χρησιμοποιεί παλμική οξυμετρία. Να διατηρεί τον κορεσμό οξυγόνου υψηλότερο από 90%, να χορηγεί οξυγόνο σύμφωνα με τις οδηγίες ιατρού, να χορηγεί στοματική φροντίδα κάθε 2 έως 4 ώρες. Επίσης θα πρέπει να εκτελεί φυσιοθεραπεία στο στήθος κάθε 2 έως 4 ώρες σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες. Θα πρέπει να σχεδιάσει νοσηλευτικές και θεραπευτικές δραστηριότητες και ποικίλες δραστηριότητες και να τους διδάξει να ασκούν για να χαλαρώσουν την παχιά βλέννα (Dupuis et al., 2011).
- Αποτροπή της μόλυνσης. Καλές τεχνικές πλύσης χεριών πρέπει να εξασκούνται από όλους. Το νοσηλευτικό προσωπικό θα πρέπει να εκπαιδεύσει το παιδί καλές συνήθειες υγιεινής, να παρακολουθεί ζωτικά σημεία κάθε 4 ώρες. Βασικός είναι ο περιορισμός ατόμων με λοίμωξη από την επαφή με το παιδί και η χορήγηση αντιβιοτικών σύμφωνα με τις ιατρικές οδηγίες (Baker & Denies, 2008).
- Διατήρηση επαρκούς διατροφής. Θα πρέπει να αυξηθεί σημαντικά η θερμιδική πρόσληψη του παιδιού. Θα πρέπει να παρέχονται στο παιδί σνακ με υψηλή περιεκτικότητα σε θερμίδες και υψηλή περιεκτικότητα σε πρωτεΐνες, όπως φυστικοβούτυρο και τυρί. Θα πρέπει να χορηγούνται παγκρεατικά ένζυμα με όλα τα γεύματα και σνακ. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρατηρεί τυχόν αλλαγές στις κινήσεις του εντέρου και να ζυγίζει το παιδί.
- Μείωση του άγχους του παιδιού: Θα πρέπει να παρέχονται δραστηριότητες κατάλληλες για την ηλικία για την ανακούφιση του άγχους και την πλήξη. Θα πρέπει να ενθαρρύνεται ο οικογενειακός φροντιστής να μείνει με το παιδί και να επιτρέπεται στο παιδί να έχει οικεία παιχνίδια ή αναμνηστικά από το σπίτι.
- Παροχή οικογενειακής υποστήριξης. Είναι πολύ βασική η υποστήριξη στην οικογένεια και το παιδί και οι ευκαιρίες να εκφράσουν φόβους και άγχη. Θα πρέπει να παρέχεται συζήτηση με ενεργές τεχνικές ακρόασης και συναισθηματική υποστήριξη σε όλη τη διάρκεια της νοσοκομειακής διαμονής (Pizzignaco & Lima, 2006).

5.4 Νοσηλευτές και έφηβοι ασθενείς

Η φροντίδα ενός εφήβου με χρόνια ασθένεια, όπως η κυστική ίνωση, περιλαμβάνει μια διεπιστημονική εργασία και αυτό είναι επίσης μία από τις ευθύνες των νοσηλευτών. Αυτή η επαγγελματική είναι υπεύθυνη για την αλληλεπίδραση με την κοινότητα των υπηρεσιών και των κυβερνητικών θεσμών, με στόχο να παρέχει την καλύτερη ποιότητα περίθαλψης σε αυτούς

τους ασθενείς, και συγκεκριμένα σε ό, τι αφορά προ και μετά την πνευμονική μεταμόσχευση (Ernst et al., 2010; Tsang et al., 2010).

Η επαφή του νοσηλευτή με τους εφήβους με κυστική ίνωση διαφοροποιείται αρκετά λόγω αλλαγών στην ανάπτυξη και την ανάπτυξή τους και σχετίζεται επίσης με τους περιορισμούς της χρόνιας νόσου που συνοδεύουν τους εφήβους στην καθημερινή τους ζωή. Η φροντίδα εφήβων με χρόνια ασθένεια συνεπάγεται τη γνώση των διαφορετικών συνθηκών της καθημερινής ζωής αυτών των ασθενών, εάν αυτοί είναι παράγοντες που σχετίζονται με την πραγματική ασθένεια, όπως οικογενειακοί παράγοντες (οικογενειακή ατμόσφαιρα, μέλη του νοικοκυριού, κοινωνικοοικονομική κατάσταση, βαθμός παρέμβασης στην οικογενειακή οργάνωση), προσωπικοί παράγοντες (ιδιοσυγκρασία, κίνητρα, ικανότητα επίλυσης προβλημάτων, γνωστική και πνευματική ικανότητα, αυτογνωσία και αυτοεκτίμηση) και κοινωνικοπεριβαλλοντικοί παράγοντες (κοινωνική υποστήριξη και υποστήριξη από ομάδα φίλων, κοινοτικοί πόροι και σχολείο). Οι γονείς και η οικογένεια αυτών των εφήβων χρειάζονται επίσης προσοχή, καθώς υπάρχουν διασυνδέσεις μεταξύ των διαφόρων μελών της οικογένειας. Ο ρόλος της οικογένειας στην ευημερία του εφήβου είναι καθοριστικός παράγοντας για την ικανότητα του εφήβου να προσαρμοστεί σε αυτή τη χρόνια ασθένεια. Οι συναισθηματικές αντιδράσεις, η οικογενειακή λειτουργία, η γονική λειτουργία, οι ιδιαίτερες ανησυχίες και οι ανάγκες είναι τομείς που εντοπίζονται ως δυνητικά ικανές να προκαλέσουν διαταραχές που σχετίζονται με τις καθημερινές γονικές / οικογενειακές εμπειρίες χρόνιας νόσου σε παιδιά / εφήβους (Ladores, 2015).

Οι επαγγελματίες της υγειονομικής περίθαλψης θα πρέπει να έχουν λεπτομερείς πληροφορίες για να είναι σε θέση να εντοπίσουν τις διάφορες φάσεις της χρόνιας νόσου και τον τρόπο με τον οποίο οι έφηβοι και οι γονείς / οικογένειά τους αντιμετωπίζουν την κατάσταση. Είναι απαραίτητο να γίνουν αλλαγές στη στάση των επαγγελματιών στην καθημερινή παροχή βοήθειας και στην εκπαίδευση, ώστε να εξοπλίζονται με αυτούς τους επαγγελματίες με την ικανότητα που απαιτείται για τη φροντίδα των χρόνιων παθήσεων στην εφηβεία. Εάν η πρακτική της νοσηλευτικής βασίζεται σε στοιχεία, η συντονισμένη φροντίδα που παρέχεται στους φορείς της χρόνιας νόσου μπορεί να γίνει πιο αποτελεσματική και να περιλαμβάνει, και έτσι να επιτρέπει την κατανόηση των επιπτώσεων της νόσου στην οικογένεια, τις ψυχοκοινωνικές επιπτώσεις στους εφήβους και τα μέλη της οικογένειά τους, τα ζητήματα της τριχοφυΐας και της μετάβασης της φροντίδας και τη μορφή βοήθειας που παρέχεται σε αυτούς τους εφήβους και τις οικογένειες (Ladores, 2015).

