



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ



**ΤΕΙ
ΠΕΙΡΑΙΑ**

ΝΟΜΙΚΟΥ Κ. ΕΛΕΝΗ

**ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ
ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ**

Διπλωματική Εργασία για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

Πειραιάς, 2010



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΠΕΙΡΑΙΩΣ**

**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ
ΣΠΟΥΔΩΝ**



**ΤΕΙ
ΠΕΙΡΑΙΑ**

ΔΙΟΙΚΗΣΗ ΤΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΝΟΜΙΚΟΥ Κ. ΕΛΕΝΗ

**ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ
ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ**

Επιβλέπων Καθηγητής :
Γαλάνης Πέτρος
Διδάκτωρ Πανεπιστημίου Αθηνών

Μελέτη για την απόκτηση
Μεταπτυχιακού Διπλώματος Ειδίκευσης

Πειραιάς, 2010

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	7
SUMMARY.....	9
A. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1	
ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ: ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ.....	12
1.1. Εισαγωγή.....	12
1.2. Ιστορική αναδρομή.....	12
1.3. Το χρονικό της κυστικής ίνωσης.....	13
1.4. Κληρονομικότητα.....	15
1.5. Γενετική.....	16
1.6. Παθολογοανατομία.....	19
1.6.1. Αναπνευστικό σύστημα.....	20
1.6.2. Πεπτικό σύστημα.....	20
1.6.3. Αναπαραγωγικό σύστημα	21
1.6.4. Άλλες νόσοι.....	21
1.7. Κλινική εικόνα.....	22
1.7.1. Βρέφη και μικρά παιδιά.....	22
1.7.2. Μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες.....	23
1.8. Άλλες επιπλοκές.....	25
1.9. Διάγνωση.....	25
1.9.1. Δοκιμασία ιδρώτα	25
1.9.2. Ανάλυση DNA.....	27
1.9.3. Έλεγχος του γενικού πληθυσμού.....	27
1.10. Θεραπεία.....	28
1.10.1. Αναπνευστικό σύστημα.....	29
1.10.2. Διατροφή.....	31
1.10.3. Προχωρημένο στάδιο της νόσου.....	31

1.11. Πρόγνωση.....	32
1.12. Μελλοντικές θεραπείες.....	34

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ.....	36
--	-----------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ.....	40
---	-----------

3.1. Εισαγωγή.....	40
3.2. Κριτήρια γενετικού ελέγχου.....	42
3.3. Έλεγχος νεογνών.....	45
3.4. Έλεγχος κατά την διάρκεια της κύησης.....	49
3.5. Έλεγχος πριν από την εγκυμοσύνη.....	53
3.6. Αναπαραγωγικές επιλογές φορέων κυστικής ίνωσης.....	55

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ.....	58
--	-----------

4.1. Γενετικός έλεγχος και παράγοντες κατά τη λήψη αποφάσεων.....	58
--	-----------

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	63
-----------------------------	-----------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	64
--------------------------------	-----------

1.1. Αντικείμενο μελέτης.....	64
1.2. Μέθοδος μελέτης.....	64
1.3. Είδος μελέτης.....	65
1.4. Ερωτηματολόγιο.....	65
1.5. Διαδικασίες και μέθοδος συλλογής δεδομένων.....	66
1.6. Ηθικά θέματα.....	67
1.7. Ανάλυση των δεδομένων.....	67

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	69
--------------------------	-----------

2.1. Μονομεταβλητή ανάλυση	69
2.1.1 <i>Δημογραφικά χαρακτηριστικά.....</i>	<i>69</i>
2.1.2 <i>Ενημέρωση για την κυστική ίνωση.....</i>	<i>71</i>
2.1.3 <i>Γνώσεις για την κυστική ίνωση.....</i>	<i>72</i>
2.2. Διμεταβλητή ανάλυση.....	78
2.2.1 <i>Συσχέτιση της ενημέρωσης των συμμετεχουσών σχετικά με την κυστική ίνωση με δημογραφικά χαρακτηριστικά</i>	<i>78</i>
2.2.2 <i>Συσχέτιση της βαθμολογίας γνώσεων των συμμετεχουσών σχετικά με την κυστική ίνωση με δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά.....</i>	<i>88</i>

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	93
--------------------------	-----------

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	95
----------------------	-----------

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	102
-----------------------	------------

ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ.....111

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....118

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θεωρώ υποχρέωσή μου να ευχαριστήσω και μέσα από τις σελίδες αυτές εκείνους που με βοήθησαν και μου συμπαραστάθηκαν στην προσπάθεια για την εκπόνηση της εργασίας αυτής.

Καταρχάς θα ήθελα να εκφράσω τις θερμότερες ευχαριστίες μου στον κ. Πέτρο Γαλάνη Διδάκτορα του Τμήματος της Νοσηλευτικής του Πανεπιστημίου Αθηνών για την αμέριστη ηθική και επιστημονική υποστήριξη που μου παρείχε, καθώς και για την ειλικρινή και ανιδιοτελή συμπαράστασή του σε κάθε στιγμή της αρμονικής μας συνεργασίας.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω σε όλους τους ιατρούς-γυναικολόγους χωρίς τη καθοριστική συμβολή των οποίων θα ήταν αδύνατη η ολοκλήρωση της παρούσας μελέτης.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω όλες τις γυναίκες που πρόθυμα δέχτηκαν να συμμετάσχουν στην παρούσα μελέτη συμπληρώνοντας το ερωτηματολόγιο.

Ξεχωριστά ευχαριστώ την οικογένειά μου για την αμέριστη συμπαράσταση και τη συνεχή υποστήριξή της ώστε να υλοποιηθεί η συγγραφή του παρόντος.

**ΓΝΩΣΕΙΣ ΚΑΙ ΑΝΤΙΛΗΨΕΙΣ ΑΝΑΦΟΡΙΚΑ
ΜΕ ΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ
ΕΛΕΝΗ Κ. ΝΟΜΙΚΟΥ**

**Διπλωματική Εργασία για την απόκτηση Μεταπτυχιακού Διπλώματος
Ειδίκευσης «Διοίκηση της Υγείας»
Πανεπιστήμιο Πειραιά-ΤΕΙ Πειραιά
Ελλάδα**

Επιβλέπων Καθηγητής: Πέτρος Γαλάνης, Διδάκτωρ ΕΚΠΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η κυστική ίνωση είναι η πιο συχνή θανατηφόρος κληρονομική νόσος που απαντάται στην Καυκάσια φυλή της Ευρώπης. Στη χώρα μας, περισσότεροι από 600.000 Έλληνες είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης. Επιπλέον, υπάρχουν περισσότερα από 700 πάσχοντα παιδιά και νεαροί ενήλικες, ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 70-90 νέα περιστατικά. Η μη ύπαρξη αποτελεσματικής θεραπείας για την κυστική ίνωση καθιστά επιτακτική την εφαρμογή του κατάλληλου προγεννητικού ελέγχου, με σκοπό τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου.

Αντικείμενο της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των αντιλήψεων και των γνώσεων εγκύων γυναικών καθώς και έγγαμων γυναικών που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί σχετικά με την κυστική ίνωση και το γενετικό έλεγχο για την εύρεση του παθολογικού γονιδίου. Ο μελετώμενος πληθυσμός αποτελούνταν από 60 έγκυες και 60 έγγαμες γυναίκες. Το ποσοστό απόκρισης ήταν 85%, ενώ ο συντελεστής αξιοπιστίας Cronbach ήταν 0,65.

Το 57,5% των συμμετεχουσών δήλωσε πως είχε ενημερωθεί για την κυστική ίνωση, ενώ μόλις το 12,5% γνώριζε αν είναι φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης. Οι μη έγκυες, οι μικρότερες σε ηλικία, καθώς και οι γυναίκες ανώτερου μορφωτικού επιπέδου είχαν περισσότερες γνώσεις αναφορικά με τη νόσο ($p=0,015$, $p=0,03$ και $p=0,024$ αντιστοίχως). Το 95,8% αναγνώρισε τη σημασία και την ανάγκη ύπαρξης

γενετικού ελέγχου ακόμη και υποχρεωτικού χαρακτήρα αναφορικά με την κυστική ίνωση. Η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού κυστικής ίνωσης και η παρότρυνση από τους επιστήμονες υγείας θεωρήθηκαν ως οι πλέον σημαντικοί παράγοντες για την πραγματοποίηση προγεννητικού ελέγχου αναφορικά με την κυστική ίνωση, ενώ η άγνοια σχετικά με τη νόσο θεωρήθηκε ως ο πλέον αποτρεπτικός παράγοντας. Το 56,7% των συμμετεχουσών θα προχωρούσε σε διακοπή της κύησης αν διαπίστωναν κατά τη διάρκειά της ότι τόσο οι ίδιες όσο και ο σύντροφος τους είναι φορείς του παθολογικού γονιδίου.

Τα ευρήματα της παρούσας μελέτης αναδεικνύουν την ανάγκη τόσο της έγκυρης και έγκαιρης ενημέρωσης αναφορικά με την κυστική ίνωση όσο και της εφαρμογής του κατάλληλου προγεννητικού ελέγχου, με σκοπό τη μείωση της συχνότητας εμφάνισης της νόσου.

Λέξεις κλειδιά: κυστική ίνωση, προγεννητικός έλεγχος, γνώσεις, αντιλήψεις

KNOWLEDGE AND ATTITUDES TOWARD CYSTIC FIBROSIS

HELEN K. NOMIKOU

Graduate Thesis Submitted for the Degree “Master in Health Management”

University of Piraeus-TEI of Piraeus

Greece

Supervisor: Petros Galanis, PhD UOA

SUMMARY

Cystic fibrosis is the most common fatal inherited disease in Caucasians in Europe. It is estimated that more than 600.000 Greeks are cystic fibrosis carriers. Additionally, more than 700 children and young adults are suffered from cystic fibrosis and approximately 70-90 new cases are diagnosed every year. There is no available cure, so an appropriate prenatal screening for cystic fibrosis is considered to be necessary, in order to reduce the frequency of occurrence of the disease.

The aim of this study was to assess the attitudes and the knowledge of pregnant women and women planning a pregnancy, toward cystic fibrosis and carrier screening. The study population consisted of 60 pregnant women and 60 married non-pregnant women. The response rate was 85% and Cronbach’s coefficient alpha for the questionnaire was 0.65.

Fifty-seven and one-half percent of the respondents declared that were informed about cystic fibrosis, while only 12.5% were aware of their carrier status. Non-pregnant women, younger women and women with higher educational level had more knowledge about the disease ($p=0.015$, $p=0.03$ and $p=0.024$ respectively). Ninety-six percent of the respondents identified the importance and the necessity of carrier screening for cystic fibrosis even in an obligatory form. The main reasons for choosing prenatal screening were family history with cystic fibrosis and health scientists’ recommendation, while ignorance about the disease considered to be the main reason for not choosing screening. The 56.7% of the respondents indicated a willingness to terminate a pregnancy in case

that both women and their spouses are found to be cystic fibrosis carriers during pregnancy.

Findings of this study bring out the need for further education on cystic fibrosis as well as the introduction of appropriate prenatal screening for cystic fibrosis in order to reduce the frequency of occurrence of the disease.

Key words: cystic fibrosis, carrier screening, knowledge, perceptions

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

Α. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1^ο

ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ: ΓΕΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

1.1. Εισαγωγή

Η κυστική ίνωση (cystic fibrosis) είναι η πιο συχνή θανατηφόρος κληρονομική νόσος που απαντάται στην Καυκάσια φυλή της Ευρώπης. Το ποσοστό φορέας που είναι 1 άτομο ανά 25 και ο αυτοσωμικός υπολειπόμενος τρόπος μετάδοσης οδηγούν στη γέννηση 1 ασθενούς ανά 2500 παιδιά στη Βρετανία. Η επακόλουθη λειτουργική ανωμαλία οδηγεί σε ελαττωματική μεταφορά ιόντων και νερού κατά μήκος των επιθηλιακών κυττάρων.

Μολονότι, η νόσος είναι αποτέλεσμα ελλείμματος σε ένα μόνο γονίδιο που κωδικοποιεί ένα κανάλι ιόντων, υπάρχουν πολλές διαφορές στην κλινική έκφραση. Το αναπνευστικό σύστημα και το πάγκρεας είναι όργανα που προσβάλλονται περισσότερο με ποσοστό έως και 80% των ασθενών να υποφέρει από υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού και παγκρεατική ανεπάρκεια. Η κλινική συμπτωματολογία ξεκινά από τη γέννηση, με ειλεό από μηκόνιο ή στην πρώιμη παιδική ηλικία με υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού και αδυναμία ανάπτυξης βάρους (Albert K.R., 2004).

Στη χώρα μας περισσότεροι από 600.000 Έλληνες είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης. Υπάρχουν περισσότερα από 700 πάσχοντα παιδιά και νεαροί ενήλικες, ενώ κάθε χρόνο διαγιγνώσκονται 70-90 νέα περιστατικά (Ντουντουνάκης Σ., 2006).

1.2. Ιστορική αναδρομή

Η νόσος αναφέρεται και από την παράδοση (Albert K.R., 2004). Ιστορικά αρχεία από την εποχή του μεσαίωνα ανέφεραν ότι βρέφη και μικρά παιδιά των οποίων το δέρμα είχε αλμυρή γεύση διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο να πεθάνουν σε μικρή ηλικία. Το 1938 η D.Andersen στη Νέα Υόρκη περιέγραψε την κυστική ίνωση ως ξεχωριστή παγκρεατική και κλινική οντότητα γενετικής προέλευσης. Ο υπολειπόμενος αυτοσωμικός χαρακτήρας

προτάθηκε για πρώτη φορά από τους Andersen και Hodges το 1946 και επιβεβαιώθηκε το 1960 (Albert K.R., 2004, Brevis R.A.L., 2002).

Χρειάστηκαν περισσότερα από 30 χρόνια για την αποσαφήνιση του αιτιογενετικού και παθογενετικού μηχανισμού της κυστικής ίνωσης. Στη δεκαετία του '80 αρκετοί ερευνητές συμπεριλαμβανομένων των Quentin, Knowles και Boucher περιέγραψαν την παθολογική μεταφορά ιόντων στο επιθήλιο ασθενών με κυστική ίνωση.

Το 1989 ερευνητές από το Michigan και το Toronto ανακάλυψαν και κλωνοποίησαν με επιτυχία το γονίδιο της νόσου. Έκτοτε η έρευνα έχει εστιαστεί στην απόκτηση περισσότερων γνώσεων γύρω από τη σχέση ανάμεσα στη γενετική βλάβη, τους μηχανισμούς της νόσου και τις κλινικές εκδηλώσεις. Σήμερα, η έρευνα έχει ως σκοπό τη διόρθωση της γενετικής βλάβης και των κυτταρικών συνεπειών της.

1.3. Το χρονικό της κυστικής ίνωσης

Στον μεσαίωνα, τα έγγραφα της εποχής ανέφεραν ότι βρέφη και μικρά παιδιά των οποίων το δέρμα είχε αλμυρή γεύση διέτρεχαν αυξημένο κίνδυνο να πεθάνουν σε μικρή ηλικία. Το 1938 η Dorothy Andersen εισήγαγε τον όρο «κυστική ίνωση του παγκρέατος» με τον οποίο ορίστηκε η νόσος ως μια πολυσυστηματική πάθηση γενετικής προέλευσης. Στον πίνακα 1.1 φαίνονται αναλυτικά τα σημαντικότερα γεγονότα αναφορικά με την κυστική ίνωση.

-
- 1705** - Σε ένα βιβλίο λαογραφικού περιεχομένου αναφέρεται ότι ένα παιδί με αλμυρή γεύση είναι μαγεμένο.
- 1857** - Σε βιβλίο Παιδικών Τραγουδιών και Παιχνιδιών από την Ελβετία περιλαμβάνεται το μεσαιωνικό γνωμικό: «Αλίμονο στο παιδί που το φιλί στο μέτωπό του έχει γεύση αλμυρή, γιατί είναι μαγεμένο και σύντομα θα πεθάνει».
- 1938** – Η Δρ Dorothy Andersen περιγράφει για πρώτη φορά την κυστική ίνωση, ονομάζοντας την κυστική ίνωση του παγκρέατος.
- 1946** - Οι di Sant' Agnese και Andersen αναφέρουν για πρώτη φορά τη χρήση αντιβιοτικών κατά πνευμονικών λοιμώξεων σε ασθενείς με κυστική ίνωση.
- 1953** - Ο di Sant' Agnese και συνεργάτες του περιγράφουν την ανωμαλία του ιδρώτα στην κυστική ίνωση.
- 1955** - Εξετάζεται η χρήση παγκρεατικών ενζύμων.
- 1959** - Οι Gibson και Cook περιγράφουν μια ακριβή και ασφαλή μέθοδο για το τεστ ιδρώτα.
- 1964** - Οι Doershuk και Maththews περιγράφουν ένα σύγχρονο ολοκληρωμένο πρόγραμμα θεραπείας.
- 1978** - Χρησιμοποιούνται για πρώτη φορά παγκρεατικά ένζυμα με εντερικό περίβλημα.
- 1981-1983** - Περιγραφή των ανωμαλιών στη μεταφορά ηλεκτρολυτών από τους Knowles, Quinton και συνεργάτες.
- 1989** - Οι Tsui, Riordan και Collins ανακαλύπτουν το γονίδιο της κυστικής ίνωσης.
- 1990** - Διόρθωση του κυτταρικού ελαττώματος στη μεταφορά χλωρίου σε εργαστηριακή καλλιέργεια, με μεταφορά γονιδίων μέσω αδενοϊού.
- 1992** - Πρώτες δοκιμές γονιδιακής μεταφοράς σε ασθενείς με κυστική ίνωση.
-

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1.

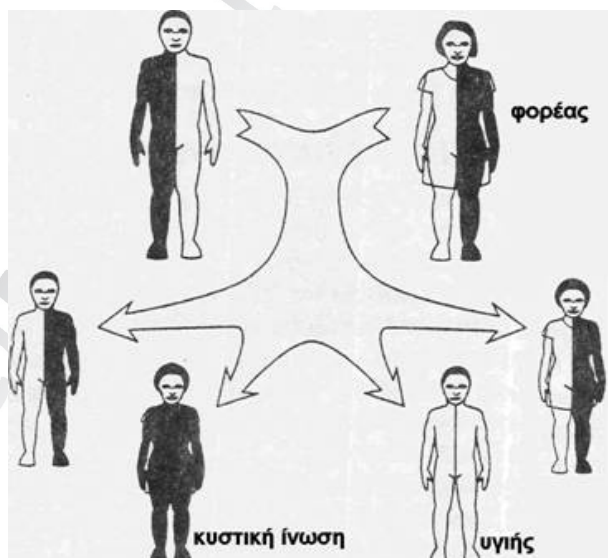
Το χρονικό της κυστικής ίνωσης.

(Τροποποιημένο από το βιβλίο του D.M. Orenstein "Cystic Fibrosis, A Guide for Patient and Family", 3η έκδοση)

1.4. Κληρονομικότητα

Το γονίδιο της κυστικής ίνωσης αποτελεί τη συχνότερη κληρονομική ανωμαλία και ένα από τα συχνότερα απαντώμενα στον ευρωπαϊκό πληθυσμό (Crofton J., 2004) . Περισσότερο από το 5,5% του ελληνικού πληθυσμού είναι φορείς , που σημαίνει περίπου 600.000 Έλληνες. Ο ετήσιος αριθμός περιπτώσεων στην Ελλάδα ανέρχεται σε 70-90 . Συνολικά υπολογίζεται ότι στη χώρα μας υπάρχουν 700-1000 πάσχοντες ενώ για την Ευρώπη υπολογίζεται ότι 1 στους 30 Ευρωπαίους είναι φορέας της νόσου και συνολικά στην Ευρώπη καταγράφονται περισσότεροι από 30.000 ασθενείς (Ντουντουνάκης Σ., 2006).

Το γονίδιο της ΚΙ είναι υπολειπόμενο και ευρίσκεται με συχνότητα περίπου 1 προς 25 στον γενικό πληθυσμό .Τα άτομα που πάσχουν είναι ομοζυγώτες. Η πιθανότητα ζευγαρώματος δυο ετεροζυγωτών φορέων είναι 1 στις 25*25 , δηλαδή 1 στις 625.Το 1 στα 4 παιδιά ετεροζυγωτών φορέων θα γεννηθεί με κυστική ίνωση (Εικ.1.1). Το γεγονός αυτό βρίσκεται σε συμφωνία με την παρατηρούμενη συχνότητα της κυστικής ίνωσης που είναι περίπου 1 ανά 2000 έως 2500 γεννήσεις ζώντων (Crofton J., 2004) .



ΕΙΚΟΝΑ 1.1

Κληρονομικότητα της κυστικής ίνωσης

Συνήθως απουσιάζει το οικογενειακό ιστορικό κυστικής ίνωσης. Υπάρχει πιθανότητα 1 προς 4 να γεννηθεί πάσχον τέκνο αν υπάρχει αδερφός πάσχων στην οικογένεια , πιθανότητα 1 προς 50 εάν πάσχει ετεροθαλής αδερφός και πιθανότητα 1 προς 2000 αν πάσχει πρώτος εξάδελφος (Πίνακας 1.2) (Crofton J, 2004) .

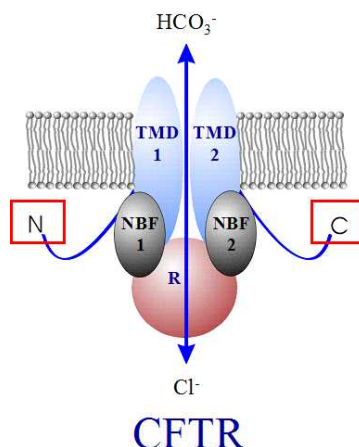
ΓΟΝΕΙΣ	ΥΓΙΕΣ ΠΑΙΔΙ	ΠΑΙΔΙ ΦΟΡΕΑΣ ΤΟΥ ΠΑΘΟΛΟΓΙΚΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ	ΠΑΣΧΩΝ ΠΑΙΔΙ
Υγιής + φορέας	50%	50%	0%
Δύο φορείς	25%	50%	25%
Υγιής + Ασθενής ΚΙ	0%	100%	0%
Φορέας + Ασθενής με ΚΙ	0%	50%	50%

ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2

Προσδιορισμός πιθανοτήτων γέννησης παιδιού με κυστική ίνωση

1.5. Γενετική

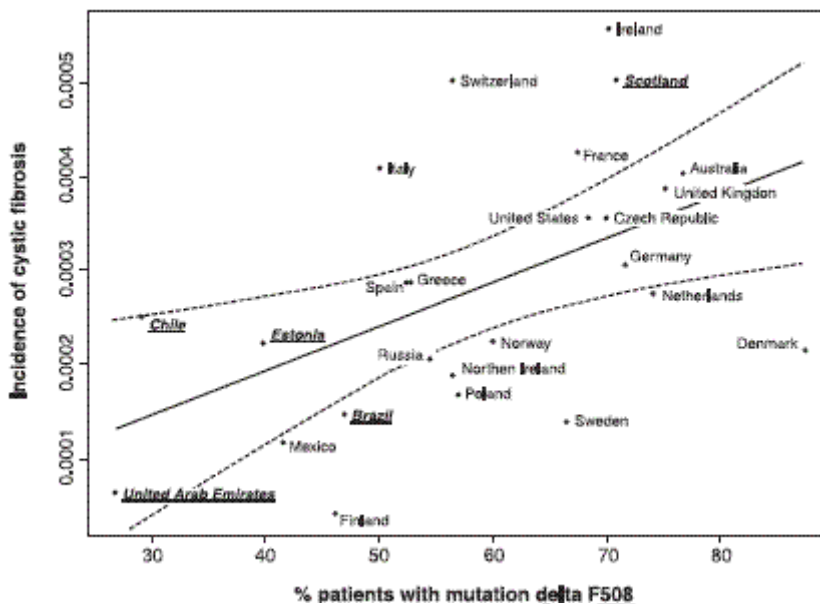
Η αιτία της κυστικής ίνωσης είναι μια μετάλλαξη στο μακρό σκέλος του χρωμοσώματος 7 που κωδικοποιεί ένα πρωτεϊνικό προϊόν που είναι γνωστό ως ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator – CFTR) (εικόνα 1.2). Η πρωτεΐνη αυτή λειτουργεί σαν ένας διάυλος χλωρίου που έχει και ρυθμιστική δράση στους διαύλους νατρίου που εντοπίζονται στην κυτταρική μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων. Το γονίδιο της κυστικής ίνωσης έχει μήκος περίπου 250.000 ζεύγη βάσεων και περισσότερες από 600 μεταλλάξεις του γονιδίου έχουν περιγραφεί μέχρι σήμερα. Η πιο συχνή μετάλλαξη είναι η ΔF508 που χαρακτηρίζεται από απώλεια μιας φαινυλαλανίνης από το πρωτεϊνικό προϊόν του γονιδίου. Η μετάλλαξη οφείλεται σε απώλεια τριών βάσεων από το γονίδιο (Brevis R., 2004).



ΕΙΚΟΝΑ 1.2

*Ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης/ CFTR
(Τροποποιημένο από <http://www.stanford.edu/class/psych121/humangenome-CF.htm>)*

Η μοριακή διαταραχή της νόσου στη χώρα μας παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια. Από τη μελέτη 450 ασθενών που νοσηλεύονται στη μονάδα Ινοκυστικής νόσου του Νοσοκομείου Παιδών «Αγία Σοφία» διαπιστώθηκαν τα εξής: Οκτώ μεταλλάξεις καλύπτουν ποσοστό 74% των χρωμοσωμάτων (F508del: 53,4%), δεκατέσσερις μεταλλάξεις παρουσιάζονται με ποσοστά μεταξύ 0,5 και 1% ενώ οι υπόλοιπες 61 εντοπίστηκαν σε 1-3 αλληλία. Από τα στοιχεία αυτά προκύπτει ότι 83 μεταλλάξεις καλύπτουν το 91% των χρωμοσωμάτων καταλήγοντας σε 103 διαφορετικούς γονότυπους ενώ αδιευκρίνιστο παραμένει το 9% των χρωμοσωμάτων (Εικ.1.3).

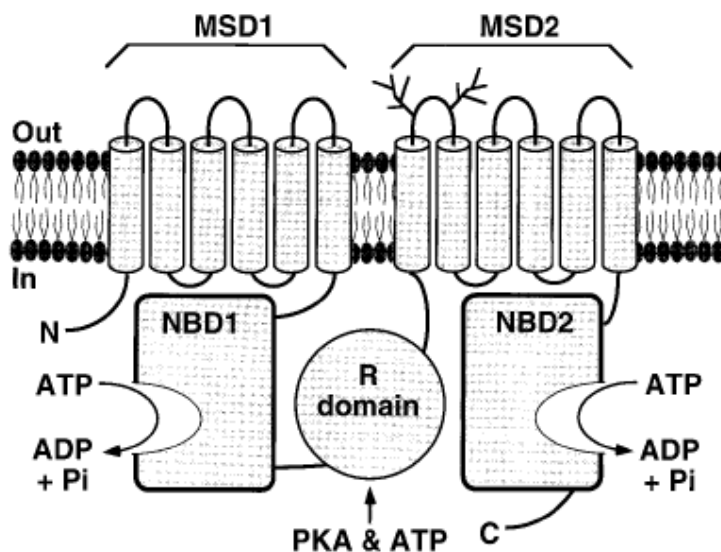


ΕΙΚΟΝΑ 1.3

Εκατοστιαία αναλογία ασθενών με τη πιο συχνή μετάλλαξη dF508 και τη συχνότητα της κυστικής ίνωσης

(Τροποποιημένο από Journal of Pediatrics, 2008, 24:132)

Το σημαντικότερο πρόβλημα στην κυστική ίνωση αφορά την παρουσία ανώμαλης, παχύρρευστης και κολλώδους βλέννας σε όλα τα όργανα που καλύπτονται από επιθήλιο. Κυρίως εντοπίζεται σε όργανα του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού, του αναπαραγωγικού συστήματος, της ηπατοχολικής οδού και του παγκρέατος. Η διαταραχή των διαύλων ιόντων που προκαλείται από την ελαττωματική πρωτεΐνη οδηγεί στην παραγωγή παχύρρευστης βλέννας που προκαλείται χαρακτηριστικά στην κυστική ίνωση. Οι παθογενετικοί μηχανισμοί που οδηγούν στη βλάβη αυτή δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Ωστόσο η γνώση της διεργασίας έχει διευκολύνει στην κατανόηση της πολυοργανικής συμμετοχής και της ποικιλίας των κλινικών εκδηλώσεων που συναντώνται (Brevis R., 2004).



ΕΙΚΟΝΑ 1.4

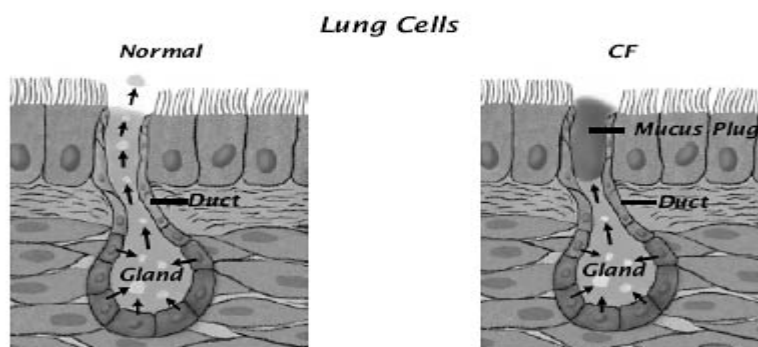
*Μοριακή δομή του CFTR στη Κυστική Ίνωση
(Τροποποιημένο από <http://www.actaps.com.cn>)*

1.6. Παθολογοανατομία

Η λειτουργία της CFTR ως διαύλου χλωρίου στη μεμβράνη των επιθηλιακών κυττάρων και η πρωτοπαθής βλάβη της φυσιολογίας του οργανισμού στην κυστική ίνωση είναι η μειωμένη αγωγιμότητα χλωρίου στις επιθηλιακές μεμβράνες κυρίως του αναπνευστικού, του γαστρεντερικού, του αναπαραγωγικού συστήματος, της ηπατοχολικής οδού και του παγκρέατος. Η αδυναμία των ιδρωτοποιών αδένων να επαναρροφήσουν τα ιόντα χλωρίου σε αυξημένες συγκεντρώσεις χλωρίου και νατρίου στον ιδρώτα αποτελεί χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου (Brevis R., 2004).

1.6.1. Αναπνευστικό σύστημα

Η πνευμονική βλάβη χαρακτηρίζεται από βρογχεκτασία. Υπάρχει διάταση των βρόγχων με επίμονη φλεγμονή των τοιχωμάτων των αεραγωγών και του πνευμονικού παρεγχύματος (εικόνα 1.5). Οι βρογχικές εκκρίσεις είναι πυώδεις και μονίμως αποικισμένες από μικρόβια. Παράγεται αυξημένη ποσότητα πτυέλων από τα οποία ένα μέρος προέρχεται από τους υπερτροφικούς βλεννογόνους αδένες (Crofton J, 2004). Η ανοσολογική απάντηση του οργανισμού αδυνατεί να σταματήσει τη λοίμωξη και αρχίζει ένας παθολογικός κύκλος λοίμωξης και φλεγμονής που οδηγεί στην καταστροφή των πνευμόνων, βρογχεκτασία, αναπνευστική ανεπάρκεια και τελικά στο θάνατο (Brevis R., 2004).



ΕΙΚΟΝΑ 1.5

Η ΚΙ προκαλεί απόφραξη των αδένων με βλεννώδεις εκκρίσεις

(Τροποποιήθηκε από: http://www.hrinc.biz/patientcaregivers.asp?issue=cystic_fibrosis)

1.6.2. Πεπτικό σύστημα

Το πάγκρεας σχεδόν πάντα επηρεάζεται, αν και ποσοστό 10% των ασθενών δεν έχουν κλινικές ενδείξεις παγκρεατικής ανεπάρκειας (Brevis R., 2004). Στο πάγκρεας η παθολογική διακίνηση των ιόντων οδηγεί στην απόφραξη των μικρών πόρων. Τα παγκρεατικά ένζυμα αδυνατούν να φτάσουν στο λεπτό έντερο και αυτό έχει ως αποτέλεσμα τη δυσαπορρόφηση των λιπών με στεατόρροια και αδυναμία πρόσληψης βάρους. Η προοδευτική καταστροφή της ενδοκρινούς μοίρας του παγκρέατος μπορεί να προκαλέσει διαβήτη. Οι διαταραχές στην έκκριση χολής και στην απορρόφηση αυξάνουν την επίπτωση της χολολιθίασης και της χολικής κίρρωσης. Ο ειλεός από μηκόνιο που υπάρχει περίπου στο 10% των νεογνών με κυστική ίνωση και το σύνδρομο περιφερικής

απόφραξης του εντερικού σωλήνα που εμφανίζεται σε μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες, πιθανώς οφείλονται στη συμπίκνωση του εντερικού περιεχομένου (Brevis R., 2004).

1.6.3. Αναπαραγωγικό σύστημα

Ποσοστό πάνω από το 99% των αρρένων ασθενών με κυστική ίνωση είναι στείροι λόγω ατελούς ανάπτυξης των πόρων του Wolff γεγονός που διαγιγνώσκεται με την πραγματοποίηση βιοψίας όρχεων για τον έλεγχο σπερματογένεσης. Η επιδιδυμίδα και ο σπερματικός πόρος απουσιάζουν μερικώς ή πλήρως, ενώ οι σπερματοδόχες κύστεις μπορεί να είναι πολύ μικρές ή να απουσιάζουν. Πολλές γυναίκες παρουσιάζουν έλλειψη ωορρηξίας λόγω της χρόνιας πνευμονοπάθειας αν και η γονιμότητα μπορεί να φθάνει ακόμη και το 20% (Brevis R., 2004).

1.6.4. Άλλες νόσοι

Χολική κίρρωση: Οι εκκρίσεις και η χολή συμπυκνώνονται, τα χοληφόρα αγγεία πολλαπλασιάζονται και αναπτύσσεται φλεγμονώδης αντίδραση σε ποσοστό περίπου 30% των ασθενών με κυστική ίνωση. Σπάνια είναι η εξέλιξη σε κίρρωση (Crofton J., 2004, Brevis R., 2004).

Πολύποδες ρινός: Ο μηχανισμός ανάπτυξης πολύποδων ρινός σε ασθενείς με κυστική ίνωση δεν είναι γνωστός (Crofton J., 2004).

1.7. Κλινική εικόνα

1.7.1. Βρέφη και μικρά παιδιά

Ειλεός μηκωνίου

Το 10% των παιδιών με κυστική ίνωση εμφανίζουν κατά τη γέννηση ειλεό από μηκόνιο. Ο ειλεός από μηκόνιο είναι μια μορφή εντερικής απόφραξης που οφείλεται στη συμπυκνωμένη κολλώδη κοπρανώδη μάζα, λόγω έλλειψης των παγκρεατικών ενζύμων και στη μειωμένη έκκριση νερού στον αυλό του εντέρου. Η απόφραξη του εντερικού σωλήνα είναι εμφανής μέσα τις πρώτες ώρες μετά τη γέννηση (Crofton J., 2004)

Υπολειπομένη ανάπτυξη

Άνω του 50% των παιδιών με κυστική ίνωση έχουν εμφανή δυσαπορρόφηση στην ηλικία των 6 μηνών με ελάττωση του ρυθμού ανάπτυξης, υπολειπόμενο βάρος (παρά τη μεγάλη όρεξη και κατανάλωση τροφής), κοιλιακό μετεωρισμό και άφθονες κοπιώδεις κενώσεις λόγω δυσαπορρόφησης του λίπους. Μερικά παιδιά εξάλλου εμφανίζουν πρόπτωση ορθού (Crofton J., 2004, Brevis R., 2004).

Αναπνευστικό σύστημα

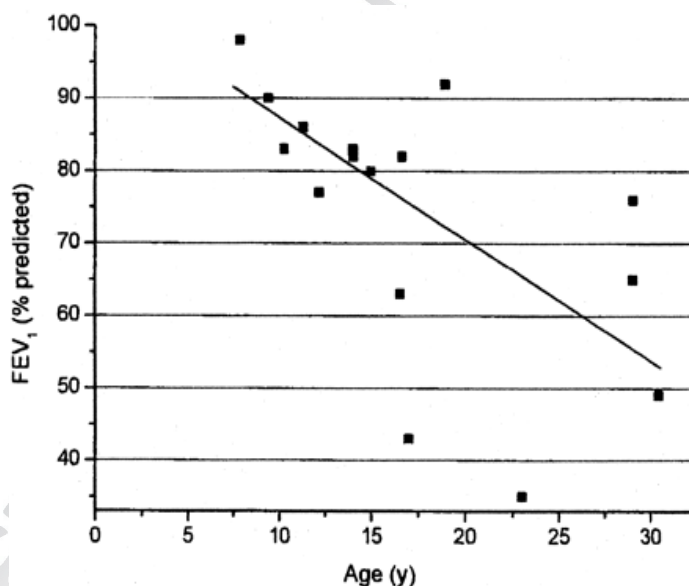
Τα συμπτώματα από το αναπνευστικό σύστημα μπορούν να εκδηλωθούν σε κάθε ηλικία. Οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού συστήματος ταχέως αποκτούν έντονες κλινικές εκδηλώσεις με βήχα, παραγωγή πτυέλων και συριγμό. Τα μικρά παιδιά δεν έχουν απόχρεμψη, αλλά ο βήχας είναι έντονος και παραγωγικός. Ο συριγμός είναι συχνός σε μικρότερα παιδιά (Crofton J., 2004, Brevis R., 2004).

1.7.2. Μεγαλύτερα παιδιά και ενήλικες

Αναπνευστική νόσος

Ο επίμονος βήχας και η παραγωγή πυωδών πτυέλων οδηγούν στην ανάπτυξη βρογχεκτασίας. Η προοδευτική πνευμονική καταστροφή συνοδεύεται από πληκτροδακτυλία και προοδευτική απόφραξη των αεραγωγών, μερικές φορές και από συριγμό.