Οι νοσηλευτές διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην παρακολούθηση που παρέχεται στις διάφορες φάσεις της ζωής και στις διάφορες φάσεις της νόσου και πρέπει επίσης να είναι

το συντονιστικό στοιχείο της ομάδας υγειονομικής περίθαλψης που φροντίζει αυτούς τους εφήβους και τις οικογένειές τους (Tsang et al., 2010)

Με έγκαιρη ανίχνευση και επιθετική διαχείριση, ο αριθμός των εφήβων με ΚΙ που ζουν μέχρι την ενηλικίωση αυξάνεται. Κατά την εφηβεία, η πορεία της ΚΙ χαρακτηρίζεται από μια αυξανόμενη σοβαρότητα της πνευμονικής νόσου που περιορίζει τη λειτουργική ικανότητα ενός ατόμου να συμμετέχει σε δραστηριότητες με συνομηλίκους. Αυτή η αυξανόμενη σοβαρότητα στην πνευμονική νόσο μπορεί να οδηγήσει σε συχνές και μακρές νοσηλείες και επακόλουθες σχολικές απουσίες. Αυτό μπορεί στη συνέχεια να διακόψει την ικανότητά τους να δημιουργήσουν επιτυχημένες σχέσεις με ομοτίμους. Τα παιδιά με ΚΙ έχουν μερικά από τα υψηλότερα ποσοστά απουσίας στο σχολείο σε σύγκριση με τα παιδιά με άλλες χρόνιες ασθένειες λόγω των συχνών επισκέψεων στην κλινική και των νοσοκομείων. Το νοσηλευτικό προσωπικό που ειδικεύεται στη φροντίδα ΚΙ εξυπηρετεί πολλούς ζωτικούς ρόλους για να βοηθήσει στην προώθηση μιας φυσιολογικής ζωής για αυτούς τους εφήβους και να αποφύγει όσο το δυνατόν περισσότερο τις νοσηλείες. Το νοσηλευτικό προσωπικό συνεργάζεται με την ομάδα φροντίδας ΚΙ που αποτελείται από πνευμονολόγους, άλλους ιατρικούς ειδικούς (π.χ. γαστρεντερολόγος, ενδοκρινολόγος κ.λπ.), νοσοκόμα, αναπνευστικό θεραπευτή, κοινωνικό λειτουργό, διατροφολόγο και τεχνικό εργαστηρίου, μεταξύ άλλων. Ο γιατρός νοσηλευτικό προσωπικό αναπτύσσει σχέδια θεραπείας, παρακολουθεί εργαστηριακά και ακτινολογικά αποτελέσματα, προσαρμόζει και προτείνει θεραπευτικές αγωγές και λειτουργίες τόσο στο νοσοκομείο όσο και στις κλινικές. Ως υπεύθυνος περίπτωσης, το νοσηλευτικό προσωπικό είναι ένα κρίσιμο μέλος της ομάδας υγειονομικής περίθαλψης στην προώθηση της συνέχειας της φροντίδας σε διάφορα περιβάλλοντα. Πρώτον, το νοσηλευτικό προσωπικό λειτουργεί ως σύνδεσμος μεταξύ του εφήβου, της οικογένειας, της πολυεπιστημονικής ομάδας υγειονομικής περίθαλψης, του εκπαιδευτικού συστήματος (π.χ. δασκάλου και νοσοκόμου σχολείου), ασφαλιστικών εταιρειών, κοινωνικών υπηρεσιών και νοσοκομειακού προσωπικού. Το νοσηλευτικό προσωπικό είναι το κοινό νήμα μεταξύ των διαφόρων βασικών παικτών και αναλαμβάνει το ρόλο του συνηγόρου ασθενούς (Segal, 2008).

Με τη δημιουργία σχέσης με τον ασθενή και την οικογένεια, το νοσηλευτικό προσωπικό μπορεί να συγκεντρώσει μια πιο εμπειριστατωμένη αξιολόγηση των αναγκών και να μεταβιβάσει τις πληροφορίες στα κατάλληλα μέλη της ομάδας φροντίδας για να διασφαλίσει ότι ικανοποιούνται οι μοναδικές ανάγκες κάθε ασθενούς. Δεύτερον, το νοσηλευτικό προσωπικό συντονίζει τη φροντίδα του εφήβου με ΚΙ, ενσωματώνοντας μια ολιστική προσέγγιση στην παροχή κατάλληλης φροντίδας ηλικίας, εμπλέκοντας τον έφηβο σε αποφάσεις και σχηματίζοντας μια εταιρική σχέση. Τρίτον, το νοσηλευτικό προσωπικό

αντιμετωπίζει τις κορυφαίες ανησυχίες που σχετίζονται με την πνευμονική τουαλέτα και το φάρμακο, διατροφή, ανάπτυξη και ανάπτυξη και μετάβαση στην υγειονομική περίθαλψη ενηλίκων όπως περιγράφεται παραπάνω, ενώ παράλληλα καλλιεργούν την ανάγκη τους για ανεξαρτησία στη λήψη αποφάσεων (Segal, 2008).