Καθώς η νόσος και η φλεγμονή εξελίσσονται, η καταστροφή των πνευμόνων γίνεται όλο και μεγαλύτερη με επιδείνωση της απόφραξης των αεραγωγών, καταστροφή του πνευμονικού παρεγχύματος, διαταραχή της ανταλλαγής αερίων και εμφάνιση υποξαιμίας, υπερκαπνίας και πνευμονικής καρδιάς (Εικ.1.6).



ΕΙΚΟΝΑ 1.6

Η αναπνευστική δυσχέρεια προκαλεί σημαντική ελάττωση στους αναπνευστικούς όγκους

(Τροποποιήθηκε από www.39kf.com/cooperate/qk/American-Society-for-Nutrition/048002/2008-12-28-551412.shtml)

Η εμμένουσα πνευμονική φλεγμονή προκαλεί υπερτροφία των βρογχικών αρτηριών και η αιμόπτυση είναι συχνή εκδήλωση. Πνευμοθώρακας συμβαίνει στο 5-10%

των ασθενών με προχωρημένη νόσο και μπορεί να χρειαστεί ταχεία τοποθέτηση σωλήνα παροχέτευσης (Crofton J., 2004, Brevis R., 2004).

Πεπτικό σύστημα

Περίπου το 85 % των ασθενών με κυστική ίνωση έχουν παγκρεατική ανεπάρκεια και δυσαπορρόφηση λίπους λόγω έλλειψης λιπάσης. Σαν αποτέλεσμα της μη απορρόφησης λίπους και πρωτεϊνών, οι ασθενείς εμφανίζουν συμπτώματα όπως διάταση της κοιλιάς, και αρκετά ογκώδη και λιπαρά κόπρανα με χαρακτηριστική δυσάρεστη οσμή. Εάν δεν αντιμετωπισθεί έγκαιρα, η εντερική δυσαπορρόφηση μπορεί να οδηγήσει σε σοβαρές διαταραχές της θρέψης και σε καταστάσεις αβιταμίνωσης, που αφορά ιδιαίτερα τις λιποδιαλυτές βιταμίνες (Crofton J., 2004, Brevis R., 2004).

Αναπαραγωγικό σύστημα

Η ανδρική στειρότητα δεν αναστρέφεται με εγχείρηση. Προκαλεί ανησυχία και κατάθλιψη, μειώνοντας παράλληλα την πιθανότητα εύρεσης σεξουαλικού συντρόφου. Οι γυναίκες με προχωρημένη νόσο έχουν ελαττωμένη γονιμότητα, ενώ γυναίκες με ήπια προσβολή είναι γόνιμες.

Για τις πάσχουσες γυναίκες υπάρχει πάντα η πιθανότητα της γέννησης ενός πάσχοντος τέκνου. Η αρχική πιθανότητα είναι 1 προς 50 εάν είναι άγνωστη η κατάσταση του πατέρα όσον αφορά το χρωμόσωμα 7. Εάν η ανάλυση του DNA αποκαλύψει ότι ο πατέρας δεν είναι φορέας καμιάς από τις γνωστές γενετικές παραλλαγές, τότε δεν υπάρχει κίνδυνος γέννησης πάσχοντος παιδιού, μολονότι όλα τα τέκνα θα είναι φορείς. Εάν ο πατέρας είναι φορέας τα μισά από τα τέκνα θα εμφανίσουν την νόσο και τα άλλα μισά θα είναι φορείς (Crofton J., 2004).

1.8. Άλλες επιπλοκές

Τα προβλήματα στους ανώτερους αεραγωγούς συχνά οδηγούν σε επίμονη παραρρινοκολπίτιδα και ρινικούς πολύποδες. Η αρθροπάθεια της κυστικής ίνωσης πιθανώς οφείλεται στην εναπόθεση στις αρθρώσεις συμπλεγμάτων αντιγόνων-αντισωμάτων που παράγονται από την ανοσολογική απάντηση των βακτηριακών πνευμονικών λοιμώξεων. Δερματικά εξανθήματα λόγω αγγειίτιδας μπορεί να υπάρχουν. Σε υψηλές θερμοκρασίες υπάρχει αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης θερμοπληξίας εξαιτίας της υπερβολικής απώλειας άλατος με τον ιδρώτα. Με την πάροδο του χρόνου εμφανίζονται αρκετές επιπλοκές όπως οστεοπόρωση και αμυλοείδωση. Οι ασθενείς με κυστική ίνωση αντιμετωπίζουν μεγάλες κοινωνικές και συναισθηματικές εντάσεις που έχουν σχέση με το προσδόκιμο επιβίωσης, την ανεύρεση εργασίας και την ικανότητα τους γενικότερα να αντιμετωπίσουν μια τόσο σύνθετη νόσο (Brevis R., 2004).

1.9. Διάγνωση

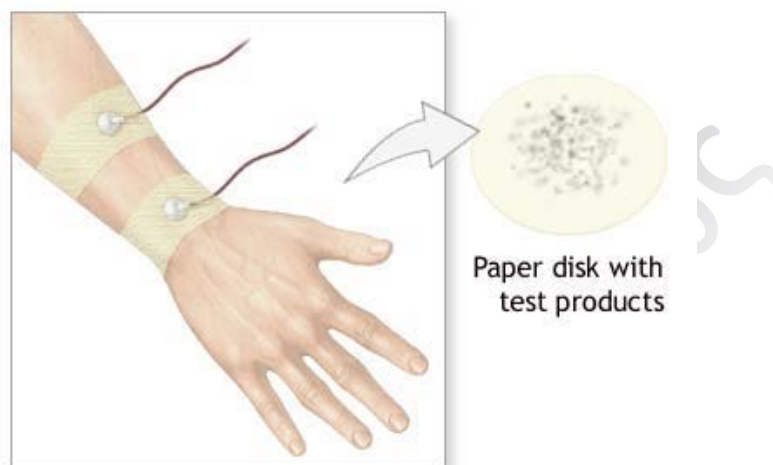
Η διάγνωση της κυστικής ίνωσης βασιζόταν κυρίως στις παθολογικές υψηλές συγκεντρώσεις νατρίου και χλωρίου στη δοκιμασία του ιδρώτα σε συνδυασμό με τις χαρακτηριστικές κλινικές εκδηλώσεις, όπως είναι οι υποτροπιάζουσες λοιμώξεις του αναπνευστικού και οι ενδείξεις παγκρεατικής ανεπάρκειας. Πλέον, η διάγνωση επιβεβαιώνεται με την ανεύρεση δυο γνωστών μεταλλάξεων της κυστικής ίνωσης μετά την ανάλυση DNA (Albert K.R., 2004).

1.9.1 Δοκιμασία ιδρώτα

Στην κυστική ίνωση, η διαταραχή της μεταφοράς των ιόντων έχει ως αποτέλεσμα την αδυναμία επαναπορρόφησης ιόντων χλωρίου από τον ιδρώτα. Επομένως, οι υψηλές συγκεντρώσεις χλωρίου και νατρίου στον ιδρώτα είναι ένα χαρακτηριστικό γνώρισμα της νόσου (Albert K.R., 2004).

Η δοκιμασία ιδρώτα παραμένει η εξέταση εκλογής για τη διάγνωση της νόσου αν και όλες οι μέθοδοι δεν οδηγούν πάντα στη διάγνωση. Η δοκιμασία των Gimson και Cooke του 1959 έχει εξεταστεί με λεπτομέρεια. Ο ιδρώτας διεγείρεται μέσω

ιοντοφόρεσης με πιλοκαρπίνη (ένα ασθενές ηλεκτρικό ρεύμα βοηθά στην είσοδο πιλοκαρπίνης στο δέρμα) και συγκεντρώνεται πάνω σε προζυγισμένα φίλτρα (Εικ.1.7).



ΕΙΚΟΝΑ 1.7

Δοκιμασία ιδρώτα(sweat test)

(Τροποποιημένο από <http://adam.about.com/encyclopedia/Sweat-test.htm>)

Τουλάχιστον 100 mg ιδρώτα θα πρέπει να αναλύονται για νάτριο και χλώριο. Το χλώριο έχει πιο διακριτές τιμές από ότι το νάτριο και έτσι το νάτριο δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται μόνο του για τη διάγνωση της κυστικής ίνωσης. Είναι πιθανώς σωστό να θεωρείται συγκέντρωση μεγαλύτερη των 70 mmol/L και για τα δύο ιόντα ως σίγουρα παθολογική , συγκέντρωση κάτω από 50 mmol/L ως φυσιολογική και συγκέντρωση μεταξύ 50-70 mmol/L ως αμφίβολη (Albert K.R., 2004).

Συσχέτιση της τιμής των χλωρίου με τη νόσο

Τιμές των χλωρίου στον ιδρώτα

> 70 mmol/L Παθολογικό

50-70 mmol/L Οριακό

<50 mmol/L Φυσιολογικό

Τιμές 40-60 mmol/L απαιτούν προσεκτική αξιολόγηση βασιζόμενη κυρίως στην κλινική εικόνα (Ντουντουνάκης Σ., 2006)

1.9.2. Ανάλυση DNA

Η ανακάλυψη του γονιδίου της κυστικής ίνωσης το 1989 οδήγησε στην ανάπτυξη της γονιδιακής ανάλυσης ως διαγνωστικό μέσο. Η μέθοδος αυτή μπορεί να χρησιμεύσει για την ανίχνευση των φορέων της νόσου και να εφαρμοστεί σε υλικό βιοψίας που περιέχει χοριακές λάχνες με σκοπό την προγεννητική διάγνωση.

Εντούτοις, έχουν βρεθεί περισσότερες από 500 μεταλλάξεις του γονιδίου της κυστικής ίνωσης και είναι δυνατή η εξέταση μόνο για τις πιο συχνές μεταλλάξεις καθιστώντας δύσκολο τον εντοπισμό της κυστικής ίνωσης που οφείλεται σε σπάνιες μεταλλάξεις. Η ανάλυση του DNA δίνει τη δυνατότητα διάγνωσης της νόσου ακόμη και σε ασθενείς με ήπια κλινική εικόνα και έχει επομένως διευρύνει τις γνώσεις για το κλινικό φάσμα της νόσου. Ασθενείς που εκδηλώνουν τη νόσο έχουν κληρονομήσει δυο μεταλλαγμένα γονίδια ένα από κάθε γονέα. Οι φορείς της νόσου έχουν μόνο ένα παθολογικό γονίδιο και δεν εμφανίζουν συμπτώματα της νόσου (Albert R., 2004).

1.9.3. Έλεγχος του γενικού πληθυσμού

Η πρόωμη διάγνωση της κυστικής ίνωσης επιτρέπει την έγκαιρη θεραπευτική παρέμβαση γεγονός που οδηγεί σε καλύτερη πρόγνωση. Βρέφη με κυστική ίνωση έχουν αυξημένη δραστηριότητα ανοσοαντιδραστικής θρυψίνης στον ορό. Αυτή μετράται με μια δοκιμασία κατά την οποία χρησιμοποιείται μια σταγόνα αίματος πάνω σε φίλτρο Guthrie ως τμήμα ελέγχου των νεογέννητων για νόσους όπως η φαινυλκετονουρία και ο υποθυρεοειδισμός (Albert R., 2004).

1.10. Θεραπεία

Πάνω από το 98% των ασθενών με κυστική ίνωση καταλήγουν λόγω αναπνευστικής ανεπάρκειας ή αναπνευστικών επιπλοκών. Η κύρια θεραπεία στην κυστική ίνωση έχει ως σκοπό την αντιμετώπιση των κλινικών συνεπειών της βασικής διαταραχής. Νέα συστήματα λήψης των φαρμάκων και εξελιγμένες μορφές αντιμικροβιακών, αντιφλεγμονωδών και βλεννορρυθμιστικών φαρμάκων σε συνδυασμό με την κλασική αναπνευστική φυσικοθεραπεία και θρεπτικά υποκατάστατα έχουν συμβάλλει αποφασιστικά στην αύξηση της μέσης επιβίωσης και στην βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών με κυστική ίνωση. Οι εξελίξεις αυτές ωστόσο αποτελούν απλά εργαλεία αντιμετώπισης και δεν μπορούν να διορθώσουν την βασική βλάβη και να οδηγήσουν στην ίαση.

Σκοπός της γενικής αντιμετώπισης της κυστικής ίνωσης είναι η πρόληψη της νόσου ή η επιβράδυνση της επιδείνωσης της αναπνευστικής λειτουργίας και η βελτίωση της θρεπτικής κατάστασης και της ποιότητας ζωής του ασθενούς (Brevis R., 2002).

Η κυστική ίνωση προσβάλλει πολλά συστήματα. Πολλά από τα προβλήματα των επιμέρους συστημάτων αφορούν από κοινού τόσο τους ενήλικες και όσο και τα παιδιά. Ομοίως η οργάνωση της φροντίδας μπορεί να εφαρμοστεί και στις δυο ομάδες ασθενών αν και λόγω της φύσης της νόσου τα παιδιατρικά κέντρα θα πρέπει να είναι περισσότερο εξειδικευμένα. Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα παιδιά με κυστική ίνωση έχουν καλύτερη πορεία όταν η φροντίδα τους γίνεται οργανωμένα σε ένα εξειδικευμένο κέντρο.

Η παροχή υπηρεσιών από οργανωμένη ομάδα είναι καθοριστικής σημασίας για την αποτελεσματική αντιμετώπιση της νόσου. Η ομάδα θα πρέπει να περιλαμβάνει ιατρούς, νοσηλευτές, διαιτολόγους, φυσιοθεραπευτές, κοινωνικούς λειτουργούς και ψυχολόγους (Albert K.R., 2004).

Για την καλύτερη χρήση της σύγχρονης διαθέσιμης θεραπευτικής αγωγής και για την εφαρμογή νέων θεραπειών οι πάσχοντες θα πρέπει να απευθύνονται σε ειδικά κέντρα. Τα βασικά στοιχεία της θεραπείας περιλαμβάνουν την κάθαρση των βρογχικών εκκρίσεων με φυσιοθεραπεία, την αντιμετώπιση των πνευμονικών λοιμώξεων με

αντιβιοτικά και τη σωστή θρέψη του ασθενούς με χορήγηση παγκρεατικών ενζύμων και με διαιτητική υποστήριξη (Brevis R.A.L., 2002).

1.10.1. Αναπνευστικό σύστημα

Βρογχική παροχέτευση

Οι παχύρρευστες πυώδεις εκκρίσεις οδηγούν σε απόφραξη των αεραγωγών. Σε όλα τα στάδια της νόσου είναι απαραίτητη η κάθαρση των αεραγωγών από τις εκκρίσεις. Πολυάριθμες τεχνικές μπορούν να χρησιμοποιηθούν, όπως η παροχέτευση θέσεως, οι πλήξεις του θώρακα και οι συσκευές θετικής εκπνευστικής πίεσης, ώστε να αποκολληθούν και να αποβληθούν οι εκκρίσεις από τους περιφερικούς βρόγχους. Καθώς ο πάσχων μεγαλώνει είναι σημαντικό να μπορεί να παροχετεύει μόνος του τις βρογχικές εκκρίσεις.

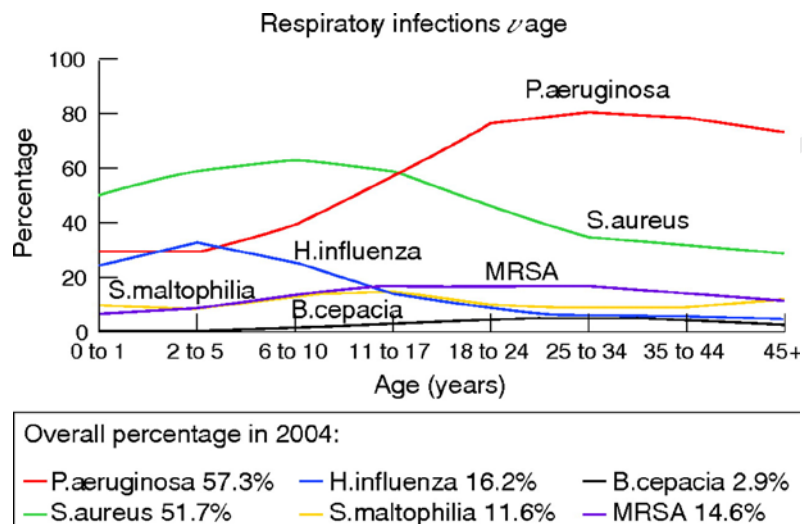
Οι τεχνικές αναπνοής είναι αρκετά αποτελεσματικές και πολύ δημοφιλείς στους ενήλικους ασθενείς. Περιλαμβάνουν τον έλεγχο της αναπνοής, τεχνικές θωρακικής έκπτυξης και τεχνικές δυναμικής εκπνοής που απελευθερώνουν εκκρίσεις από τους περιφερικούς βρόγχους. Η άσκηση βοηθάει τη φυσικοθεραπεία αλλά σε καμιά περίπτωση δεν την αντικαθιστά (Brevis R.A.L., 2002).

Φαρμακευτική αγωγή

Σήμερα χρησιμοποιούνται πολυάριθμες αντιβιοτικές θεραπείες. Ο *Staphylococcus aureus* αποτελεί κύριο παθογόνο της νόσου στην πρώτη παιδική ηλικία και στη περίπτωση αυτή χορηγείται φλουκλοξακιλίνη για μακρύ χρονικό διάστημα για την καταστολή της λοίμωξης. Επιπλέον, αντιβιοτικά από το στόμα χορηγούνται κατά την έξαρση της νόσου με βάση τις καλλιέργειες πτυέλων και το αντιβιογράμμα (Brevis R.A.L., 2002).

Η *Pseudomonas aeruginosa* (Εικ. 1.8) θεωρείται ως το κύριο παθογόνο μικρόβιο της κυστικής ίνωσης που συνήθως ακολουθεί τις επανειλημμένες λοιμώξεις από άλλα μικρόβια. Η επίπτωση αυξάνει με την ηλικία και γύρω στο 80% των ασθενών γύρω από την ηλικία των 26 ετών στις ΗΠΑ είναι αποικισμένοι αν και η ίδια μελέτη έδειξε

επίπτωση 21% στους ασθενείς ηλικίας μικρότερης του 1 έτους (Albert K.R., 2004). Η εισβολή του αποικισμού *Pseudomonas* θεωρείται σοβαρή αφού σχετίζεται με αυξημένο ρυθμό έκπτωσης της αναπνευστικής λειτουργίας (Albert K.R., 2004).



ΕΙΚΟΝΑ 1.8

H P. aeruginosa θεωρείται ως το κύριο παθογόνο μικρόβιο της ΚΙ
(Τροποποιημένο από *Thorax*, 2007, 62:360-367)

Προσπάθειες καταστολής των συνεπειών της λοίμωξης γίνονται με μακροχρόνια χορήγηση αντιβιοτικών με νεφελοποιητή.

Κατά τις παροξύνσεις ή κατά τη μείωση της αναπνευστικής λειτουργίας χορηγούνται επιπρόσθετα ενδοφλεβίως αντιβιοτικά για την ψευδομονάδα. Η θεραπεία διαρκεί συνήθως 14 ημέρες και απαιτούνται υψηλές δόσεις αντιβιοτικών ώστε να διαπεράσουν τον κατεστραμμένο βρογχικό βλεννογόνο. Η ενδοφλέβια αντιβιοτική θεραπεία μπορεί να γίνει εκτός νοσοκομείου, στο σπίτι από τον ίδιο τον πάσχοντα, μετά από εκπαίδευση.

Μερικοί ασθενείς με κυστική ίνωση έχουν αναστρέψιμη απόφραξη των αεραγωγών και μπορεί να τους βοηθήσει η θεραπεία με βρογχοδιασταλτικά φάρμακα και εισπνεόμενα στεροειδή (Albert K.R., 2004).

Τα πτύελα των ασθενών με κυστική ίνωση περιέχουν υψηλές συγκεντρώσεις DNA που προέρχεται από τον πυρήνα κατεστραμμένων ουδετερόφιλων .Το γεγονός αυτό μετατρέπει τα πτύελα σε κολλώδη με αποτέλεσμα να είναι δύσκολο να αποβληθούν. Η ανασυνδυασμένη ανθρώπινη δεοξυριβονουκλεάση (DNAση) είναι ένα ένζυμο που παράγεται με τη γενετική μηχανική και συμβάλλει στη μείωση της ινοελαστικότητας των πτυέλων .Η νέα αυτή θεραπεία χορηγείται με νεφελοποιητή , βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία και ελαττώνει τον αριθμό των παροξύνσεων σε κάποιους ασθενείς(Albert K.R., 2004).

1.10.2. Διατροφή

Η διαιτητική παρακολούθηση είναι πολύ σημαντική, καθώς είναι δύσκολη η πρόσληψη πολλών θερμίδων χωρίς ικανή πρόσληψη λίπους και αυτό απαιτεί καθοδήγηση με διατήρηση των παγκρεατικών ενζύμων σε φυσιολογικά επίπεδα. Επιπρόσθετα, η δυσαπορρόφηση οδηγεί σε χαμηλή απορρόφηση λιποδιαλυτών βιταμινών οπότε συνιστάται σε σταθερή βάση η λήψη συμπληρωμάτων βιταμινών A, D, E. Όταν οι πάσχοντες διατηρούν ένα δείκτη μάζας σώματος μεταξύ 19-20 θα πρέπει να λαμβάνουν συμπληρώματα από το στόμα υψηλής θερμιδικής ενέργειας. Ασθενής σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου συχνά χρειάζονται και επιπρόσθετα μέτρα (Albert K.R., 2004).

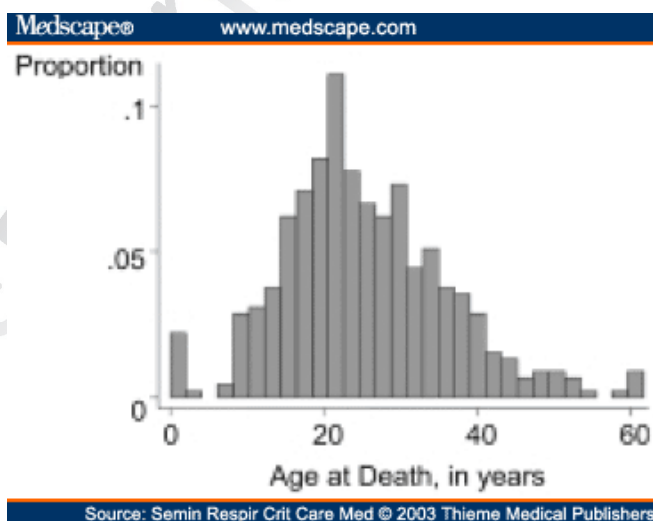
1.10.3. Προχωρημένο στάδιο της νόσου

Για τους πάσχοντες με νόσο τελικού σταδίου η αμφοτερόπλευρη μεταμόσχευση πνευμόνων αποτελεί την μοναδική εναλλακτική θεραπεία. Οι ανάγκες σε μοσχεύματα (που ξεπερνούν τον αριθμό των διαθέσιμων οργάνων για μεταμόσχευση και απαιτεί χρόνο αναμονής 18-24 μήνες) και η προετοιμασία των ασθενών και του οικογενειακού περιβάλλοντος αποκλείουν την μεταμόσχευση πνεύμονα σαν επείγουσα επέμβαση. Παράγοντες εξάλλου όπως η πυλαία υπέρταση, η σοβαρή υποθρεψία μπορεί να καταστήσουν απαγορευτική την μεταμόσχευση. Το ποσοστό επιβίωσης μετά από μεταμόσχευση πνεύμονα είναι 73% για τον πρώτο χρόνο, 63% σε 2 χρόνια και 57% σε 3 χρόνια με τους ασθενείς να απολαμβάνουν γενικά μια καλή ποιότητα ζωής (Brevis R.A.L.,2002).

1.11. Πρόγνωση

Παρά την έρευνα και την εξέλιξη της τεχνολογίας , η κυστική ίνωση θεωρείται ακόμα και σήμερα σαν μια χρόνια, προϊούσα , θανατηφόρος νόσος. Η αυξημένη κατανόηση της παθοφυσιολογίας της νόσου σε συνδυασμό με την πιο έγκυρη διάγνωση και καλύτερη αντιμετώπιση, έχουν οδηγήσει σε αύξηση της μέσης επιβίωσης (Brevis R.A.L., 2002).

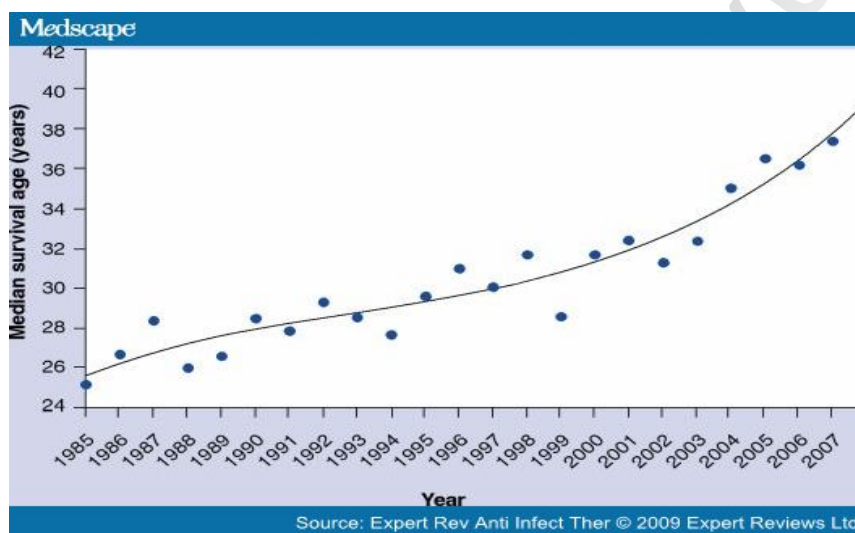
Το 1950 η επιβίωση πέρα των 10 ετών ήταν ασυνήθης (Brevis R.A.L., 2002). Πριν από τη δεκαετία του 70 ήταν ασυνήθης η επιβίωση πάνω από την ηλικία της προχωρημένης εφηβείας (Crofton J., 2004). Η μέση επιβίωση στις ΗΠΑ ξεπερνά σήμερα τα 31 έτη. Στον Καναδά και σε άλλες ευρωπαϊκές χώρες αναφέρονται ποσοστά επιβίωσης μέχρι και την ηλικία των 40 ετών. Η ανάπτυξη βελτιωμένων τεχνικών διάγνωσης της ΚΙ σε πρώιμα στάδια , η ανάπτυξη νέων θεραπειών για αποκατάσταση της βασικής διαταραχής της μεταφοράς ιόντων και η πρόοδος στον τομέα των μεταμοσχεύσεων του πνεύμονα αναμένεται να οδηγήσουν σε αύξηση της επιβίωσης των πασχόντων. Σημειώνεται πάντως ότι ορισμένοι ασθενείς με μεγάλη επιβίωση δεν είχαν την απαιτούμενη φροντίδα .Το παράδοξο αυτό φαινόμενο προφανώς εξηγείται από τις γενετικές παραλλαγές της νόσου (Crofton J., 2004).



ΕΙΚΟΝΑ 1.9

*Ηλικιακή κατανομή των ασθενών με ΚΙ που απεβίωσαν το 2001 στις ΗΠΑ
(Τροποποιημένο από Semin Respir Crit Care Med. 2003; 24:6)*

Σήμερα, η επιβίωση των ανδρών με κυστική ίνωση είναι ελαφρά μεγαλύτερη σε σχέση με τις γυναίκες αν και οι λόγοι για το γεγονός αυτό παραμένουν άγνωστοι. Οι διαφορές αυτές ανάμεσα στα δύο φύλα παρατηρούνται στις ηλικίες 1-20 ετών. Δεν έχει διαπιστωθεί σημαντική προγνωστική διαφορά ανάμεσα στα δύο φύλα για την αναπνευστική λειτουργία, τη θρεπτική κατάσταση και τη μικροβιολογία των αεραγωγών μολονότι οι παράγοντες αυτοί σχετίζονται άμεσα με την θνητότητα.



ΕΙΚΟΝΑ 1.10

Μέσος χρόνος επιβίωσης ασθενών με ΚΙ

(Τροποποιημένο από Expert Rev Anti Infect Ther. 2009; 7:967-980)

Παράγοντες που σχετίζονται θετικά με τη μεγαλύτερη επιβίωση περιλαμβάνουν την καλή παγκρεατική λειτουργία, το αρρεν φύλο, την απουσία αποικισμού των αεραγωγών από το βλεννώδη τύπο, την υπεροχή των συμπτωμάτων από το γαστρεντερικό σύστημα στην κλινική εικόνα του πάσχοντος την κατάλληλη υποστήριξη από το οικογενειακό περιβάλλον και τη συμμόρφωση με τη θεραπευτική αγωγή. Μέχρι σήμερα καμία μελέτη δεν έχει αναδείξει συσχέτιση μεταξύ της πρώιμης διάγνωσης και της αυξημένης επιβίωσης (Brevis R.A.L., 2004).

1.12. Μελλοντικές θεραπείες

Το 1989, μια ομάδα Αμερικανών και Καναδών επιστημόνων κλωνοποίησαν το γονίδιο CFTR. Έκτοτε καταβάλλονται συστηματικές προσπάθειες για την ανάπτυξη ενός φορέα ο οποίος θα διευκολύνει την επιδιόρθωση του πάσχοντος γονιδίου. Σε μια προσπάθεια προσδιορισμού ενός μηχανισμού που θα πετύχει τη μεταφορά ενός λειτουργικού γονιδίου, αρκετοί φορείς έχουν μελετηθεί. Πρόσφατα έχουν μελετηθεί οι παρακάτω τρεις ιικοί φορείς του γονιδίου:

- Αδενικοί φορείς
- Ιικοί φορείς σχετιζόμενοι με αδενιούς
- Ρετροϊκοί φορείς

Η ανεύρεση του γονιδίου βοήθησε στην κατανόηση της λεπτομερούς φυσιολογίας της νόσου και οι νέες θεραπείες στοχεύουν στο κάθε στάδιο εξέλιξης της νόσου (Brevis R.A.L., 2004).

Η πιο ενδιαφέρουσα ίσως θεραπεία για την αντιμετώπιση της νόσου είναι η άμεση αποκατάσταση του ελαττωματικού γονιδίου με γονιδιακή θεραπεία (Crofton J., 2004).

Η θεραπεία αυτή επικεντρώνεται στο παθολογικό γονίδιο και σκοπό έχει να φέρει σε φυσιολογικά επίπεδα τη συγκέντρωση χλωρίου στο επιφανειακό υγρό των αεραγωγών είτε με επιδιόρθωση της ελαττωματικής πρωτεΐνης είτε με παράκαμψη της διαταραγμένης κυτταρικής λειτουργίας και διάνοιξη εναλλακτικών διαύλων χλωρίου (Brevis R.A.L., 2004).

Εντούτοις, πολλές πρακτικές δυσκολίες πρέπει να ξεπεραστούν προτού η γονιδιακή θεραπεία να μπορέσει να θεωρηθεί ως κλινικά αποτελεσματική σε ασθενείς. Νέες φαρμακευτικές μέθοδοι επιχειρούνται ώστε να διορθωθεί η ελαττωματική μεταφορά των ιόντων διεγείροντας εναλλακτικούς διαύλους χλωρίου ή αναστέλλοντας διαύλους νατρίου. Η χορήγηση DΝασης με νεφελοποιητή αποτελεί μια καινούρια μέθοδο για την αραίωση των πτυέλων. Αυτό το φάρμακο είναι πλέον διαθέσιμο, βελτιώνει την αναπνευστική λειτουργία και μειώνει τις παροξύνσεις σε κάποιους ασθενείς.

Ορισμένα φάρμακα και νέοι αντιφλεγμονώδεις παράγοντες στοχεύουν στην τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης του οργανισμού .

Η πρόοδος στον τομέα της μεταμόσχευσης πνευμόνων αποτελεί την μεγαλύτερη ελπίδα για τους ασθενείς που βρίσκονται σε προχωρημένα στάδια της νόσου. Η πρόοδος που έχει γίνει σε πολλούς διαφορετικούς τομείς της έρευνας χρησιμοποιείται στην κλινική πράξη για να βελτιωθεί η πρόγνωση των ασθενών με κυστική ίνωση (Crofton J., 2004).

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΚΟΙΝΩΝΙΚΟ-ΟΙΚΟΝΟΜΙΚΕΣ ΕΠΙΠΤΩΣΕΙΣ ΤΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

Η συχνότητα της κυστικής ίνωσης ποικίλλει ανά την Ευρώπη και σε διαφορετικές εθνότητες. Κυμαίνεται από 0,7 ανά 100.000 στη Σλοβακία μέχρι 50 ανά 100.000 στην Ιρλανδία. Σήμερα, το 34% των Ευρωπαίων ασθενών με κυστική ίνωση είναι ενήλικες, με την αναλογία να αυξάνεται καθώς τα ποσοστά επιβίωσης βελτιώνονται. Υπάρχουν σημαντικές, ανάλογα με την ηλικία, μεταβολές στους υγειονομικούς πόρους που χρησιμοποιούνται για την περίθαλψη των ασθενών με κυστική ίνωση, καθώς οι μεγαλύτεροι ασθενείς απαιτούν αυξημένη φροντίδα και περισσότερους πόρους.

Το ετήσιο κόστος για τη θεραπευτική αντιμετώπιση ενός παιδιού με ΚΙ ανέρχεται σε 3.000 ευρώ, ενώ για κάθε ενήλικα σε προχωρημένο στάδιο της νόσου ανέρχεται σε 40.000.

Το 15% περίπου των ασθενών έχουν τουλάχιστον μια μη προγραμματισμένη εισαγωγή στο νοσοκομείο ετησίως, με μέση διάρκεια παραμονής τις 22 ημέρες.

Ο αριθμός των χαμένων ημερών εργασίας για ασθενείς με κυστική ίνωση κυμαίνεται σύμφωνα με το βαθμό ανικανότητας. Στη Μεγάλη Βρετανία, το 50% των ενηλίκων με κυστική ίνωση εργάζονται και περίπου το 25% είναι μαθητές ή φοιτητές (European Lung Foundation, 2008).

Οι ασθενείς που πάσχουν από κυστική ίνωση χρήζουν εξειδικευμένης και μακροχρόνιας ιατροφαρμακευτικής περίθαλψης. Για την ενίσχυση της αναπνευστικής τους λειτουργίας φαρμακευτικά σκευάσματα, όπως βρογχοδιασταλτικά ή αντιφλεγμονώδη είναι απαραίτητα, ενώ αντιβιοτική θεραπεία εισπνεύσιμη, ενδοφλέβια ή χορηγούμενη από το στόμα λαμβάνεται από ασθενείς με χρόνιες αποικίες των πνευμόνων και των αεραγωγών. Σε περιπτώσεις πασχόντων με παγκρεατική ανεπάρκεια είναι απαραίτητη σε κάθε γεύμα η λήψη πεπτικών ενζύμων, και συμπληρωμάτων διατροφής ενώ η διατροφή θα πρέπει να περιέχει τροφές υψηλής θερμιδικής αξίας. Όλοι οι παραπάνω παράγοντες οδηγούν σε υψηλή χρήση εξειδικευμένων υπηρεσιών υγείας και

ιατρικής περίθαλψης, καθώς και σε ταυτόχρονη αύξηση του κόστους θεραπείας (Eidt-Koch et al, 2010)

Η αύξηση της επιβίωσης αλλά και η εφαρμογή νέων θεραπειών καθιστούν επιτακτική την ανάγκη διεξαγωγής μελετών και συλλογής καινούριων δεδομένων σχετικά με το ύψος των ιατρικών δαπανών (Ouyang L et al, 2009).

Σύμφωνα με τους Ouyang et al (2009), οι ετήσιες ιατρικές δαπάνες για ένα άτομο με ενεργό κυστική ίνωση στις ΗΠΑ το 2006 ήταν \$48.098, 22 φορές υψηλότερες από έναν μη ασθενή, αναλογία υψηλότερη σε σχέση με άλλες χρόνιες παθήσεις.

Σε ευρωπαϊκές χώρες όπως η Γαλλία το μέσο ετήσιο κόστος το 2003 ανήλθε σε 22.725 € αυξημένο κατά 6251 € σε σχέση με το 2000 (μέσο ετήσιο κόστος 16474€). Η αύξηση αυτή αποδόθηκε στις νέες θεραπευτικές παρεμβάσεις όπως η εισαγωγή νέων φαρμάκων αλλά, και στην αύξηση της συχνότητας επαναληπτικών εξετάσεων των πασχόντων (Huot L et al, 2008).

Αναλογικά, οι δαπάνες αυτές είναι υψηλότερες για τους εξωτερικούς ασθενείς (σε σχέση με τους εσωτερικούς) και το μεγαλύτερο ποσοστό τους αφορά την φαρμακευτική αγωγή και κυρίως την ενδοφλέβια αντιβιοτική αγωγή. Μικρότερα ποσοστά επί των συνολικών δαπανών καταλαμβάνουν τα έξοδα για νοσήλεια και εργαστηριακές εξετάσεις(Ouyang L et al, 2009, Huot L et al, 2008, Horvais V et al, 2006).

Μελέτη των Tracy A et al (1999) βρήκε ότι το μέσο ετήσιο κόστος των πασχόντων από κυστική ίνωση ανέρχεται σε 13.300 με την πλειονότητα των δαπανών (ποσοστό 47%) να κατευθύνεται σε νοσήλεια και πολύ μικρότερα ποσοστά σε κατ'οίκον αντιβιοτική αγωγή (ποσοστό 10%).

Υψηλή συσχέτιση έχει βρεθεί ανάμεσα στο ύψος των ετήσιων ιατρικών δαπανών, την ηλικία των ασθενών και τη σοβαρότητα της νόσου. Η ύπαρξη συνοδών παθήσεων όπως παγκρεατική ανεπάρκεια, σακχαρώδης διαβήτης κ.α. ανεβάζουν το ύψος των δαπανών, καθώς απαιτούν περαιτέρω και πιο εξειδικευμένη ιατροφαρμακευτική περίθαλψη (Eidt-Koch et al, 2010). Ασθενείς με πνευμονικό ή παγκρεατικό μόσχευμα, υποσιτισμό, διαβήτη ή χρόνια λοίμωξη του αναπνευστικού με *Pseudomonas aeruginosa*

αναφέρουν υψηλότερες δαπάνες από ότι πάσχοντες χωρίς τις παραπάνω νοσολογικές καταστάσεις (Ouyang L et al, 2009).