Ως εκπαιδευτής το νοσηλευτικό προσωπικό είναι μια σημαντική πηγή γνώσεων και διαδίδει τις τρέχουσες πληροφορίες σχετικά με τη φροντίδα της ΚΙ. Το νοσηλευτικό προσωπικό είναι δάσκαλος για τον ασθενή, τους γονείς, τα μέλη της εκτεταμένης οικογένειας και άλλα μέλη της ομάδας υγειονομικής περίθαλψης. Ο εκπαιδευτικός ρόλος εκτίθεται σε κάθε αλληλεπίδραση με τον έφηβο με ΚΙ. Μια ανοιχτή επικοινωνία, αποφεύγοντας ταυτόχρονα μια αυταρχική προσέγγιση, που ξεκίνησε από την ομάδα φροντίδας της ΚΙ, θα μετριάσει τους φόβους και τις ανησυχίες των εν λόγω εφήβων κοριτσιών σχετικά με τις μελλοντικές τους σχέσεις και τη δυνατότητα επίτευξης ορισμένων ορόσημων που έρχονται με την ενηλικίωση. Για παράδειγμα, οι έφηβοι με ήπια νόσο ΚΙ μπορεί να καθυστερήσουν την τελική σεξουαλική ωρίμανση τους. Ωστόσο, η γονιμότητά τους μπορεί να μειωθεί λόγω της ασυνήθιστα παχιάς βλέννας του τραχήλου της μήτρας, η οποία δρα ως εμπόδιο στη μεταφορά σπέρματος. Η σεξουαλική και αναπαραγωγική υγεία πρέπει να συζητηθεί με αυτά τα κορίτσια εφήβων για να αποφευχθούν παρανοήσεις και παραπληροφόρηση. Ένας ανοιχτός διάλογος για την αναδυόμενη σεξουαλικότητά τους και τη φυσική επιθυμία για οικειότητα θα πρέπει να συζητηθεί ευαίσθητα και να μην παραμεληθεί. Αυτά τα έφηβα κορίτσια πρέπει να κατανοήσουν τους κινδύνους που συνεπάγεται η μη προγραμματισμένη εγκυμοσύνη και να εξετάσουν τις μακροπρόθεσμες επιπτώσεις της πιθανής γονότυπης μετάδοσης στους απογόνους τους (Bregnballe, 2011).

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6^ο

ΠΑΡΟΥΣΙΑΣΗ ΠΕΡΙΣΤΑΤΙΚΩΝ

6.1 Περιστατικό 1

Η ασθενής Μ.Κ. είναι 14 χρονών. Διαγνώστηκε με Κυστική Ίνωση σε ηλικία 2 μηνών, μετά από έλεγχο νεογέννητου και αποτελέσματα γενετικών εξετάσεων επιβεβαίωσαν μια ομόζυγη μετάλλαξη F508del.

Έχει ήπια έως μέτρια σοβαρότητα της νόσου με αναγκαστικό όγκο εκπνοής σε 1 δευτερόλεπτο (FEV1) στο 90% που προβλέπεται. Έχει παγκρεατική ανεπάρκεια αλλά δεν έχει σακχαρώδη διαβήτη που σχετίζεται με την ΚΙ. Νοσηλεύτηκε 4 φορές τα τελευταία 10 χρόνια για πνευμονικές λοιμώξεις με *Pseudomonas aeruginosa*.

Ο ασθενής νοσηλεύτηκε για μια ακόμη φορά στο Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Πατρών παρουσιάζοντας πνευμονική λοίμωξη.

Ανάγκες και Προβλήματα	Αντικειμενικοί σκοποί	Προγραμματισμός	Εφαρμογή	Εκτίμηση
Ο ασθενής παρουσιάζει μειωμένη αναπνευστική λειτουργία	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να αποκατασταθεί η αναπνευστική λειτουργία. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να πραγματοποιηθεί συνεχής έλεγχος των ζωτικών σημείων της ασθενούς ○ Να πραγματοποιηθεί έλεγχος αναπνοής ○ Να πραγματοποιηθεί χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής κατόπιν εντολής ιατρού 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Τα ζωτικά σημεία ελέγχθησαν ανά 2 με 3 ώρες. ○ Χορηγήθηκαν αντιβιοτικά κατόπιν ιατρικής εντολής και ειδικότερα Acyclovir Vidarabine για 14 ημέρες 	Η αναπνευστική λειτουργία επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα.
Ο ασθενής λόγω αναπνευστικής λοίμωξης παρουσιάζει χαμηλό ανοσοποιητικό και είναι επιρρεπής σε νοσοκομειακές λοιμώξεις	<ul style="list-style-type: none"> ○ Δημιουργία ασφαλούς περιβάλλοντος νοσηλείας ○ Διαφύλαξη καθαριότητας του χώρου νοσηλείας και προστασία του ασθενούς από την παρουσία λοιμώξεων 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Διασφάλιση αποστειρωμένου χώρου προκειμένου να είναι ο ασθενής ασφαλής και να προληφθούν οι λοιμώξεις. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Συνεχής και προσεκτική περιποίηση του ασθενούς. ○ Διατήρηση σωματικής υγιεινής του ασθενούς/Σωστός και προσεκτικός καθαρισμός ○ Συνεχής απολύμανση του χώρου που νοσηλεύεται ο ασθενής 	Ο ασθενής νοσηλεύεται σε υγιές αποστειρωμένο περιβάλλον

<p>Η ασθενής λόγω αναπνευστικής λοίμωξης παρουσιάζει ανεπαρκή οξυγόνωση</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Βελτίωση αποκατάσταση της ανταλλαγής αερίων αίματος 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Συνεχείς έλεγχος των ζωτικών σημείων της ασθενούς / έλεγχος αναπνοής ○ Συνεχείς έλεγχος λευκών αιμοσφαιρίων ○ Μείωση όγκου του αίματος που επιστρέφει στην δεξιά κοιλία 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Χορήγηση οξυγόνου με συσκευή αναπνοής διαλείπουσας θετικής πίεσης, μέσω μάσκας σε ψηλή συγκέντρωση ○ Κυκλικές περισφίξεις άκρων για παγίδευση φλεβικού αίματος ○ Χορήγηση Νιτροπρωσσικού νατρίου σε 0,1-10,0μg 1 λεπτό ενδοφλέβια με ιατρική οδηγία ○ Συνεχής έλεγχος αρτηριακής πίεσης λόγω κινδύνου υπότασης από την αγωγή 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Βελτίωση/ αποκατάσταση πνευμονικής λειτουργίας
------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------

6.2 Περιστατικό 2

Ασθενής ηλικίας 10 ετών με κυστική ίνωση παρουσιάστηκε στο ΠΓΝΠ με πολυουρία, πολυδιψία, κόπωση και απώλεια βάρους 4,5 κιλών σε διάστημα 3 μηνών. Ο ασθενής επίσης παρουσίασε έντονες ζαλάδες και λιποθυμικές τάσεις. Ταυτόχρονα παρουσίασε απορρύθμιση σακχάρου και μείωση της ινσουλίνης. Ο ασθενής λόγω της ασθένειας παρουσιάζει παγκρεατική ανεπάρκεια και υποθυρεοειδισμό. Ο υποθυρεοειδισμός διαγνώστηκε 4 μήνες πριν από την παρουσίαση του διαβήτη.

Ο ασθενής κατόπιν εξετάσεων διαπιστώθηκε ότι με την κυστική ίνωση υπάρχει συννοσηρότητα διαβήτη τύπου 1.