Διάφορες κλινικές παράμετροι όπως ο αποικισμός των πνευμόνων καθώς και λειτουργικοί παράγοντες όπως η ζωτική χωρητικότητα και ο εκπνεόμενος όγκος αέρα σε 1 λεπτό φαίνεται να σχετίζονται επίσης θετικά με το μέσο ετήσιο κόστος για ασθενείς με κυστική ίνωση (Eidt-Koch et al, 2010).

Οι Braccinni G. et al (2009) διαπίστωσαν ότι στην Ιταλία το κόστος θεραπευτικής αγωγής της αρχικής προσβολής είναι αξιοσημείωτα μικρότερο από το αντίστοιχο για την αντιμετώπιση μιας χρόνιας προσβολής. Η έγκαιρη έναρξη της θεραπευτικής αγωγής και η ελάττωση των πασχόντων με χρόνια προσβολή του αναπνευστικού συστήματος οδήγησαν σε μια σημαντική ελάττωση των συνολικών δαπανών.

Σε μια έρευνα των Schreyoegg J. et al το 2006 στο Βερολίνο έγινε προσπάθεια να υπολογιστεί το κόστος νοσηλείας ανά ασθενή με κυστική ίνωση. Το μέσο συνολικό κόστος ανήλθε στα 7.326 ανά περίπτωση. Το 28% αφορούσε τη φαρμακευτική αγωγή και μόλις το 9% την παροχή ιατρικής περίθαλψης και την πραγματοποίηση εργαστηριακών εξετάσεων. Διαπιστώθηκε επίσης ότι το κόστος νοσηλείας εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό και από την σοβαρότητα της νόσου με υψηλότερες δαπάνες να αφορούν πάσχοντες με ήπιες και σοβαρές καταστάσεις σε σχέση με μετρίου βαθμού περιπτώσεις.

Σε συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα βρίσκονται και τα δεδομένα που έχουν συλλέγει για τις δαπάνες των ασθενών στην Ελλάδα με το κόστος της φαρμακευτικής αγωγής να καθορίζει κατά κύριο λόγο το ύψος των δαπανών αυτών.

Χαρακτηριστικό είναι το υψηλό κόστος της θεραπείας και των φαρμάκων, όπως για παράδειγμα του Tobī (επαναλαμβανόμενη ανά μήνα θεραπεία 28 ημερών) που κοστίζει 3.300 ευρώ και του Promixīn (επαναλαμβανόμενη ανά μήνα θεραπεία μηνός) που κοστίζει 1.500 ευρώ.

Επίσης, η ενδοφλέβια αγωγή αντιβίωσης 15 ημερών κοστίζει 2.000 ευρώ, τα παγκρεατικά ένζυμα (θεραπεία μηνός) κοστίζουν 150 ευρώ, τα βρογχοδιασταλτικά και η

αζιθρομυκίνη (καθημερινή θεραπεία) κοστίζουν 150 ευρώ, το γιλέκο φυσιοθεραπείας για την καθημερινή φυσιοθεραπεία 15.000 ευρώ, ο αεροσυμπιεστής για τη χορήγηση των φαρμάκων 500 ευρώ και τα αναλώσιμα νεφελοποιητή και φίλτρα κοστίζουν 250 ευρώ ετησίως.

Η συμμετοχή του ασθενούς με κυστική ίνωση για την αγορά του απαραίτητου ιατρικού-μηχανολογικού εξοπλισμού ποικίλλει ανάλογα με το ασφαλιστικό ταμείο και κυμαίνεται μεταξύ 10%- 25%, ενώ η συμμετοχή του για την αγορά των φαρμάκων του, λόγω της χρονιότητας της πάθησης, έχει καθοριστεί με υπουργική απόφαση του 1990 (Υ.Α. 7/οικ.1143/21-12-90) σε ποσοστό 10%.

Μολονότι το Βέλγιο έχει ένα από τα καλύτερα συστήματα κοινωνικής ασφάλισης στον κόσμο, η ΚΙ αποτελεί ακόμη μία πολυέξοδη ασθένεια για τους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Το σύστημα υγείας είναι αρκετά πολύπλοκο και όχι πάντα ευέλικτο, ώστε να προσαρμόζεται στις ανάγκες των ασθενών με πολύπλοκες ασθένειες που επηρεάζουν πολλαπλά όργανα, όπως η κυστική ίνωση. Για να αποτρέπεται η κατάχρηση του συστήματος ιατρικής περίθαλψης, στο Βέλγιο εφαρμόζεται ένα σύστημα μερικής πληρωμής. Αυτό σημαίνει ότι πρέπει να καταβάλλουν ένα μικρό ποσό οι ίδιοι για τις περισσότερες θεραπείες που δέχονται. Καθώς οι ασθενείς που πάσχουν από κυστική ίνωση χρειάζονται πολλές διαφορετικές θεραπείες και φάρμακα, αυτά τα «μικρά ποσά» μπορούν πρακτικά να είναι αρκετά μεγάλα. Ορισμένα απαραίτητα φάρμακα είναι δωρεάν για τους ασθενείς που πάσχουν από ΚΙ, όπως ένζυμα, βιταμίνες (μόνο έπειτα από τα τέλη του 2004), ορισμένα αντιβιοτικά, π.χ. Tobit και DNase. Ένας νέος ψεκαστήρας δίδεται δωρεάν κάθε 5 χρόνια, όμως οι ασθενείς πρέπει να πληρώνουν για τα ανταλλακτικά και τις επισκευές. Για άλλες θεραπευτικές αγωγές, οι ασθενείς με ΚΙ πρέπει να καταβάλλουν μερικές πληρωμές, π.χ. τις εξειδικευμένες συσκευές χορήγησης τροφής, τη φυσιοθεραπεία, ορισμένα αντιβιοτικά, τις επισκέψεις ιατρών και τις επισκέψεις σε νοσοκομεία. Οι υπόλοιπες θεραπευτικές αγωγές πληρώνονται εξ ολοκλήρου από τον ασθενή, όπως ροφήματα ενέργειας και εξοπλισμός φυσιοθεραπείας, π.χ. συσκευή απελευθέρωσης αναπνευστικών οδών και αναπνευστικά συστήματα θετικής πίεσης

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΙ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

3.1. Εισαγωγή

Η πρόληψη των γενετικών νόσων ήταν και παραμένει ο πιο σημαντικός τρόπος ελέγχου τους. Η αναγνώριση και εφαρμογή των νόμων της κληρονομικότητας αποτελούν τη βάση της γενετικής πρόληψης για τις οικογένειες με κληρονομικό ιστορικό. Η πρόληψη στις περιπτώσεις αυτές επιτυγχάνεται μετά από ακριβή διάγνωση της φύσεως της νόσου και με βάση την υπάρχουσα γνώση για τον τρόπο κληρονομικής μεταβίβασης αυτής, ενημερώνεται η οικογένεια για τον κίνδυνο επανεμφάνισης της νόσου καθώς και τη δυνατότητα αποφυγής της.

Μέχρι πριν από μερικά χρόνια η γενετική καθοδήγηση στηριζόταν κατά κύριο λόγο στη στατιστική πιθανότητα επανεμφάνισης μιας νόσου με βάση τους γνωστούς τρόπους κληρονομικότητας και την εμπειρία και δινόταν συνήθως μετά από την εμφάνιση σε μια οικογένεια ενός γενετικού νοσήματος. Νεότερες τεχνολογικές εξελίξεις στην ανάλυση των χρωμοσωμάτων όπως π.χ. η βιοψία χοριακών λαχνών σε πρώιμα στάδια της εμβρυικής διάπλασης, στην μεθοδολογία ανάλυσης σε τεχνικές ανασυνδυασμένου DNA, σε βιοχημικούς δείκτες που καθιστούν ασφαλέστερη την πρόβλεψη του κινδύνου γέννησης παιδιών με συγγενείς ανωμαλίες π.χ. του κεντρικού νευρικού συστήματος ή χρωμοσωμικά σύνδρομα (προσδιορισμός β-χοριακής γοναδοτροπίνης, α-εμβρυικής πρωτεΐνης και οιστριόλης ορού αίματος εγκύου) επέτρεψαν τη δυναμική μεταμόρφωση της Συμβουλευτικής Γενετικής. Έτσι, σε πολλές περιπτώσεις σήμερα είναι δυνατή η διάγνωση των φορέων μιας γενετικής νόσου, γεγονός που δίνει τη δυνατότητα ακριβέστερης κατεύθυνσης του ζεύγους στην αποφυγή της γέννησης ενός πάσχοντος παιδιού.

Ο γενετικός έλεγχος είναι ο έλεγχος του DNA ενός ατόμου, το οποίο απομονώνεται από κύτταρα του αίματος, άλλα υγρά του σώματος ή ιστούς. Η μετάλλαξη στο DNA μπορεί να είναι μικρή, όπως στην περίπτωση αντικατάστασης μιας βάσης σε ένα γονίδιο ή μεγάλη, όπως στην περίπτωση της έλλειψης τμημάτων ή και ολόκληρων χρωμοσωμάτων σε ένα κύτταρο.

Ο πιο κοινός τύπος γενετικού ελέγχου είναι ο έλεγχος που πραγματοποιείται σε νεογέννητα για να διαπιστωθεί η απουσία ενός ενζύμου ή μιας πρωτεΐνης απαραίτητης για τη λειτουργία των κυττάρων. Ο έλεγχος των φορέων είναι απαραίτητος σε ζευγάρια που πρόκειται να αποκτήσουν ένα παιδί, για να γνωρίζουν αν υπάρχει πιθανότητα να μεταβιβάσουν ένα μεταλλαγμένο αλληλόμορφο γονίδιο στο παιδί. Γενετικά τεστ υπάρχουν, επίσης, στα πλαίσια προγεννητικού ελέγχου. Τέλος, σε ορισμένες περιπτώσεις, ο γενετικός έλεγχος γίνεται σε άτομα με συγκεκριμένο ιατρικό ιστορικό, έτσι ώστε να προσδιοριστεί ο κίνδυνος εμφάνισης μιας ασθένειας, πριν ακόμη αρχίσουν τα συμπτώματα.

Βέβαια, απέχει ακόμη μακριά η στιγμή που θα είναι δυνατή η ριζική εξάλειψη των νοσημάτων αυτών, καθώς η εφαρμογή της προληπτικής γενετικής καθοδήγησης έστω και σε μικρή κλίμακα θα συμβάλλει στην πρόληψη μόνο του 25% των γενετικών νόσων (Μαμμόπουλος Μ., Φαρμακίδης Γ., 2004).

Τα γενετικά νοσήματα μπορεί να διακριθούν σε τρεις κατηγορίες ανάλογα με το γενετικό κίνδυνο εμφάνισης τους:

- 1. Μικρός γενετικός κίνδυνος (0-5%):** ο κίνδυνος είναι ίσος ή λίγο μεγαλύτερος από εκείνο του γενικού πληθυσμού. Αφορά τις περιπτώσεις στις οποίες οι γονείς είχαν προηγούμενο παιδί με κάποια τερατογένεση ή κάποια χρωμοσωμική ανωμαλία των οποίων η εμφάνιση θεωρείται σποραδική και συνδέεται μόνο με παράγοντες όπως η προχωρημένη ηλικία της μητέρας ή επίσης όταν το πάσχον παιδί τους έχει ένα επικρατές γενετικό νόσημα που εμφανίζεται για πρώτη φορά στην οικογένεια.
- 2. Μέτριος γενετικός κίνδυνος (5-10%):** αφορά τις περιπτώσεις έχουν οι γονείς έχουν οι ίδιοι ή ένα παιδί τους κάποιοι πολυπαραγοντικό γενετικό νόσημα.
- 3. Υψηλός γενετικός κίνδυνος (10-100%):** αφορά τις περιπτώσεις στις οποίες ο ένας από τους δύο γονείς είναι φορέας ορισμένων χρωμοσωμικών αναδιατάξεων ή ενός επικρατούντος γονιδίου (κίνδυνος 50%) ή και οι δύο γονείς είναι φορείς υπολειπόμενου γονιδίου (κίνδυνος 25 %) ή η μητέρα είναι φορέας φυλοσύνδετου γονιδίου (κίνδυνος 50% για τα άρρενα παιδιά της) (Μαμμόπουλος Μ., Φαρμακίδης Γ., 2004).

3.2. Κριτήρια γενετικού ελέγχου

Σήμερα, ο γενετικός έλεγχος μπορεί να χρησιμοποιηθεί για μια πληθώρα νοσημάτων. Ωστόσο υπάρχουν ορισμένα κριτήρια που σχετίζονται με την εισαγωγή, την οργάνωση και την εφαρμογή των προγραμμάτων αυτών στο γενικό πληθυσμό.

Την τελευταία δεκαετία, ποικίλες μελέτες έχουν δημοσιευτεί για την αξιολόγηση των κριτηρίων του γενετικού ελέγχου ενώ ιδιαίτερα γνωστές και καθολικά αποδεκτές είναι οι αρχές που δημοσιεύτηκαν από τους Wilson και Junger το 1968 έπειτα από εντολή του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Henneman et al , 2002, Wilson et Junger, 1968).

Σχετικά με την αξιολόγηση των προγραμμάτων για την εύρεση και πιστοποίηση των φορέων της κυστικής ίνωσης τα πιο σημαντικά κριτήρια συνοψίζονται στον ακόλουθο πίνακα (Πιν. 3.1):

ΓΕΝΙΚΑ ΚΑΙ ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΔΙΕΠΟΥΝ ΤΑ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑΤΑ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

ΓΕΝΙΚΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

1. Η νόσος αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας
2. Ο έλεγχος του ατόμου σχετίζεται με μια σημαντική απόφαση/παρέμβαση για το μέλλον του ατόμου
3. Υπάρχει το κατάλληλο τεστ με δεδομένη επιστημονική σημασία

ΕΞΕΙΔΙΚΕΥΜΕΝΑ ΚΡΙΤΗΡΙΑ

4. Η συμμετοχή των ατόμων είναι εθελοντική
5. Παροχή κατάλληλων, τεκμηριωμένων, επιστημονικών συμβουλών και πληροφοριών
6. Η ψυχολογική επιβάρυνση των συμμετεχόντων είναι αμελητέα
7. Οι κοινωνικές επιπτώσεις για τους συμμετέχοντες είναι αμελητέες

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1

*Γενικά και εξειδικευμένα κριτήρια που πρέπει να διέπουν τα προγράμματα γενετικού ελέγχου
(Τροποποιημένο από Henneman et al, 2002)*

Ο γενετικός έλεγχος για την κυστική ίνωση πληροί τα κριτήρια του πίνακα. Η κυστική ίνωση είναι ιδιαίτερα σοβαρή νόσος ενώ δεν υπάρχει διαθέσιμη και αποτελεσματική θεραπεία. Το τεστ διεξάγεται γρήγορα και χωρίς ιδιαίτερο κόστος με τη λήψη δείγματος DNA από στοματικό διάλυμα ή από μικρή ποσότητα αίματος. Τα αποτελέσματα είναι επίσης σαφή και κατηγορηματικά ιδιαίτερα για εκείνους που διαπιστώνονται ως φορείς του παθολογικού γονιδίου (Watson et al, 1991).

Βασικός σκοπός του ελέγχου είναι να δοθεί η δυνατότητα στους γονείς να λάβουν μια ορθολογική απόφαση: Για παράδειγμα το αποτέλεσμα του ελέγχου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης είναι καθοριστικής σημασίας για τον τερματισμό ή μη της κύησης (Henneman et al, 2002).

Κατά καιρούς έχουν αναπτυχθεί στρατηγικές σχετικά με το γενετικό έλεγχο και κυρίως με το χρονικό διάστημα πραγματοποίησής του, χωρίς αυτές οι στρατηγικές να είναι και αμοιβαίως αποκλειόμενες.

- ΕΛΕΓΧΟΣ ΝΕΟΓΝΩΝ

Είναι μια σχετικά εύκολη τεχνική η οποία όμως είναι ανεπαρκής για την μείωση της συχνότητας εμφάνισης της κυστικής ίνωσης. Ένα στα τέσσερα ζευγάρια φορέων έχουν ήδη ένα προσβεβλημένο παιδί πριν από την ταυτοποίηση τους ως φορείς και επιπλέον το 25% δεν θα ταυτοποιηθούν ποτέ επειδή το παιδί τους δεν είναι φορέας του παθολογικού γονιδίου. Επιπλέον, τίθεται το ερώτημα εάν ένα παιδί που είναι φορέας θα λάβει την κατάλληλη ενημέρωση και μάλιστα σε κατάλληλη ηλικία.

Ενδείξεις γενετικού ελέγχου (παιδική ηλικία)

- Πολλαπλές μικρές ανωμαλίες που συνιστούν χαρακτηριστικά ενός συνδρόμου
- Ανεξήγητη υποτονία, ειδικά σε νεογέννητα
- Υποψία για μεταβολική διαταραχή
- Νοητική υστέρηση, καθυστέρηση στην ανάπτυξη, αυτισμός χωρίς γνωστή αιτιολογία
- Καρδιομυοπάθεια άγνωστης αιτιολογίας
- Μη φυσιολογικά αποτελέσματα ελέγχου νεογέννητων

- Ασυνήθιστη δερματολογική εικόνα
 - Οικογενειακό ιστορικό γενετικής ανωμαλίας
 - Νεογέννητα με ύποπτες εμβρυϊκές ανωμαλίες
- ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΑΤΑ ΤΗ ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΤΗΣ ΚΥΗΣΗΣ

Ο έλεγχος κατά τη διάρκεια της κύησης δίνει τη δυνατότητα αναγνώρισης όλων των ζευγαριών που βρίσκονται σε κίνδυνο απόκτησης παιδιού με ΚΙ. Ωστόσο, έχει και ορισμένα ιδιαίτερος σημαντικά μειονεκτήματα όπως πχ το άγχος και η νευρική κατάσταση που μπορεί να προκληθεί σε γυναίκες που είναι φορείς της νόσου, ενώ είναι γνωστό ότι μόνο μια στις είκοσι μπορεί να αποκτήσει παιδί με κυστική ίνωση. Επιπλέον, το χρονικό διάστημα που μεσολαβεί μεταξύ των αποτελεσμάτων του τεστ και της απόφασης των ζευγαριών για το μέλλον της κύησης είναι ιδιαίτερα μικρό δημιουργώντας επιπλέον νευρική κατάσταση και άγχος.

Ενδείξεις γενετικού ελέγχου (προγεννητικά)

- Αυξημένη ηλικία μητέρας
- Μη φυσιολογικές τιμές δεικτών στον ορό της μητέρας (π.χ τριπλό τεστ, έλεγχος 1^{ου} τριμήνου)
- Μη φυσιολογικές ενδείξεις υπερηχογραφήματος
- Οικογενειακό ιστορικό νοητικής υστέρησης άγνωστης αιτιολογίας
- Έκθεση της μητέρας σε παράγοντα που είναι γνωστό ότι προκαλεί γενετικές μεταλλάξεις
- Μητέρα με πρόβλημα που μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του εμβρύου (π.χ. διαβήτης, αλκοολισμός)
- Ένας από τους δυο γονείς είναι φορέας μιας γενετικής ανωμαλίας, για την οποία υπάρχει η δυνατότητα προγεννητικού ελέγχου
- Ανεξήγητη υπογονιμότητα ή ιστορικό επαναλαμβανόμενων αποβολών
- Απουσία σπερματικού πόρου

- ΕΛΕΓΧΟΣ ΠΡΙΝ ΑΠΟ ΤΗ ΣΥΛΛΗΨΗ ΤΟΥ ΠΑΙΔΙΟΥ

Ο έλεγχος των ατόμων που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και πριν από οποιαδήποτε εγκυμοσύνη δίνει τη δυνατότητα ενός ευρέως φάσματος επιλογών σχετικά με τις διαδικασίες αναπαραγωγής, το μέλλον μιας κύησης ή την έγκαιρη διάγνωση ενός πάσχοντος ατόμου (Watson et al, 1991).

Ενδείξεις γενετικού ελέγχου (εφηβεία)

- Πολλαπλές μικρές ανωμαλίες που συνιστούν χαρακτηριστικά ενός συνδρόμου
- Νοητική υστέρηση, καθυστέρηση στην ανάπτυξη χωρίς γνωστή αιτιολογία
- Ασυνήθιστη δερματολογική εικόνα
- Προβλήματα στην ακοή
- Εξέλιξη μιας εκφυλιστικής νόσου
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό γενετικής ανωμαλίας
- Ατομικό ή οικογενειακό ιστορικό καρκίνου με γνωστή γενετική αιτία

3.3. Έλεγχος νεογνών

Ο γενετικός έλεγχος των νεογνών (neonatal screening) αποτελεί ένα από τα πιο σημαντικά επιτεύγματα στην πρόληψη των παιδιατρικών ασθενειών. Εισήχθη για πρώτη φορά το 1963 από τον ιατρό Robert Guthrie. Βασικός σκοπός του ήταν η αναγνώριση των ατόμων με φαινυλκετονουρία κατά τη διάρκεια της ασυμπτωματικής φάσης για την έγκαιρη έναρξη της θεραπείας.

Αργότερα, διάφορες μεταβολικές, ενδοκρινικές, αιματολογικές και μεταδοτικές παθήσεις προστέθηκαν στον έλεγχο. Οι παθήσεις οι οποίες ελέγχονται κατά κύριο λόγο παγκοσμίως είναι η φαινυλκετονουρία, η μεσογειακή αναιμία, ο συγγενής υποθυρεοειδισμός, η κυστική ίνωση κ.ά.

Οι γενετικές ασθένειες που ελέγχονται ποικίλουν από χώρα σε χώρα ή ακόμη και σε διαφορετικές περιοχές της ίδιας χώρας γεγονός που αποδίδεται σε διάφορους επιδημιολογικούς, εθνικούς, κοινωνικούς, οικονομικούς και ηθικούς παράγοντες.

Τα κριτήρια που θα πρέπει να πληρούνται κατά την πραγματοποίηση των προγραμμάτων ελέγχου και τα οποία έχουν διατυπωθεί από τους James Wilson και Gunnar Junger το 1968, είναι (Leao LL, 2008, Politt RJ, 2006, Chace DH, 2003):

- Η νόσος θα πρέπει να έχει χαρακτηριστεί σαν ένα σημαντικό πρόβλημα υγείας.
- Η φυσική εξέλιξη και η πορεία της νόσου πρέπει να είναι γνωστή.
- Το αρχικό στάδιο της νόσου πρέπει να έχει προσδιοριστεί.
- Η θεραπεία στα αρχικά στάδια πρέπει να έχει καλύτερα αποτελέσματα σε σχέση με την αντίστοιχη θεραπεία σε πιο προχωρημένο στάδιο της νόσου.
- Ένα αξιόπιστο και αξιόλογο τεστ θα πρέπει να έχει αναπτυχθεί για τα αρχικά στάδια της νόσου.
- Το τεστ πρέπει να αποδεκτό από το γενικό πληθυσμό.
- Πρέπει να υπάρχει δυνατότητα επανάληψης του τεστ μετά από ένα εύλογο χρονικό διάστημα.
- Πρέπει να υπάρχουν επαρκείς παροχές από το σύστημα υγείας για την κάλυψη των κλινικών αναγκών που θα προκύψουν από τον αντίστοιχο έλεγχο.
- Το ψυχικό και σωματικό κόστος των εξεταζόμενων πρέπει να είναι μικρότερης αξίας σε σχέση με τα οφέλη που θα προκύψουν.

Διάφορες μέθοδοι για τη βιοχημική διερεύνηση της ΚΙ αναπτύχθηκαν την δεκαετία του 50 και η ανάλυση του μηκωνίου (πρώτα κόπρανα βρέφους) σαν ένα πιθανό τεστ στα νεογέννητα εισάχθηκε στις αρχές του 1964, με αρκετά ερωτηματικά ως προς την εγκυρότητα των αποτελεσμάτων του (McKay, 2008).

Το 1979 στη Ν. Ζηλανδία οι Crossley et al εισήγαγαν το τεστ του ανοσοδραστικού θρυψιγόνου (IRT) για την ανίχνευση της ΚΙ. Το θρυψιγόνο (IRT) είναι μια πρόδρομος ουσία της θρυψίνης, ενός παγκρεατικού ενζύμου, η συγκέντρωση της οποίας είναι αυξημένη στο αίμα των ασθενών με κυστική ίνωση, ακόμη και σε περιπτώσεις ασθενών χωρίς παγκρεατική ανεπάρκεια. Η διαταραχή αυτή προέρχεται από την παγκρεατική ίνωση που παρουσιάζεται στην πλειονότητα των ασθενών με ΚΙ ακόμη και κατά την ενδομήτριο ζωή, οδηγώντας σε αυξημένη έκκριση και απελευθέρωση παγκρεατικών ενζύμων στην κυκλοφορία καθώς και σε αυξημένα επίπεδα θρυψιγόνου.

Οι Crossley et al χρησιμοποίησαν μια ραδιοανοσολογική τεχνική με πολυκλωνικά αντισώματα για τη μέτρηση του IRT στο αίμα, τεχνική που αργότερα βελτιώθηκε με την εισαγωγή μιας ενζυμικής ραδιοανοσολογικής τεχνικής με μονοκλωνικά αντισώματα, βελτιώνοντας την ακρίβεια, την ευαισθησία και το χρόνο διεξαγωγής της διαδικασίας (Rodrigues et al, 2008).

Παγκοσμίως, υπάρχουν πολύ λίγα εθνικά ανιχνευτικά προγράμματα νεογνών για την ΚΙ. Τα περισσότερα από τα υπάρχοντα προγράμματα εφαρμόζονται σε τοπικό επίπεδο (Rodrigues et al, 2008, Kai et al, 2009).

Σε μια προσπάθεια εκτίμησης και καταγραφής της κατάστασης σχετικά με τα υπάρχοντα προγράμματα ελέγχου της ΚΙ, οι Southern και Littlewood το 2003 διαπίστωσαν ότι χώρες όπως ο Καναδάς, η Ισπανία, η Εσθονία, η Φιλανδία, η Ελλάδα, το Ισραήλ, η Ιορδανία, το Μεξικό, η Νορβηγία, η Ελβετία, η Πορτογαλία, η Σλοβακία δεν διαθέτουν εθνικά προγράμματα ανίχνευσης της νόσου. Σε άλλες χώρες (όπως η Γερμανία και η Δανία), διάφορες πιλοτικές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί με τελική απόφαση τη μη εισαγωγή σχετικού προγράμματος. Άλλες χώρες εξάλλου όπως η Αυστραλία, η Αυστρία, το Βέλγιο, η Γαλλία, η Ιταλία, η Νέα Ζηλανδία και η Πολωνία εισήγαγαν σχετικά προγράμματα το 1981, 1988, 1988, 1988, 1973, 1981 και 1999 αντίστοιχα (Rodrigues et al, 2008, Southern, 2003).

Το 2003, στην Αγγλία έξι κέντρα πραγματοποίησαν προγράμματα ελέγχου καλύπτοντας ποσοστό 22% επί του συνόλου των νεογέννητων παιδιών, ενώ το πρόγραμμα άρχισε να εφαρμόζεται σε εθνικό επίπεδο το 2004 (Rodrigues et al, 2008, Kai et al, 2009).

Στη χώρα μας η μεγάλη ετερογένεια των μεταλλάξεων του γονιδίου της ινοκυστικής νόσου καθιστά δύσκολη προς το παρόν την επιτυχημένη εφαρμογή ανιχνευτικού ελέγχου νεογνών που θα περιλαμβάνει γενετικό έλεγχο. Αυτό όμως, ενδεχομένως θα μπορούσε να επιτευχθεί στο μέλλον με την ανίχνευση των μεταλλάξεων που απαντώνται συχνότερα στον ελληνικό πληθυσμό (Σιαχανίδου Τ., 2006).

Σε μια πρόσφατη δημοσίευση του European Cystic Fibrosis Foundation καταγράφηκε η παρούσα κατάσταση στην Ευρώπη σχετικά με τις διαδικασίες ελέγχου και ανίχνευσης της ΚΙ (Leao LL, 2008, Southern, 2003). Στην μελέτη αυτή έλαβαν μέρος 26 κέντρα, στα οποία υπόκεινται σε έλεγχο συνολικά 1.600.000 παιδιά ανά έτος και αναγνωρίζονται κατά μέσο όρο 400 περιπτώσεις ασθενών ανά έτος. Η μέση ηλικία διάγνωσης είναι 37 ημέρες (32-50 ημέρες), ενώ τα πρωτόκολλα αξιολόγησης περιλαμβάνουν αρχικά μια εργαστηριακή εξέταση για την μέτρηση του ανοσοδραστικού θρυψιγόνου και ακολούθως τα αποτελέσματα επιβεβαιώνονται είτε με τη δοκιμασία του ιδρώτα είτε με ανάλυση του DNA (σε 19 από τα 26 κέντρα) είτε με κάποιο άλλον εργαστηριακό έλεγχο (IRT2, έλεγχος πρωτεϊνών του μηκωνίου) (Leao LL, 2008, Southern, 2003).

Τα πρωτόκολλα ελέγχου για τη ΚΙ έχουν πρόσφατα αναβαθμιστεί με αποτέλεσμα να χαρακτηρίζονται από υψηλό βαθμό ακρίβεια και αξιοπιστία. Εντούτοις, εξακολουθεί να υπάρχει σκεπτικισμός σχετικά με τα πλεονεκτήματα των ελέγχων αυτών. Τα κλινικά δεδομένα των ασθενών που διαγνώστηκαν κατά τη διάρκεια του νεογνικού ανιχνευτικού ελέγχου αναδεικνύουν τα πολλά οφέλη που προκύπτουν: μείωση της νοσηρότητας και της θνητότητας σε πολύ νεαρή ηλικία, πρόληψη του υποσιτισμού και καλύτερη λειτουργία του αναπνευστικού συστήματος κ.ά. (McKay, 2008). Παράλληλα, ιδιαίτερα σημαντικό είναι το όφελος και για την οικογένεια των ασθενών, καθώς αποφεύγεται η χρονική καθυστέρηση μέχρι την έναρξη των συμπτωμάτων και τη διάγνωση, όπως επίσης το άγχος και η νευρικότητα που προκύπτουν από την καθυστέρηση αυτή (Zlotogora et al 2009).

Επιπλέον, η ανίχνευση της νόσου στην ασυμπτωματική της ακόμη φάση, δίνει τη δυνατότητα συλλογής επιδημιολογικών δεδομένων και καλύτερης κατανόησης της πορείας της. Ενώ σε ότι αφορά τη μόλυνση του αναπνευστικού συστήματος με *Pneumonia.aureginosa* (τον πρωταρχικό παράγοντα κινδύνου αυξημένης θνητότητας και νοσηρότητας), η πρόωμη διάγνωση μπορεί να αυξήσει την αποτελεσματικότητα των προληπτικών θεραπευτικών προσεγγίσεων και να βελτιώσει γενικότερα την πρόγνωση της νόσου (Rodrigues et al, 2008).

Ένα σημαντικό πρόβλημα στη διαδικασία ανίχνευσης και ελέγχου των νεογνών για την ΚΙ είναι τα λανθασμένα αποτελέσματα των σχετικών εργαστηριακών

δοκιμασιών. Τα ψευδώς θετικά αποτελέσματα σχετίζονται με τις τεχνικές μέτρησης του IRT, ενώ τα ψευδώς αρνητικά αποτελέσματα προκύπτουν από το γεγονός ότι δεν έχουν αναγνωριστεί προς το παρόν όλες οι μεταλλάξεις του γονιδίου με αποτέλεσμα να καλύπτονται από τον έλεγχο μόνο ένα μέρος αυτών. Σε ορισμένες περιπτώσεις, είναι δυνατόν η συγκέντρωση του IRT να είναι σε φυσιολογικά επίπεδα την πρώτη ημέρα της ζωής του νεογνού, παρά το γεγονός ότι συνυπάρχει ειλός του μηκωνίου (Zlotogora et al 2009, Leao LL, 2008).

Διάφορες μελέτες με συγγενείς ασθενών, επαγγελματίες υγείας αλλά και το γενικό πληθυσμό, κατέληξαν στην ύπαρξη θετικής στάσης απέναντι στον ανιχνευτικό έλεγχο για την ΚΙ σε νεογνά. Ως τα πλέον σημαντικά προβλήματα αναγνωρίστηκαν η έλλιπής γνώση και η έλλειψη καθοδήγησης από πλευράς ιατρικού προσωπικού, καθώς και η έλλειψη γενετικής συμβουλευτικής σχετικά με την ΚΙ. Η καλύτερη ενημέρωση τόσο του γενικού πληθυσμού, όσο και των εμπλεκόμενων φορέων παροχής υπηρεσιών υγείας αποτελεί τη βασική πρόκληση του νεογνικού ελέγχου (Walsh-Lane 2009, Ciske 2001, Watson, 1991).

3.4. Έλεγχος κατά τη διάρκεια της κύησης

Ο προγεννητικός έλεγχος (prenatal screening) των συγγενών ανωμαλιών και ιδιαίτερα εκείνων που οφείλονται σε αλλοιώσεις του γενετικού υλικού, έχει βελτιωθεί σημαντικά. Σήμερα ένας σημαντικός αριθμός νοσημάτων είναι δυνατόν να διαγνωστούν και μάλιστα σε αρκετά πρώιμο στάδιο της κύησης. Η βελτίωση των τεχνικών και μεθόδων όμως δεν σημαίνει ότι είναι δυνατή η γενική εφαρμογή του προγεννητικού ελέγχου σε όλες τις εγκύους με παράλληλη εκρίζωση των γενετικών νόσων.

Το 1966 οι Steele και Brey καλλιέργησαν και να καρυοτύπισαν αμνιακά κύτταρα γεγονός που αποτέλεσε επανάσταση στη Γενετική Συμβουλευτική για την πρόληψη των χρωμοσωμικών ανωμαλιών. Έκτοτε έχουν πραγματοποιηθεί εκατοντάδες χιλιάδες ίσως και εκατομμύρια αμνιοπαρακεντήσεις στις περισσότερες χώρες του δυτικού κόσμου. Τα τελευταία χρόνια παρατηρήθηκε μεγάλη αύξηση της ζήτησης για προγεννητικό έλεγχο των γενετικών νόσων. Μάλιστα η ζήτηση αυτή δεν κατευθύνεται πια μόνο μέσω των μαιευτήρων αλλά ζητείται απευθείας από τους ίδιους τους γονείς.

Ο προγεννητικός έλεγχος που παρέχεται σήμερα στην Ελλάδα διακρίνεται σε «έλεγχος ρουτίνας» που αφορά όλα τα ζευγάρια, και σε «έλεγχος επί ενδείξεων» που αφορά κήσεις όπου απαιτείται η εκτέλεση τεχνικών για την ανίχνευση συγκεκριμένων νοσημάτων.

1. Προγεννητικός έλεγχος ρουτίνας

Συνιστάται σε όλες τις έγκυες γυναίκες και περιλαμβάνει κυρίως: (α) εξετάσεις αίματος για την ανίχνευση ύποπτων περιπτώσεων για λοιμώξεις από εμβρυοπαθογόνους μικροοργανισμούς (ερυθρά, μεγαλοκυτταροίος, τοξόπλασμα) καθώς και για την αναζήτηση ετεροζυγωτίας για β-μεσογειακή αναιμία, (β) υπερηχογραφικό έλεγχο της ανατομίας και της ανάπτυξης του εμβρύου, (γ) ανιχνευτικές δοκιμασίες μαζικού προσυμπτωματικού ελέγχου (screening tests) για την εκτίμηση της πιθανότητας ανευπλοειδίας του εμβρύου. Αυξημένος κίνδυνος οδηγεί σε περαιτέρω έλεγχο, συνήθως με την εκτέλεση επεμβατικών τεχνικών.

2. Προγεννητικός έλεγχος επί ενδείξεων

Μια σειρά από ενδείξεις υπαγορεύουν την ανάγκη για προγεννητικό έλεγχο, συνήθως επεμβατικό, σε αρκετά μεγάλο αριθμό κήσεων. Οι ενδείξεις αυτές είναι: (α) προηγούμενη κήση με χρωμοσωματική ανωμαλία, (β) η παρουσία μονογονιδιακού νοσήματος, είτε λόγω της ετεροζυγωτίας/ομοζυγωτίας ενός ή και των δύο γονέων, είτε λόγω της γέννησης πάσχοντος παιδιού, (γ) προηγούμενη κήση με μείζονες ή πολλαπλές συγγενείς ανωμαλίες και (δ) η έκθεση σε τερατογόνους (δυσνητικά εμβρυοπαθογόνους) παράγοντες, όπως φάρμακα, ακτινοβολία, εμβρυοτοξικοί μικροοργανισμοί και χημικές/περιβαλλοντικές ουσίες.

Για τα υπολειπόμενα νοσήματα όπως η κυστική ίνωση ο γενετικός κίνδυνος είναι 25% για κάθε κήση όταν και οι δυο γονείς είναι φορείς. Ο κίνδυνος αυτός είναι υψηλός και δεν γίνεται αποδεκτός από τους γονείς παρά μόνο αν μπορεί να εξασφαλιστεί προγεννητικός έλεγχος και μάλιστα νωρίς κατά την διάρκεια της κήσης. Οι νεότερες τεχνικές εξασφαλίζουν έγκυρο προγεννητικό έλεγχο στο πρώτο τρίμηνο της κήσης (11^η εβδομάδα) με τη λήψη χορειακών λαχνών (Μαμμόπουλος Μ., Φαρμακίδης Γ., 2004).

Η πραγματοποίηση γενετικού ελέγχου για την εύρεση των φορέων του παθολογικού γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια της κύησης έχει προκαλέσει διχογνωμία στην επιστημονική κοινή γνώμη. Πολλοί είναι εκείνοι που πιστεύουν πως το πιο αποτελεσματικό χρονικό διάστημα για την πραγματοποίηση του ελέγχου είναι αυτό της εγκυμοσύνης δίνοντας τη δυνατότητα μεγαλύτερης ευαισθητοποίησης του γενικού πληθυσμού σχετικά με τους κινδύνους που αντιμετωπίζουν οι φορείς της νόσου (Massie et al 2009, Mennuti M.T. et al 1999, Livingstone J. et al 1994, Mennie M.E et al, 1992). Η παροχή των απαραίτητων πληροφοριών στους μελλοντικούς γονείς στη φάση αυτή θα προετοιμάσει τον δρόμο για τον ερχομό ενός παιδιού με κυστική ίνωση με δεδομένο την προηγούμενη άγνοια τους σχετικά με την κατάσταση φορείας τους (McClaren et al, 2008). Παράλληλα ένα σημαντικό πλεονέκτημα είναι ότι το τεστ πραγματοποιείται σε ζευγάρια και όχι σε μεμονωμένα άτομα (Wald et al, 1991).