Ανάγκες και Προβλήματα	Αντικειμενικοί σκοποί	Προγραμματισμός	Εφαρμογή	Εκτίμηση
Ο ασθενής παρουσιάζει αυξημένη τιμή του σακχάρου η οποία κυμαίνεται στα 293 mg/dl	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να μειωθεί η τιμή του σακχάρου και να επανέλθει στα φυσιολογικά επίπεδα 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Μέτρηση ανά τακτά χρονικά διαστήματα ○ Χορήγηση ινσουλίνης μετά από ιατρική οδηγία 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Πραγματοποιήθηκε μέτρηση του σακχάρου στο αίμα ανά τρίωρο ○ Χορηγήθηκαν 8IU κρυσταλλικής ινσουλίνης σε συνδυασμό με ινσουλίνη μέσης δράσης με ιατρική εντολή 	<p>Η τιμή του σακχάρου επανήλθε σε φυσιολογικά επίπεδα</p>
Ο ασθενής λόγω διαβήτη παρουσιάζει πολουρία και πολυδιψία	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να εξαλειφθούν τα συμπτώματα πολουρίας και πολυδιψίας 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Τήρηση του ισοζυγίου υγρών ○ Μέτρηση και καταγραφή προσλαμβανόμενων και αποβαλλόμενων υγρών 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Αποστολή ούρων για γενική εξέταση ○ Χορήγηση ηλεκτρολυτών για πρόληψη από την αφυδάτωση ○ Χορήγηση υγρών για πρόληψη από την αφυδάτωση 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Υποχώρησε η πολουρία και η πολυδιψία ○ Επιτεύχθηκε η ενυδάτωση της ασθενούς ○ Τα επίπεδα ηλεκτρολυτών βρέθηκαν σε φυσιολογικές τιμές

<p>Ο ασθενής παρουσιάζει καταβολή δυνάμεων</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να επανακτήσει τις δυνάμεις του ο ασθενής 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Σχεδιασμός προγράμματος ανάπαυσης ○ Εξασφάλιση επαρκούς χαλάρωσης του παιδιού 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Σχεδιάστηκε πρόγραμμα για την ανάπαυση του ασθενούς μέσω συμβουλευτικής καθοδήγησης για την ορθή ανάπαυση του ασθενούς ○ Εξασφάλιση ήρεμου ύπνου με μείωση των θορύβων και χαμηλό φωτισμό του θαλάμου 	<p>Ο ασθενής επανέκτησε τις δυνάμεις του</p>
-------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------

6.3 Περιστατικό 3

Ασθενής 20 ετών εισήλθε στην πνευμονολογική κλινική του Ιατρικού Κέντρου Αθηνών με έντονο βήχα που συνοδεύεται από παχύρρευστες εκκρίσεις και δυσκολεύει την αναπνοή. Κατά την εισαγωγή του στο νοσοκομείο ο ασθενής είχε πυρετό 38,8° C λόγω της πνευμονίας και είχε καλό επίπεδο συνείδησης. Ήταν περιπατητικός, όμως παρουσίαζε μυϊκή αδυναμία. Πραγματοποιήθηκαν λήψη ιστορικού φυσική εξέταση και οι παρακάτω διαγνωστικές εξετάσεις: εξετάσεις αίματος, τεστ αναπνευστικών παθογόνων, α/α θώρακος και τεστ ιδρώτα. Το αποτέλεσμα της α/α έδειξε αλλοίωση στους πνεύμονες που έβαλε σε υποψία για ΚΙ. Μετά τα αποτελέσματα του τεστ ιδρώτα ο ασθενής διαγνώστηκε και επίσημα με Κυστική Ίνωση.

Ανάγκες και Προβλήματα	Αντικειμενικοί σκοποί	Προγραμματισμός	Εφαρμογή	Εκτίμηση
Ο ασθενής παρουσιάζει πυρετό 38,8°C.	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να ανακουφιστεί ο ασθενής από τον πυρετό. ○ Να επανέλθει σε φυσιολογικές τιμές η θερμοκρασία του ασθενή. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να γίνει λήψη ζωτικών σημείων. ○ Να γίνει μέτρηση και καταγραφή θερμοκρασίας ανά 3 ώρες. ○ Να φροντιστεί η επαρκής ενυδάτωση του ασθενή και χορήγηση αντιπυρετικών κατόπιν ιατρικής οδηγίας. ○ Να γίνει εφαρμογή κρύων κομπρεσών. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Πραγματοποιήθηκε λήψη των ζωτικών σημείων: ΑΠ: 138/80mmHg, θερμοκρασία 38,8°C και 80 σφίξεις/min. ○ Η θερμοκρασία είναι 38,8°C. ○ Η IV ενυδάτωση συνεχίζει. ○ Χορηγήθηκε παρακεταμόλη IV σε 100 cc N/S για 30 λεπτά. ○ Εφαρμόστηκαν στον ασθενή κομπρέσες. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Μετά τη χορήγηση του αντιπυρετικού ο πυρετός του ασθενή μειώθηκε στους 36,8°C. ○ Η παρακεταμόλη, η οποία έχει αντιπυρετική δράση.
Ο ασθενής παρουσιάζει ανησυχία και άγχος	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να ανακουφιστεί ο ασθενής από το άγχος όσο αυτό είναι δυνατόν ή να περιοριστεί από αυτό 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να γίνει συζήτηση με τον ασθενή ώστε να κατανοήσει τη δυσκολία του προβλήματός του και την έκβαση της πάθησης του ώστε να επανέλθει η ηρεμία του. ○ Να δοθούν απαντήσεις κα σε ερωτήσεις και απορίες του ασθενούς. ○ Να έρθει σε επαφή με ασθενείς που έχουν την ίδια εμπειρία με 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Έγινε επικοινωνία με λεπτομερή ενημέρωση του ασθενούς για την κατάστασή του και δόθηκε ψυχολογική υποστήριξη τονίζοντάς του, ότι το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό θα κάνει ότι είναι δυνατόν ώστε να επανέλθει στην 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Η ψυχολογική υποστήριξη του ασθενούς είχε θετικά αποτελέσματα. Επίσης, στη χαλάρωση – ηρεμία του ασθενούς συνέβαλε και η χορήγηση Lexotanil. ○ Δεν παρουσιάστηκαν επιπλοκές.

		<p>τον ίδιον και να του παραχθεί ψυχολογική υποστήριξη.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Να γίνει χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα με ιατρική οδηγία. ○ Να γίνει συζήτηση με τους οικείους του για υποστήριξη των ιδίων αλλά και του ασθενή 	<p>καθημερινότητά του, να ανακτήσει τις σωματικές και ψυχικές δυνάμεις του και να ξεπεράσει την κατάστασή του.</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Χορηγήθηκε tab Lexotanil 3mgr 1x1 σύμφωνα με την ιατρική οδηγία. ○ Δε χρειάστηκε βοήθεια από ψυχολόγο, διότι αφενός βοήθησε η ψυχολογική υποστήριξη από το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό και αφετέρου η συνομιλία του ασθενούς που είχε με άλλον ασθενή με το ίδιο πρόβλημα. ○ Έγινε συζήτηση με τους οικείους του ασθενούς, με αποτέλεσμα να βοηθήσουν τον ασθενή τους. 	
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--

6.4 Περιστατικό 4

Ασθενής 10 ετών προσκομίζεται στο Παιδιατρικό Κέντρο Αθηνών με μειωμένη πρόσληψη βάρους, συριγμό, δυσκοιλιότητα και φόβο.