Προς την κατεύθυνση αυτή συνηγορούν και τα ευρήματα της μελέτης των Botkin et al (1992) που πραγματοποιήθηκε σε ένα δείγμα 306 εγκύων γυναικών καυκάσιας καταγωγής στο Οχάιο. Η πλειοψηφία των γυναικών αυτών (ποσοστό 69%) έδειξαν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και προθυμία να μάθουν εάν είναι φορείς του παθολογικού γονιδίου θεωρώντας το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης ως το πλέον κατάλληλο για την πραγματοποίηση του ελέγχου αυτού.

Αντίθετα, πολλοί είναι και εκείνοι που υποστηρίζουν ότι η πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θέτει σημαντικούς περιορισμούς (κυρίως χρονικούς) στα ζευγάρια σχετικά με τις αποφάσεις που πρέπει να λάβουν για το μέλλον της κύησης, προκαλώντας τους άγχος και νευρικότητα. Για τον λόγο αυτόν οι φορείς της νόσου θα πρέπει να γνωρίζουν την κατάσταση τους πριν εμπλακούν σε μια εγκυμοσύνη (Mennie M.E. et al, 1998, McClaren et al, 2008).

Ενδείξεις ελέγχου

Θεωρητικά όλες οι έγκυες γυναίκες θα πρέπει να υποβάλλονται σε προγεννητικό χρωμοσωματικό έλεγχο. Αυτό όμως δεν είναι εφικτό για τρεις βασικούς λόγους: (α) οι έστω και περιορισμένοι κίνδυνοι από τις επεμβατικές τεχνικές λήψης εμβρυικών ιστών (β) η δυσκολία των ίδιων των γενετικών τεχνικών ανάλυσης που γίνονται από εξειδικευμένα κέντρα και (γ) το αυξημένο κόστος των τεχνικών αυτών. Είναι επομένως

αναγκαίο να καθοριστούν οι ενδείξεις που αφορούν κυήσεις υψηλού κινδύνου (Πίν. 3.1)
(Μαμμόπουλος Μ., Φαρμακίδης Γ., 2004).

<i>ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΜΕ ΑΜΝΙΟΠΑΡΑΚΕΝΤΗΣΗ</i>	<i>ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΜΕ ΒΙΟΨΙΑ ΧΟΡΙΑΚΩΝ ΛΑΧΝΩΝ</i>	<i>ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΕΛΕΓΧΟΥ ΜΕ ΛΗΨΗ ΕΜΒΡΥΚΟΥ ΑΙΜΑΤΟΣ</i>
<i>Προχωρημένη αναπαραγωγική ηλικία μητέρας</i>	<i>Έγκυος φορέας φυλοσύνδετου νοσήματος</i>	<i>Ανάγκη ταχείας καρυοτύπησης</i>
<i>Υπερηχογραφικά ευρήματα στην παρούσα κύηση</i>	<i>Έγκυος που η ίδια ή ο σύζυγος της είναι φορέας χρωμοσωματικής ανωμαλίας</i>	<i>Περίπτωση καθυστερημένης προσέλευσης</i>
<i>Θετικό τεστ προγεννητικού βιοχημικού ελέγχου</i>	<i>Ανάγκη ταχείας καρυοτύπησης</i>	<i>Επιβεβαίωση παθολογικών ευρημάτων</i>
<i>Προηγούμενο παιδί με χρωμοσωμική ανωμαλία</i>	<i>Περίπτωση καθυστερημένης προσέλευσης</i>	
<i>Γονέας φορέας χρωμοσωματικής ανωμαλίας Διάγνωση γενετικού νοσήματος σε εμβρυικούς ιστούς ή ανάγκη προσδιορισμού του φύλου</i>		

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2

Ενδείξεις πραγματοποίησης γενετικού ελέγχου
(Τροποποιημένο από Μαμμόπουλος Μ., Φαρμακίδης Γ.)

3.5. Έλεγχος πριν από την εγκυμοσύνη

Μέχρι το 1989 ο προγεννητικός έλεγχος (Preconceptional screening) για το παθολογικό γονίδιο της ΚΙ περιοριζόταν σε ζευγάρια που είχαν ήδη ένα πάσχον παιδί καθώς και σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό της νόσου, ενώ ο γενετικός έλεγχος σε άτομα χωρίς οικογενειακό ιστορικό εφαρμοζόταν σπανίως. Η ταυτοποίηση του μεταλλαγμένου γονιδίου της ΚΙ (Kerem et al, 1989, Riordan et al, 1989, Rommens et al, 1989) κατέστησε εφικτή την πραγματοποίηση του ελέγχου σε όλο τον πληθυσμό (Lafayette et al, 1999), προκαλώντας ποικίλες απόψεις αλλά και διχογνωμία στην επιστημονική κοινή γνώμη (Botkin et al, 1992).

Διάφορες μελέτες κατά το παρελθόν έχουν υποστηρίξει την πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου στο γενικό πληθυσμό (Raeburn, 1994, Schulman et al, 1994, Brock, 1990). Υπάρχουν εντούτοις και μελέτες (Marteau, 1994, Gilbert, 1990, Ten Kate, 1989) που αντιτίθενται στην άποψη αυτή με βασικές ενστάσεις την ελλιπή εκπαίδευση και την έλλειψη γενετικής καθοδήγησης (Lafayette et al, 1999, Mennie et al, 1997). Αυτό έχει ως αποτέλεσμα σήμερα η εφαρμογή γενετικού ελέγχου να περιορίζεται στις περισσότερες χώρες σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό κάποιας κληρονομικής νόσου ή σε ζευγάρια που έχουν ήδη κάποιο πάσχον παιδί και κυρίως κατά την διάρκεια της εγκυμοσύνης (Lafayette et al, 1999).

Ευρήματα ποικίλων μελετών (Zlotogora et al 2009, Henneman et al 2001, Lafayette et al 1999, Sorenson et al 1994, Denayer et al 1992a) έχουν επισημάνει τη σημασία πραγματοποίησης του γενετικού ελέγχου για την κυστική ίνωση στο γενικό πληθυσμό στην αναπαραγωγική ηλικία στα πλαίσια του οικογενειακού προγραμματισμού. Παράλληλα, διαπίστωσαν την προθυμία των πολιτών να συμμετάσχουν σε τέτοιου είδους διαδικασίες ακόμη και κατά τη σχολική περίοδο. Τα πλεονεκτήματα είναι πολλά κυρίως για τα ζευγάρια υψηλού κινδύνου, καθώς τους δίνεται η δυνατότητα επιλογής μεταξύ ποικίλων αποφάσεων για το μέλλον μιας ενδεχόμενης κύησης, με λιγότερο άγχος και κυρίως πριν από την εμπλοκή τους σε μια κύηση (McClaren et al, 2008, Henneman et al 2001, Mennie et al, 1998, Wildhagen et al, 1998, Conway et al, 1994, de Braekeleer et al, 1994, Watson et al, 1992, Wertz et al, 1992).

Ο γενετικός έλεγχος μπορεί να πραγματοποιηθεί με δυο βασικές προσεγγίσεις:

- Στην πρώτη περίπτωση εξετάζεται ο ένας από τους δύο συντρόφους (συνήθως η γυναίκα) και ο δεύτερος εξετάζεται μόνο αν ταυτοποιηθεί ως φορέας ο πρώτος. Ένα βασικό μειονέκτημα της στρατηγικής αυτής είναι το άγχος και η ανησυχία που προκαλείται στις γυναίκες που είναι φορείς της νόσου, η οποία ευτυχώς είναι σύντομης διάρκειας μέχρι τη λήψη των αποτελεσμάτων από τις εξετάσεις του συντρόφου της. Υπάρχουν, λοιπόν, τρεις πιθανές εκδοχές : να είναι και οι δύο φορείς της νόσου, να είναι μόνο ο ένας φορέας ή να μην είναι φορέας ο ένας και ο άλλος να μην έχει υποβληθεί σε σχετικό έλεγχο.
- Στη δεύτερη περίπτωση λαμβάνεται δείγμα αίματος και από τα δύο άτομα ταυτόχρονα. Εάν και οι δύο είναι φορείς της νόσου το ζευγάρι χαρακτηρίζεται ως «υψηλού κινδύνου»(Wildhagen et al, 1998).

Υπέρ του γενετικού ελέγχου και της εξέτασης του DNA τάσσονται και πολλοί γονείς παιδιών με ΚΙ θεωρώντας ότι διευρύνουν τις αναπαραγωγικές δυνατότητες και επιλογές ιδιαίτερα των χαρακτηριζόμενων ως «υψηλού κινδύνου» ζευγαριών (Conway et al, 1994, de Braekeleer et al, 1994, Watson et al, 1992, Wertz et al, 1992).

Οι Lafayette et al το 1999 πραγματοποίησαν μια μελέτη σε 173 συγγενείς ασθενών με ΚΙ όπου καταγράφηκε η προθυμία και η στήριξη τους στην πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου για την εύρεση του παθολογικού γονιδίου της νόσου, πριν από οποιαδήποτε κύηση. Τα κίνητρα τους παραμένουν ασαφή, δηλώνοντας όμως παράλληλα ότι τα αποτελέσματα του ελέγχου θα ήταν ιδιαίτερα χρήσιμα κατά τον οικογενειακό προγραμματισμό (Lafayette et al, 1999).

Ποικίλες απόψεις έχουν, επίσης, καταγραφεί σχετικά με το κατά πόσο η σχολική και ιδιαίτερα η εφηβική ηλικία είναι η καταλληλότερη χρονική περίοδος στη ζωή ενός ατόμου για την πραγματοποίηση του σχετικού ελέγχου. Οι βασικές ενστάσεις σχετίζονται με τη συναισθηματική αστάθεια και ανωριμότητα που χαρακτηρίζει τους νέους στη φάση αυτή της ζωής τους, οδηγώντας στον κοινωνικό στιγματισμό των ατόμων που θα ταυτοποιηθούν ως φορείς της νόσου. Παράλληλα, οι πληροφορίες που θα

προκύψουν θα φανούν ιδιαίτερα χρήσιμες σε αυτούς κατά την αναπαραγωγική ηλικία , δηλαδή περίπου 10 με 30 χρόνια αργότερα. Το χρονικό αυτό διάστημα περιορίζει ταυτόχρονα και την ίδια τη διαδικασία από επιστημονικής άποψης καθώς νέες απεικονιστικές και γενετικές τεχνικές πιθανόν να έχουν αναδειχθεί (McClaren et al, 2008, Wildhagen et al, 1998 Watson et al,1992).

Έτσι, η πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου κατά τη παιδική ή εφηβική ηλικία ή στο γενικό πληθυσμό πριν από οποιαδήποτε κύηση είναι περιορισμένη κυρίως για λόγους ψυχολογικούς καθώς και από για λόγους κόστους-αποτελεσματικότητας (Wildhagen et al, 1998).

3.6. Αναπαραγωγικές επιλογές φορέων κυστικής ίνωσης

Η πραγματοποίηση γενετικού ελέγχου για την ανίχνευση των φορέων της ΚΙ έχει ιδιαίτερη σημασία κυρίως για τα ζευγάρια εκείνα που έχουν χαρακτηριστεί ως «κψηλού» κινδύνου. Οι αντιλήψεις για την ανατροφή ενός παιδιού με ΚΙ, καθώς και οι μελλοντικές προσδοκίες για τη βελτίωση της ποιότητας και της διάρκειας της ζωής των πασχόντων, συμβάλλουν στην πολυπλοκότητα που συνοδεύει τις αποφάσεις σχετικά με τον οικογενειακό προγραμματισμό των ζευγαριών αυτών (Mischler et al 1998, Conway et al 1994, Wertz et al 1992).

Οι αναπαραγωγικές δυνατότητες των ζευγαριών που είναι φορείς της νόσου συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα (Πιν. 3.2):

ΑΝΑΠΑΡΑΓΩΓΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΦΟΡΕΩΝ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ
1. Τεχνητή διακοπή υπάρχουσας κύησης (έκτρωση)
2. Προγεννητικός έλεγχος και ελεγχόμενη κύηση
3. Αποφυγή κύησης και/ή υιοθεσία
4. Εξωσωματική γονιμοποίηση

ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3

Αναπαραγωγικές επιλογές φορέων κυστικής ίνωσης

Παρόλο που ο γενετικός έλεγχος για την αναγνώριση των φορέων της ΚΙ δίνει τη δυνατότητα όλων των παραπάνω επιλογών, η προηγούμενη εμπειρία με άλλες αυτοσωμικές υπολειπόμενες παθήσεις όπως η μεσογειακή αναιμία δείχνει ότι στην πλειοψηφία τους οι φορείς επιλέγουν να προχωρήσουν με το σύντροφο τους σε προγεννητικός έλεγχο και μια ελεγχόμενη κύηση (Mennie et al, 1998).

Διάφορες μελέτες έδειξαν μια απροθυμία των ζευγαριών υψηλού κινδύνου να προχωρήσουν σε διακοπή μιας υπάρχουσας κύησης. Το 2001 οι Henneman et al πραγματοποίησαν μια μελέτη που το δείγμα τους αποτέλεσαν γονείς, ασθενών με ΚΙ αλλά και ενήλικες ασθενείς. Στα πλαίσια της μελέτης αυτής καταγράφηκε μια δυσκολία σχετικά με τη λήψη απόφασης για την διακοπή μιας ενδεχόμενης παθολογικής κύησης. Ποσοστό 57% των γονέων και 30% των ενήλικων ασθενών τάχθηκαν υπέρ της έκτρωσης.

Οι Denayer et al (1992a) βρήκαν ότι το 43% των ερωτηθέντων σε μια μελέτη που πραγματοποίησαν στο Βέλγιο θα προχωρούσαν σε τερματισμό μιας τέτοιας κύησης. Αντίθετα αποτελέσματα (ποσοστά 7% και 23%) καταγράφηκαν σε άλλες μελέτες (Lafayette et al, 1999, Botkin et al, 1998, Sorenson et al, 1997) όπου πολύ μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων δήλωσαν προθυμία να επιλέξουν την έκτρωση ύστερα από ένα θετικό προς τη νόσο γενετικό έλεγχο.

Σε ότι αφορά την εξωσωματική γονιμοποίηση η διαδικασία επιλογής και η οποία εφαρμόζεται και στη χώρα μας είναι η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση. Είναι μια προχωρημένη τεχνική, που παρουσιάστηκε στις αρχές του 90 και βασίζεται στη βιοψία των εμβρύων. Η μέθοδος ουσιαστικά αφορά στη βιοψία εμβρύων των πρώιμων σταδίων (περίπου 3 ημερών), και λήψη ενός κυττάρου με σκοπό την γενετική ανάλυση του. Τα υγιή έμβρυα με κανονική γενετική και χρωμοσωμική δομή επιλέγονται και μεταφέρονται στη μήτρα για εμφύτευση. Η προεμφυτευτική γενετική διάγνωση δεν αφορά σε διαχείριση του γενετικού υλικού στα έμβρυα αλλά επιτρέπει επιλογή μεταξύ αυτών.

Η μεθοδολογία που εφαρμόζεται στην προεμφυτευτική γενετική διάγνωση περιλαμβάνει:

- (α) Ωοληψία και γονιμοποίηση των ωαρίων, μετά από ορμονική υποστήριξη και παρακολούθηση της υποψήφιας μητέρας (κέντρο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής)
- (β) Απομόνωση-βιοψία, ενός κυττάρου (βλαστοκύτταρο) από κάθε έμβρυο που βρίσκεται στο στάδιο των 6-8 κυττάρων (βλαστομερίδια) την τρίτη ημέρα μετά τη γονιμοποίηση (κέντρο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής) και αποστολή των κυττάρων στο εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής
- (γ) Γενετική διάγνωση για το εξεταζόμενο νόσημα στο DNA του κάθε κυττάρου, εντός ενός εικοσιτετραώρου και αποστολή της διάγνωσης από το εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής στο κέντρο υποβοηθούμενης αναπαραγωγής.
- (δ) Άμεση μεταφορά για εμφύτευση μόνο των υγιών εμβρύων

Η αξιολόγηση των επιλογών και των παραγόντων εκείνων που επηρεάζουν τις αναπαραγωγικές επιλογές των ζευγαριών που είναι φορείς της νόσου είναι εξαιρετικά σημαντική, καθώς αναδεικνύει την ανάγκη εφαρμογής εθνικών προγραμμάτων ανίχνευσης των φορέων της ΚΙ και γενετικής συμβουλευτικής σε θέματα οικογενειακού προγραμματισμού (Henneman et al, 2001).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΠΟΥ ΕΠΗΡΕΑΖΟΥΝ ΤΗΝ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΣΗ ΤΟΥ ΓΕΝΕΤΙΚΟΥ ΕΛΕΓΧΟΥ

4.1. Γενετικός έλεγχος και παράγοντες κατά τη λήψη αποφάσεων

- *Οικογενειακό ιστορικό*

Η προηγούμενη γνώση και εμπειρία από το άμεσο και έμμεσο οικογενειακό περιβάλλον, σχετικά με μια οποιαδήποτε γενετική πάθηση, αποτελούν τους πλέον σημαντικούς παράγοντες που επηρεάζουν τις αποφάσεις των ατόμων σχετικά με το γενετικό έλεγχο. Ειδικότερα, το προηγούμενο οικογενειακό ιστορικό ΚΙ λειτουργεί σαν ένα κίνητρο για την πραγματοποίηση σχετικών εργαστηριακών εξετάσεων για την ανίχνευση ή μη του παθολογικού γονιδίου (McClaren et al, 2008).

Οι συγγενείς ασθενών με ΚΙ έχοντας προσωπική γνώση και εμπειρία από τη νόσο αυτή, επηρεάζονται σαφώς πιο άμεσα από το γεγονός αυτό. Στην πλειοψηφία τους, αντιμετωπίζουν με θετικό τρόπο την πραγματοποίηση τέτοιων ελέγχων όχι μόνο σε άτομα με οικογενειακό ιστορικό αλλά και στο γενικό πληθυσμό, με την εφαρμογή προγραμμάτων εθνικής εμβέλειας (Christie et al, 2009, Watson et al, 1991).

Σε ότι αφορά τον καταλληλότερο χρόνο διεξαγωγής των διερευνητικών αυτών εξετάσεων έχουν κατά καιρό καταγραφεί ποικίλες απόψεις. Οι περισσότεροι, όμως, συμφωνούν για την πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου από ζευγάρια που σχεδιάζουν μια κύηση ή στα αρχικά στάδια αυτής (Christie et al, 2009, Watson et al, 1991).