Κατά την εισαγωγή του, ο ασθενής είχε καλά ζωτικά σημεία όμως υπήρχε έντονη ανησυχία. Πραγματοποιήθηκε λήψη ιστορικού από τους γονείς, όπου αναφέρθηκε σακχαρώδης διαβήτης, μειωμένη πρόσληψη βάρους και συριγμός κυρίως κατά τον ύπνο. Οι εξετάσεις που ζητήθηκαν ήταν: κ/α κοπράνων και ούρων, α/α θώρακος, υπερηχογράφημα κοιλίας, σπειρομέτρηση, ακρόαση, αιματολογικές εξετάσεις και τεστ ιδρώτα. Κατά την εξέταση ο ασθενής είχε έντονο πόνο κατά την ψηλάφηση στην κοιλιακή χώρα λόγω της δυσκοιλιότητας, και βήχα με παχύρρευστες εκκρίσεις. Η α/α θώρακος δεν έδειχνε εικόνα ΚΙ, αλλά το τεστ του ιδρώτα το επιβεβαίωσε.

Ανάγκες και Προβλήματα	Αντικειμενικοί σκοποί	Προγραμματισμός	Εφαρμογή	Εκτίμηση
Συριγμός	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να βελτιωθεί η αναπνοή του ασθενή ○ Να γίνεται συνεχής μέτρηση κορεσμού 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να εξασφαλιστεί καθαρός ατμοσφαιρικός αέρας ○ Να γίνουν εισπνοές ατμού για ρευστοποίηση της βλέννας ○ Να γίνει ενδοφλέβια χορήγηση ορού για ενυδάτωση ○ Να γίνει χορήγηση οξυγόνου 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Έγινε απομάκρυνση όσο το δυνατόν περισσότερης σκόνης και διατήρηση της ατμόσφαιρας καθαρής σε θερμοκρασία κανονική, διότι ο ψυχρός αέρας μπορεί να επιδεινώσει τον συριγμό. ○ Έγινε χορήγηση N/S 0.9% iv για ενυδάτωση έπειτα από εντολή ιατρού ○ Έγινε χορήγηση οξυγόνου με απλή μάσκα στα 3L μετά από ιατρική οδηγία. ○ Με την βοήθεια εξειδικευμένης διατροφολόγου δημιουργήθηκε μία διατροφή πλούσια σε θρεπτικά συστατικά για την καλύτερη λειτουργία των πνευμόνων και όλου του οργανισμού. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Υπάρχει εμφανής βελτίωση του συριγμού ○ Ο ασθενής ανακουφίστηκε και έχει καλύτερο ύπνο.

<p>Έντονη αφυδάτωση του ασθενούς που οφείλεται στον σακχαρώδη διαβήτη.</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ο ασθενής να ενυδατωθεί καταλλήλως. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να γίνει χορήγηση υγρών ενδοφλεβίως σύμφωνα με την ιατρική οδηγία. ○ Να γίνει παρότρυνση του ασθενή να καταναλώσει υγρά. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Χορηγήθηκε IV N/S 0.9% ορού μετά από ιατρική οδηγία για αναπλήρωση των υγρών. ○ Ο ασθενής κατανάλωσε πολλά υγρά από το στόμα με δική του πρωτοβουλία 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ο ασθενής ενυδατώθηκε επαρκώς.
<p>Δυσκοιλιότητα</p>	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να αποκατασταθεί η φυσιολογική λειτουργία του εντερικού σωλήνα. ○ Να ανακουφιστεί ο ασθενής από τη δυσκοιλιότητα. ○ Να γίνει πρόληψη επιπλοκών. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να γίνει χορήγηση υγρών. ○ Να γίνει χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής σύμφωνα με την ιατρική οδηγία. ○ Να γίνει δραστηριοποίηση – κινητικότητα του ασθενούς στο βαθμό που είναι εφικτό. ○ Να γίνει εφαρμογή υποκλυσμού, εάν χρειαστεί και εκτίμηση αποτελέσματος. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ο ασθενής κατανάλωσε άφθονα υγρά από το στόμα αυτοβούλως. ○ Τέθηκε υπόθετο Dulcolax sups 5mgr 1x1 σύμφωνα με την ιατρική οδηγία. ○ Ο ασθενής κινητοποιήθηκε και περπάτησε εντός του νοσοκομείου. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Ο ασθενής ανακουφίστηκε από την δυσκοιλιότητα αφού αποκαταστάθηκε η λειτουργία του εντέρου.

Μειωμένη πρόσληψη βάρους	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να γίνει καταγραφή της διαίτας του παιδιού για τρεις μέρες προκειμένου να μετρηθούν οι θερμίδες που προσλαμβάνει κάθε μέρα. ○ Να γίνει παρακολούθηση βάρους. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να γίνει δημιουργία γευμάτων με την σωστή αναλογία πρωτεϊνών, υδατανθράκων και λιπιδίων με την συμβουλή εξειδικευμένου διατροφολόγου. ○ Να γίνει αύξηση γευμάτων και ποσότητας για την δημιουργία θετικού ισοζυγίου. ○ Να γίνει ζύγισμα και καταγραφή βάρους. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Έγινε χορήγηση γευμάτων σύμφωνα με την οδηγία του διατροφολόγου. ○ Μετά από 1 ώρα χορηγήθηκαν σκευάσματα για την διευκόλυνση της πρόληψης θερμίδων μετά από ιατρική οδηγία. ○ Έγινε καταγραφή βάρους. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Μετά από 24ωρη παρακολούθηση το ισοζύγιο βγήκε θετικό. ○ Σύμφωνα με την καμπύλη παρακολούθησης το βάρος αυξήθηκε κατά 1 κιλό μέσα σε μία εβδομάδα.
Φόβος	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να γίνει κατανοητή από τους γονείς η κατάσταση του παιδιού και να απαλλαχτούν από την ανησυχία. ○ Να απαλαχθεί ο ασθενής από τον φόβο του, όσο αυτό είναι δυνατόν λόγω της ηλικίας του. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Να γίνει συζήτηση με τους γονείς του ασθενή για το τι πρόκειται να συμβεί και απάντηση σε ό,τι απορία υπάρχει. ○ Να γίνει προσπάθεια απασχόλησης του ασθενή με οτιδήποτε θα τον κάνει να ηρεμήσει για να γίνουν σωστά οι διαδικασίες για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων. 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Έγινε επικοινωνία με λεπτομερή ενημέρωση των γονέων για την κατάστασή του ασθενή και δόθηκε ψυχολογική υποστήριξη τονίζοντάς. ○ Πραγματοποιήθηκε ενασχόληση του ασθενή με παιχνίδια που βρίσκονται στο κέντρο και παρακολούθηση κινουμένων σχεδίων 	<ul style="list-style-type: none"> ○ Η ψυχολογική υποστήριξη των γονέων είχε θετικά αποτελέσματα. ○ Ο ασθενής κατάφερε να ηρεμήσει και να χαλαρώσει.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η κυστική ίνωση (CF) είναι μια ασθένεια της λειτουργίας των εξωκρινών αδένων που περιλαμβάνει πολλαπλά συστήματα οργάνων, αλλά καταλήγει κυρίως σε χρόνιες λοιμώξεις του αναπνευστικού, ανεπάρκεια παγκρεατικού ενζύμου και συναφείς επιπλοκές σε ασθενείς χωρίς θεραπεία. Η κυστική ίνωση είναι μια ασθένεια που προκαλείται από ελαττώματα στο γονίδιο CFTR, η οποία κωδικοποιεί μια πρωτεΐνη που λειτουργεί ως κανάλι χλωριδίου και ρυθμίζει επίσης τη ροή άλλων ιόντων στην κορυφή της επιφάνειας των επιθηλιακών κυττάρων. Ως αποτέλεσμα της πολύπλοκης και πολυσυστημικής εμπλοκής της κυστικής ίνωσης (ΚΙ) και της ανάγκης περίθαλψης από ειδικούς, συνιστάται θεραπεία και παρακολούθηση σε εξειδικευμένα κέντρα με ομάδες πολυεπιστημονικής φροντίδας.

Η επιβάρυνση της νόσου και της επακόλουθης θεραπείας ποικίλλει ευρέως μεταξύ των ασθενών με κυστική ίνωση, σε μεγάλο βαθμό με βάση την ηλικία και τον γονότυπο. Τα άτομα με ΚΙ απαιτείται να λαμβάνουν πολλά φάρμακα για να διατηρήσουν την υγεία τους και να επιβραδύνουν την εξέλιξη της νόσου. Οι νέες αντινωτικές θεραπείες είναι σε θέση να μειώσουν την απώλεια της αναπνευστικής λειτουργίας με την πάροδο του χρόνου, αλλά η επίδρασή τους στον έλεγχο των συμπτωμάτων και στην ποιότητα ζωής είναι περιορισμένη και χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση. Μια πολυεπιστημονική προσέγγιση για τη διάγνωση και τη θεραπεία της κυστικής ίνωσης συνιστάται από τις τρέχουσες κατευθυντήριες γραμμές, καθώς έχει αποδειχθεί ότι οδηγεί σε μια πιο ακριβή διάγνωση και να επηρεάσει θετικά την επιβίωση σε αυτή την ομάδα ασθενών.

Η καλύτερη υποστηρικτική φροντίδα αφορά όλες τις παρεμβάσεις και η πολυεπαγγελματική προσέγγιση που στοχεύουν στη βελτίωση και τη βελτιστοποίηση της ποιότητας ζωής σε ασθενείς που πάσχουν από προοδευτικές ασθένειες, λαμβάνοντας υπόψη τις σωματικές, ψυχοκοινωνικές, πνευματικές και πολιτισμικές ανάγκες (Rowland et al., 2015; Elborn, 2016; Hockenberry & Wilson, 2011).

Οι νοσηλευτές είναι μέλη μιας ομάδας υγειονομικής περίθαλψης που φροντίζουν τα παιδιά με κυστική ίνωση. Κάθε μέλος της διεπιστημονικής ομάδας έχει έναν συγκεκριμένο ρόλο. Ως εκ τούτου, το έργο του νοσηλευτή πρέπει να καθοδηγείται από μια προσέγγιση που δίνει έμφαση στην ανάπτυξη της πρακτικής. Οι νοσηλευτές μπορούν να βοηθήσουν τους χρόνιους ασθενείς να ελέγξουν τις επιπτώσεις της νόσου τους, καθώς, επί του παρόντος, μια θεραπεία είναι σχεδόν αν όχι αδύνατη. Με τον

αυξανόμενο αριθμό ενηλίκων με ΚΙ και τις συνεχείς βελτιώσεις στην κλινική περίθαλψη και τις συνταγογραφούμενες θεραπείες, οι νοσηλευτές θα πρέπει να είναι εξοικειωμένοι με την υποκείμενη αιτία της ΚΙ, τις θεραπείες και τις βασικές κατευθυντήριες οδηγίες περίθαλψης και το μεταβαλλόμενο πρόσωπο της νόσου. Τα εξατομικευμένα σχέδια θεραπείας είναι το πρότυπο φροντίδας για την αντιμετώπιση συγκεκριμένων γενετικών μεταλλάξεων. Και καθώς αυτός ο πληθυσμός ασθενών επιβιώνει περισσότερο, οι νοσηλευτές θα τους συναντήσουν σε ποικίλα περιβάλλοντα φροντίδας (Segal, 2008; Bregnballe, 2011).

Έτσι, το επίκεντρο της προσοχής του νοσηλευτή πρέπει να είναι ο ασθενής ως το κέντρο ελέγχου της πραγματικής ασθένειας, δηλαδή να υποστηρίζει τον ασθενή, στην εκπαίδευση της ικανότητάς του να αυτοδιαχειρίζεται την ασθένεια μέσω αποτελεσματικών και μεμονωμένων σχεδίων.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Ahmed-Nusrath A., Tong JL. & Smith JE., (2008). Pathways through the nose for nasal intubation: A comparison of three endotracheal tubes. *Br J Anaesth.* ; 100:269–74.

Albert, K. R., Spiro G.S. & Jett R.J., (2004). *Clinical Respiratory Medicine.*

Almajed A. & Lands LC., (2012). The evolution of exercise capacity and its limiting factors in Cystic Fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*; 13:195-199

Alton et al., (2017). Preparation for a first-in-man lentivirus trial in patients with cystic fibrosis, *Thorax*, 72(2):137-147.

Alton et al., (2015). Repeated nebulisation of non-viral CFTR gene therapy in patients with cystic fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b trial, *The Lancet. Respiratory medicine*, 3(9):684-691.

Antoniou S. & Elston C., (2016). Cystic Fibrosis. *Medicine* 44(5):321-325

Baker LK. & Denies MJ., (2008). Predictors of self-care in adolescents with Cystic Fibrosis: a test of Orem's Theories of self-care and self-care deficit. *J Pediatr Nurs.* 23(1):37–48.

Bar-On O., Mussafi H., Mei-Zahav M., Prais D., Steuer G., Stafler P. et al., (2015). Increasing nontuberculous mycobacteria infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 14:53–62

Bednarski et al., (2016). Targeted Integration of a Super-Exon into the CFTR Locus Leads to Functional Correction of a Cystic Fibrosis Cell Line Model, *PLoS One*, 11(8): e0161072.

Bregnballe VSL., (2011). Parenting adolescents with cystic fibrosis: the adolescents' and young adults' perspectives. *Patient Preference and Adherence.*; 563-70.

Brennan ML. & Schrijver Iris., (2016). A Review of Associated Phenotypes, Use of Molecular Diagnostic Approaches, Genetic Characteristics, Progress, and Dilemmas *Mol Diagn*;18:3-14

Brevis, R., (2002). Νόσοι του αναπνευστικού συστήματος. Εκδόσεις Παρισιανού.

Cohen-Cyberknoh M., Shoseyov D. & Kerem E., (2011). Managing Cystic Fibrosis Strategies That Increase Life Expectancy and Improve Quality of Life, *AJRCCM*, Vol. 183, No. 11, Jun 01.

Cooney et al., (2016). Lentiviral-mediated phenotypic correction of cystic fibrosis pigs, *JCI insight*, 1(14):e88730.

Corris, (2013). Lung Transplantation for Cystic Fibrosis and Bronchiectasis, *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*, 34(3):297-304

Crane et al., (2015). Targeted correction and restored function of the CFTR gene in cystic fibrosis induced pluripotent stem cells, *Stem cell reports*, 4(4):569-577.

Cutting Garry R., (2015). Cystic Fibrosis Genetics: From Molecular Understanding to Clinical Application, *Nature reviews. Genetics* 16.1; 45–56. PMC. Web. 23 Sept. 2017.

De Boeck Kris et al., (2016). Progress in therapies for cystic fibrosis, *The Lancet Respiratory Medicine*, Volume 4, Issue 8, 662 - 674

Dupuis F., Duhamel F.& Gendron S., (2011). Transitioning care of an adolescent with Cystic Fibrosis: development of systemic hypothesis between parents, adolescents, and health care professionals. *J Fam Nurs.* ;17(3):291–311.

Elborn JS., (2016). Cystic fibrosis. *Lancet*; 388:2519-31

Elphick HE & Southern KW., (2014). Antifungal therapies for allergic bronchopulmonary aspergillosis in people with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 11.

Engel TGP., Erren E., Vanden Driessche KSJ., Melchers WJG., Reijers MH., Merkus P. & Verweij PE., (2019). Aerosol transmission of *Aspergillus fumigatus* in cystic fibrosis patients in the Netherlands. *Emerg Infect Dis*, 25(4):797–799.

Ernst MM., Johnson MC. & Stark LJ., (2010). Developmental and Psychosocial Issues in Cystic Fibrosis. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.*; 19(2): 263-83

Farrell P., Rosenstein B. & White T. et al., (2008). Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus. Report *Pediatr* ;153(2): S4-S14

Farrell PM., (2008). The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cystic Fibrosis Sep*;7(5):450-3

Firth et al., (2015). Functional Gene Correction for Cystic Fibrosis in Lung Epithelial Cells Generated from Patient iPSCs, *Cell reports*, 12(9):1385-1390.

Furgeri, D. T., Marson, F. A. L., Correia, C. A. A., Ribeiro, J. D. & Bertuzzo, C. S. (2018). Cystic fibrosis transmembrane regulator haplotypes in households of patients with cystic fibrosis. *Gene* 641, 137–143.

Ganong, W.F., (1995). *Review of Medical Physiology* (seventeenth edition). New Jersey, Prentice-Hall

Gelfond D. & Borowitz D., (2013). Gastrointestinal Complications of Cystic Fibrosis. *Clin Gastroenterol Hepatol*; 11:333-342

Goetz, D. & Ren, C. L., (2019). Review of cystic fibrosis. *Pediatr. Ann.* 48, e154–e161

Grossoehme DH., Ragsdale J., Wooldridge JL., Cotton S. & Seid M., (2010). We can handle this: parents' use of religion in the first year following their child's diagnosis with cystic fibrosis. *J Health Care Chaplain.*;16 (3-4):95-108.

Hamosh, A. et al., (1998). Comparison of the clinical manifestations of cystic fibrosis in black and white patients. *J. Pediatr.* 132, 255–259

Hart & Harrison, (2017). Genetic therapies for cystic fibrosis lung disease, *Current opinion in pharmacology*, (34):119-124.

Hockenberry MJ. & Wilson D., (2011). Παιδιατρική Νοσηλευτική. Θεμελιώδης γνώσεις για την φροντίδα του παιδιού σε όλα τα στάδια της ανάπτυξης. Επιμέλεια: Κυρίση Ε. Εκδ., Βήτα, Αθήνα Mall M, Hartl D. CFTR: cystic fibrosis and beyond. *Eur Respir J* 2014; 44:10421054

Isono S., (2012). Obesity and obstructive sleep νοσηλευτικό προσωπικό ea: Mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*.;17:32–42.

Jannsens, JP., Pache JC., & Nicod LP. (1999). ‘Physiological changes in respiratory function associated with ageing,’ *European Respiratory Journal*., 13(1):197-205.

Konstan MW., & Ratjen F. (2012). Effect of dornase alfa on inflammation and lung function: potential role in the early treatment of cystic fibrosis *J Cyst Fibros*;11(2):78–83.

Kanavakis E., Efthymiadou A., Strofalis S., Doudounakis S., Traeger-Synodinos J. & Tzeti M., (2003). Cystic fibrosis in Greece: molecular diagnosis, haplotypes, prenatal diagnosis and carrier identification amongst high-risk individuals, *Clin Genet*:63: 400–409.

Ladores S., (2015). Concept Analysis of Health Care Transition in Adolescents with Chronic Conditions. *Journal of Pediatric Nursing*.; 30(5): e119-29.

Martiniano SL., Nick JA., & Daley CL., (2016). Nontuberculous mycobacterial infection in cystic fibrosis. *Clin Chest Med*; 37:83–96.

Mastorakos et al., (2015). Highly compacted biodegradable DNA nanoparticles capable of overcoming the mucus barrier for inhaled lung gene therapy, *Proceedings of the National Academy of Science of the United States of America*, 112(28):8720-8725

McNeer et al., (2015). Nanoparticles that deliver triplex-forming peptide nucleic acid molecules correct F508del CFTR in airway epithelium, *Nature communications*, 6:6952.

Marangi και Pistrutto, (2018). Innovative Therapeutic Strategies for Cystic Fibrosis: Moving Forward to CRISPR Technique, *Frontiers in Pharmacology*, 20(9):396.

Marquette M. & Haworth C., (2016). Bone health and disease in cystic fibrosis. *Paediatric Respiratory Reviews*;20: S2-S5

Mehta G., Macek M. & Mehta A., (2010). Cystic fibrosis across Europe: Euro CareCF analysis of demographic data from 35 countries. *J Cystic Fibrosis*;9: S5–S21

Mogayzel & Paranjape, (2014). Cystic Fibrosis, *Pediatrics in Review*, 35(5):194-205

Mogayzel PJ Jr., Naureckas ET., Robinson KA., Mueller G., Hadjiliadis D., Hoag JB, et al., (2013). Cystic fibrosis pulmonary guidelines. Chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*;187(7):680–689.

Munye M., Tagalakis A., Barnes J., Brown R.,McAnulty R., Howe S. & Hart S., (2016). Minicircle DNA Provides Enhanced and Prolonged Transgene Expression Following Airway Gene Transfer, *Scientific reports*, 15(6):23125.

Naehrig S., Chao C-M. & Naehrlich L., (2017). Cystic Fibrosis: Diagnosis and Treatment, *Deutsches Ärzteblatt International.*, 114(33-34):564-574. doi:10.3238/arztebl.2017.0564

Nazareth D. & Walshaw M., (2013). A review of renal disease in cystic fibrosis. *J Cystic Fibrosis*; 12:309-317

Palmer D., Grove N., Ing J., Grane A., Venken K. & Davis B., (2016). Homology Requirements for Efficient, Footprintless Gene Editing at the CFTR Locus in Human iPSCs with Helper-dependent Adenoviral Vectors, *Molecular therapy. Nucleic acid*, 5(10): e372

Pittman JE., & Ferkol TW., (2015). The Evolution of Cystic Fibrosis Care, *Chest*, 148(2):533-542. doi:10.1378/chest.14-1997

Pizzignaco TMP & Lima RAG., (2006). Socialization of children and adolescents with Cystic Fibrosis: support for nursing care. *Rev. Latino-Am. Enfermagem*. 14(4):569–577.

Rafeeq M. M. & Murad, H. A. S., (2017). Cystic fibrosis: Current therapeutic targets and future approaches. *Journal of Translational Medicine* 15, 84.

Rafi I., Hill M., Hayward J. & Chitty, L. S., (2017). Non-invasive prenatal testing: Use of cell-free fetal DNA in Down syndrome screening. *British Journal of General Practice* 67, 298–299.

Ramos KJ., Quon BS., Psoter KJ., Lease ED., Mayer-Hamblett N., Aitken ML. & Goss CH., (2016). Predictors of non-referral of patients with cystic fibrosis for lung transplant evaluation in the United States. *J Cyst Fibros*; 15:196–203.

Reis F. J. C. & Damaceno N., (1998). Cystic fibrosis. *J. Pediatr. (Rio. J)*. 74, 76–94.

Rowland M., Gallagher C., Gallagher C. G., Laoide R., Canny G., Broderick A., Drummond J., Greallye P., Slattery D., Daly L., McElvaney N.G. & Bourke B., (2015). Outcome in patients with cystic fibrosis liver disease *Journal of Cystic Fibrosis*, Vol14, Issue 1, January

Sheikh Z., Hui Xin Ong, Pozzoli M., Young M. P. & Traini D., (2017). Is there a role for inhaled anti-inflammatory drugs in cystic fibrosis treatment? *Expert Opinion on Orphan Drugs*, DOI: 10.1080/21678707.2018.1409110

Schoen L., Santoro JD., Milla C. & Bhargava S., (2015). Pulmonary nocardiosis in an immunocompetent patient with cystic fibrosis. *Case Rep Pulmonol*, 984171.

Schwank et al., (2013). Functional repair of CFTR by CRISPR/Cas9 in intestinal stem cell organoids of cystic fibrosis patients, *Cell stem cell*, 13(6):653-658.

Segal TY., (2008). Adolescence: what the cystic fibrosis team needs to know. *JRSM*. 101(Supplement 1): 15-27.

Smyth AR., Bell SC., Bojcin S., Bryon M., Duff A. & Flume P. et al., (2014). European Cystic Fibrosis Society standards of care: best practice guidelines. *J Cyst Fibros*;13(Suppl 1): S23–S42.

Stanojevic S., Ratjen F., Stephens D., Lu A., Yau Y., Tullis E & Waters V., (2013). Factors influencing the acquisition of *Stenotrophomonas maltophilia* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*; 12:575–583.

Therrell B. L., Hannon W. H., Hoffman G., Ojodu J. & Farrell P. M., (2012). Immunoreactive trypsinogen (IRT) as a biomarker for cystic fibrosis: Challenges in newborn dried blood spot screening. in *Molecular Genetics and Metabolism* 106, 1–6 (*Mol Genet Metab*).

Thomas C., Mitchell P., O'Rourke P. et al., (2006). Quality-of-life in children and adolescents with cystic fibrosis managed in both regional outreach and fibrosis center settings in Queensland *J. Pediatr*;148(4):508-16.

Tsang A., Moriarty C. & Towns S., (2010). Contraception, Communication and Counseling for Sexuality and Reproductive Health in Adolescents and Young Adults with CF. *Paediatric Respiratory Reviews.*; 11(2): 84-9.

Vituret et al., (2016). Transfer of the Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator to Human Cystic Fibrosis Cells Mediated by Extracellular Vesicles, *Human gene therapy*, 27(2):166-183

Watanabe T., Isono S., Tanaka A., Tanzawa H. & Nishino T., (2002). Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.*; 165:260–5.

Waters V., Atenafu EG., Lu A., Yau Y., Tullis E & Ratjen F., (2013). Chronic *Stenotrophomonas maltophilia* infection and mortality of lung transplantation in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros*; 12:482–486.

Διαδικτυακές πηγές

Cystic Fibrosis Foundation, (2021). Cystic Fibrosis Foundation. Διαθέσιμο στο: <https://www.cff.org/> [Πρόσβαση 20 Ιουλίου 2021]

Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών, (2021). Κυστική Ίνωση- Μία κληρονομική νόσος της Λευκής φυλής. Διαθέσιμο στο: <https://www.isathens.gr/ekpaid-sinedr/epikaira-iatrika-themata/332-2011-12-06-18-29-41.html> [Πρόσβαση 15 Ιουλίου 2021]