- *Ιατρική καθοδήγηση*

Η παρότρυνση από εξειδικευμένο ιατρικό προσωπικό θεωρείται επίσης ως ένας από τους πιο σημαντικούς λόγους (δεύτερος σε σειρά προτίμησης μετά το οικογενειακό ιστορικό) πραγματοποίησης ανιχνευτικού ελέγχου για την ΚΙ. Σύμφωνα με τα ευρήματα προηγούμενων μελετών (McClaren et al, 2008, Mennie et al, 1998, Watson et al, 1991),

η παρότρυνση αυτή με την μορφή παροχής πληροφοριών για τη συγκεκριμένη νόσο, οδηγιών για τη διαδικασία της εξέτασης αλλά και γενετικής καθοδήγησης και συμβουλής μετά το τέλος της, συμβάλλουν αποφασιστικά στην αύξηση του αριθμού των ατόμων που υποβάλλονται στο σχετικό έλεγχο.

Από την άλλη πλευρά οι επαγγελματίες υγείας, γνωρίζοντας τη σοβαρότητα της νόσου, εκδηλώνουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον και προθυμία να ενθαρρύνουν τα άτομα να πραγματοποιήσουν τον απαραίτητο έλεγχο για να διαπιστώσουν αν είναι φορείς του παθολογικού γονιδίου ή όχι. Η μοναδική τους επιφύλαξη σχετίζεται με την ελλιπή εκπαίδευση τους για την ενημέρωση και ανακοίνωση των αποτελεσμάτων ιδιαίτερα στους φορείς της νόσου καθώς και τις ελλείψεις που παρουσιάζονται στον τομέα της γενετικής καθοδήγησης. Διχογνωμία παρατηρείται κυρίως σε ότι αφορά το χρόνο διεξαγωγής του γενετικού ελέγχου, θεωρώντας όμως την περίοδο της κύησης ως την πλέον ακατάλληλη (McClaren et al, 2008, Mennie et al, 1998, Watson et al, 1991).

- *Θρησκευτικές πεποιθήσεις*

Αρκετές μελέτες έχουν καταλήξει στην ύπαρξη υψηλής θετικής συσχέτισης ανάμεσα στην πρόθεση πραγματοποίησης γενετικού ελέγχου, κυρίως προγεννητικά, και στις θρησκευτικές πεποιθήσεις των ενδιαφερόμενων. Βαθεία θρησκευόμενα άτομα παρουσιάζονται λιγότερο πρόθυμα να προβούν σε σχετικούς ελέγχους και αυτό πιθανόν να σχετίζεται με την απροθυμία τους να προβούν σε τεχνητή διακοπή της κύησης ενός παθολογικού εμβρύου (Henneman J, 2001).

Προς την κατεύθυνση αυτή συνηγορούν και τα ευρήματα μελέτης που πραγματοποιήθηκε το 2009 στο Ισραήλ. Ο ισραηλινός πληθυσμός χαρακτηρίζεται από υψηλού βαθμού ετερογένεια σε ότι αφορά τα θρησκευόμενα και ενώ ο προγεννητικός έλεγχος για κληρονομικά νοσήματα, όπως το σύνδρομο Down παρέχεται δωρεάν εντούτοις μικρό ποσοστό των πολιτών συμμετέχει σε σχετικά προγράμματα. Έτσι, στην περίπτωση του συνδρόμου Down, όπου ο προγεννητικός έλεγχος είναι υποχρεωτικός και δωρεάν για όλες τις γυναίκες άνω των 35 ετών, το 65% των Εβραίων γυναικών και το 30% των μη Εβραίων προχώρησαν σε διακοπή μιας παθολογικής κύησης (Zlotogora et al, 2009).

- *Κόστος εξετάσεων*

Η διενέργεια των απαραίτητων εξετάσεων στα πλαίσια του γενετικού ελέγχου ενέχει και το ανάλογο οικονομικό κόστος, το οποίο πολλές φορές λειτουργεί ανασταλτικά για όσους επιθυμούν να τις πραγματοποιήσουν.

Στη Ελλάδα, το κόστος του γενετικού ελέγχου για την ανίχνευση του γονιδίου ΚΙ κυμαίνεται μεταξύ 120-500€ κατά άτομο ενώ δεν καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία. Η σημαντική αυτή διακύμανση στο κόστος εξαρτάται από την επιλογή του οργανισμού (δημόσιου ή ιδιωτικού) στον οποίο πραγματοποιείται η εξέταση, δημόσιο ή ιδιωτικό, καθώς και από την τεχνική η οποία εφαρμόζεται. Για παράδειγμα, στο Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής του Νοσοκομείου Παιδών «Αγία Σοφία», η εξέταση είναι απλή, γίνεται με απλή λήψη αίματος και στοιχίζει 120-150€. Επειδή οι μεταλλάξεις που έχουν βρεθεί είναι πάνω από 1000, υπάρχει ποικιλία στον αριθμό των μεταλλάξεων που ελέγχει το κάθε εργαστήριο και το ποσοστό εμφάνισης που αυτές καλύπτουν. Έτσι, το Εργαστήριο Ιατρικής Γενετικής του Νοσοκομείου Παιδών «Αγία Σοφία» ελέγχει έναν αριθμό μεταλλάξεων που θεωρείται ότι καλύπτουν το 86% των περιπτώσεων. Υπάρχουν και πιο εξειδικευμένα εργαστήρια στο εξωτερικό που εξετάζουν πολύ περισσότερες μεταλλάξεις, με το ανάλογο φυσικά κόστος.

Στις ΗΠΑ, το κόστος του γενετικού ελέγχου κυμαίνεται μεταξύ 100- 2.000\$, ανάλογα με τη φύση και την πολυπλοκότητα του ελέγχου. Το κόστος αυξάνεται αν περισσότερα από ένα μέλη της οικογένειας πρέπει να υποβληθούν σε σχετικό έλεγχο. Σε ότι αφορά τον ανιχνευτικό έλεγχο των νεογνών στις ΗΠΑ το κόστος ποικίλει από πολιτεία σε πολιτεία, ενώ σε κάποιες από αυτές καλύπτεται ένα μεγάλο μέρος των οικονομικών δαπανών, με τελική χρέωση μεταξύ 15-60\$ ανά εξεταζόμενο παιδί.

Η ασφαλιστική κάλυψη των εξετάσεων αυτών επίσης ποικίλλει ανάλογα με τις παροχές κάθε εταιρείας. Σε πολλές περιπτώσεις, η ασφαλιστική εταιρεία μπορεί να καλύπτει τα έξοδα του γενετικού ελέγχου, εφόσον υπάρξει σχετική σύσταση και συνταγογράφηση από γιατρό. Σε πολλές περιπτώσεις όμως αρκετοί οι ασφαλιζόμενοι αρνούνται να πραγματοποιήσουν τις απαραίτητες εξετάσεις είτε γιατί επιθυμούν την διαφύλαξη του ιατρικού τους απορρήτου είτε από φόβο ότι θα επηρεάσει την μετέπειτα ασφαλιστικής τους κάλυψη. Το 1997 σε μια εθνική έρευνα που πραγματοποιήθηκε στις

ΗΠΑ σχεδόν τα 2/3 των ερωτηθέντων αρνήθηκαν να υποβληθούν σε γενετικό έλεγχο εάν οι εργοδότες ή οι ασφαλιστές τους είχαν πρόσβαση στα αποτελέσματα (Kaufert 2000).

Στο Ισραήλ, από το 1980 έχει τεθεί σε εφαρμογή από το Υπουργείο Υγείας ένα εθνικό πρόγραμμα για την ανίχνευση και πρόληψη γενετικών νοσημάτων. Το πρόγραμμα περιλαμβάνει δωρεάν προγεννητικό έλεγχο για όλες τις γυναίκες ηλικίας άνω των 35 ετών και στα αρχικά στάδια της κύησης, καθώς και σε γυναίκες με οικογενειακό ιστορικό για παθήσεις όπως η φαινυλκετονουρία, ο υποθυρεοειδισμός και η μεσογειακή αναιμία (Zlotogora, 2009).

Σε ότι αφορά το γενετικό έλεγχο για την ανίχνευση του γονιδίου της ΚΙ, από το 1999, παρέχεται σε ιδιωτικό επίπεδο έναντι αμοιβής, ενώ καλύπτεται μερικώς από ασφαλιστικούς φορείς. Εντούτοις, τα ιδιαίτερα χαμηλά ποσοστά πραγματοποίησης του σχετικού ελέγχου (κυρίως λόγω του κόστους και της λανθασμένης πεποίθησης ότι αφού δεν παρέχεται σε εθνικό επίπεδο άρα δεν είναι αναγκαίο), οδήγησαν στην υλοποίηση ενός εθνικού ανιχνευτικού προγράμματος για τη νόσο. Το πρόγραμμα τέθηκε σε εφαρμογή από το 2008 με σκοπό την αναγνώριση όλων των ζευγαριών «ψηλού κινδύνου» (Zlotogora 2009).

- *Άλλοι παράγοντες*

Στο παρελθόν ποικίλες μελέτες έχουν αναδείξει και άλλους παράγοντες που επηρεάζουν τις αποφάσεις των πολιτών σχετικά με την πραγματοποίηση του απαραίτητου ελέγχου για να διαπιστώσουν αν είναι φορείς της ΚΙ ή όχι. Ψυχολογικοί παράγοντες, όπως ο φόβος και η ανασφάλεια, θρησκευτικές πεποιθήσεις, η προοπτική μιας έκτρωσης, το χρονικό διάστημα που απαιτείται για την πραγματοποίηση του ελέγχου μέχρι και την λήψη των αποτελεσμάτων είναι μερικοί από τους παράγοντες αυτούς, με την πλειοψηφία τους να αντανακλούν περισσότερο, τις απόψεις τους σχετικά με το υπάρχον σύστημα υγείας και την κοινωνία γενικότερα (McClaren 2008, Wright-Clayton, 1996).

Επιπλέον, διαφορά δημογραφικά χαρακτηριστικά φαίνεται να σχετίζονται με τις απόψεις των ατόμων για τη νόσο και τις διαδικασίες πρόληψης της. Άτομα που βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία και επιθυμούν να αποκτήσουν άμεσα παιδί, μέλη

οικογενειών με ιστορικό ΚΙ, ανώτερου μορφωτικού επιπέδου αλλά και εργαζόμενοι στο χώρο της υγείας τάσσονται περισσότερο θετικά υπέρ του γενετικού ελέγχου (McClaren 2008, Wright-Clayton, 1996).

Σημαντικές ελλείψεις διαπιστώνονται τέλος σε ότι αφορά τις γνώσεις του γενικού πληθυσμού για τη νόσο, τον τρόπο κληρονομικότητας της, καθώς και τη σημασία του γενετικού ελέγχου. Οι περισσότεροι από τους ερωτηθέντες σε μια μελέτη των Walsh-Lang et al (2009), είχαν κάποιες πληροφορίες για την κυστική ίνωση από κάποιον πάσχοντα που προέρχεται από το άμεσο ή έμμεσο οικογενειακό/φιλικό περιβάλλον τους, χωρίς οι ίδιοι να γνωρίζουν τις περισσότερες φορές αν είναι φορείς του παθολογικού γονιδίου. Σε συμφωνία ως προς αυτό βρίσκονται και παλαιότερες μελέτες (Lafayette et al, 1999, Sorenson et al, 1997) σε συγγενείς ασθενών με ΚΙ όπου διαπιστώθηκαν σημαντικές ελλείψεις στις γνώσεις του σχετικά με τη νόσο και μια γενικότερη υποτίμηση της κατάστασης. Έτσι, αναδεικνύεται ιδιαίτερα σημαντικός ο ρόλος της γενετικής συμβουλευτικής, καθώς και μιας γενικότερης εκπαίδευσης του πληθυσμού σε θέματα κληρονομικών ασθενειών όπως η κυστική ίνωση (McClaren 2008).

Β. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1

ΣΧΕΔΙΑΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

1.1 Αντικείμενο μελέτης

Με τον όρο αντικείμενο νοείται το τελικό αποτέλεσμα της μελέτης δηλαδή το είδος και η ποσότητα της εμπειρικής πληροφορίας που αυτή παρέχει. Το αντικείμενο της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των αντιλήψεων και των γνώσεων εγκύων γυναικών μετά τη 16^η εβδομάδα της κύησης καθώς και έγγαμων γυναικών που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί μέσα σε χρονικό διάστημα 9 έως 12 μηνών σχετικά με την κυστική ίνωση.

Συγκεκριμένα, διερευνήθηκαν αρχικά οι γνώσεις των συμμετεχουσών σχετικά με τα συμπτώματα, τη γενετική και τη θεραπεία της νόσου. Στη συνέχεια καταγράφηκαν οι απόψεις τους σχετικά με τα χαρακτηριστικά του σχετικού ελέγχου (προαιρετικός ή υποχρεωτικός χαρακτήρας, καταλληλότερο χρονικό διάστημα πραγματοποίησης του), καθώς και οι παράγοντες εκείνοι που επηρεάζουν τις αποφάσεις τους σε ότι αφορά την πραγματοποίηση ή μη του ελέγχου. Επιπλέον, διερευνήθηκαν και οι απόψεις τους σχετικά με τις αναπαραγωγικές επιλογές των ζευγαριών που είναι φορείς της νόσου. Τέλος, διερευνήθηκε ο ρόλος ορισμένων δημογραφικών χαρακτηριστικών (ηλικία, αριθμός παιδιών, εκπαιδευτικό επίπεδο και επάγγελμα) αναφορικά με τις γνώσεις και τις αντιλήψεις των συμμετεχουσών ως προς την κυστική ίνωση.

1.2 Μέθοδος μελέτης

Με τον όρο μέθοδος νοείται ο τρόπος προσέγγισης του τελικού αποτελέσματος της μελέτης δηλαδή η διεργασία απόκτησης της εμπειρικής πληροφορίας.

Ο πληθυσμός-πηγή ή υποκείμενος πληθυσμός αποτέλεσε την πηγή των συμμετεχόντων της μελέτης. Στη μελέτη αυτή ο πληθυσμός-πηγή ήταν το σύνολο των εγκύων γυναικών που βρίσκονται σε προχωρημένη εγκυμοσύνη (μετά τη 16^η εβδομάδα), καθώς και των έγγαμων γυναικών που επιθυμούν να προχωρήσουν σε μια εγκυμοσύνη σε άμεσο χρονικό διάστημα (1 έως 3 μήνες) και κατοικούν στο Νομό Αττικής. Ο

καθορισμός του πληθυσμού-πηγή έχει μεγάλη σημασία για τη χάραξη των ορίων των επιτρεπόμενων γενικεύσεων

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε σε ένα δείγμα 120 γυναικών εκ των οποίων 60 ανήκαν στην ομάδα των εγκύων και 60 στην ομάδα των έγγαμων γυναικών. Το ποσοστό απόκρισης (85%) ήταν εξαιρετικά υψηλό καθώς μοιράστηκαν 140 ερωτηματολόγια και συμπληρώθηκαν τα 120. Συγκεκριμένα μοιράστηκαν 70 ερωτηματολόγια σε έγκυες γυναίκες εκ των οποίων απαντήθηκαν τα 60 και 70 ερωτηματολόγια σε έγγαμες γυναίκες εκ των οποίων απαντήθηκαν τα 60.

1.3 Είδος μελέτης

Πρόκειται για *συγχρονική μελέτη* στην οποία η πραγματοποίηση της έκβασης και των προσδιοριστών μελετήθηκε σε μια συγκεκριμένη χρονική στιγμή, η λήψη δηλαδή των πληροφοριών για την έκβαση έγινε την ίδια χρονική στιγμή με τη λήψη των πληροφοριών για τους προσδιοριστές. Η μελετώμενη έκβαση ήταν οι γνώσεις και οι αντιλήψεις αναφορικά με την κυστική ίνωση, ενώ οι μελετώμενοι προσδιοριστές ήταν τα διάφορα δημογραφικά χαρακτηριστικά.

1.4 Ερωτηματολόγιο

Το ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε αποτελούνταν από 23 ερωτήσεις και προέκυψε έπειτα από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας (Walsh-Lang et al, 2009, McClaren et al, 2008, Lafayette et al, 1999, Mennie et al, 1998, Wildhagen et al, 1998, Botkin et al, 1992, Watson et al, 1991).

Οι ερωτήσεις που συμπεριλαμβάνονταν στο ερωτηματολόγιο ήταν ταξινομημένες σε τρεις βασικές κατηγορίες (βλέπε παράρτημα 1):

A) Δημογραφικές ερωτήσεις (ηλικία, οικογενειακή κατάσταση, εκπαιδευτικό επίπεδο και επάγγελμα).

B) Ερωτήσεις γνώσης αναφορικά με την κυστική ίνωση.

Γ) Ερωτήσεις αναφορικά με τις αντιλήψεις και τη στάση ως προς την κυστική ίνωση. Στην ίδια κατηγορία περιλαμβάνονταν ερωτήσεις σχετικά με τους παράγοντες που

επηρεάζουν τις επιλογές των συμμετεχουσών για την πραγματοποίηση του σχετικού ελέγχου, καθώς και τις αναπαραγωγικές επιλογές των ζευγαριών.

Στην αρχή του ερωτηματολογίου υπήρχε συνοδευτική επιστολή, που ενημέρωνε τις συμμετέχουσες για τον σκοπό της έρευνας και τη διασφάλιση της ανωνυμίας της συμμετοχής του.

Στο ερωτηματολόγιο συμπεριλήφθηκαν ερωτήσεις κλειστού τύπου. Για τη διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την απόφαση σχετικά με την πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου για την ανίχνευση του γονιδίου της κυστικής ίνωσης χρησιμοποιήθηκαν ερωτήσεις σε κλίμακα Likert με πέντε διαβαθμίσεις (1 = Συμφωνώ απολύτως, 2 = Συμφωνώ, 3 = Ούτε συμφωνώ, ούτε διαφωνώ, 4 = Διαφωνώ, 5 = Διαφωνώ απολύτως).

Ο συντελεστής αξιοπιστίας Cronbach ήταν 0,65 γεγονός που δηλώνει ικανοποιητική εσωτερική αξιοπιστία του ερωτηματολογίου.

1.5 Διαδικασίες και μέθοδος συλλογής δεδομένων

Όπως προαναφέρθηκε, η λήψη των πληροφοριών έγινε με τη χρήση του κατάλληλου ερωτηματολογίου. Οι συμμετέχουσες ενημερώθηκαν προφορικά για τον σκοπό και τη μεθοδολογία της μελέτης προτού κληθούν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο, έτσι ώστε να αποφασίσουν εάν επιθυμούν ή όχι να συμμετάσχουν εθελοντικά στη μελέτη. Είναι σαφές ότι δεν ασκήθηκε κανενός είδους πίεση για συμμετοχή στη μελέτη. Στη συνέχεια οι γυναίκες κλήθηκαν να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο χωρίς να αναφέρουν τα στοιχεία τους (ονοματεπώνυμο) γεγονός που διατήρησε την ανωνυμία τους. Δεν υπήρχε χρονικός περιορισμός έτσι ώστε οι συμμετέχοντες να μην πιέζονται χρονικά και οδηγούνται σε βεβιασμένες απαντήσεις. Κάθε ερωτηματολόγιο τοποθετούνταν σε ειδικό αδιαφανή φάκελο στον οποίο είχε πρόσβαση μόνο ο ερευνητής. Τα δεδομένα των ερωτηματολογίων εισήχθησαν με τη χρήση του κατάλληλου στατιστικού προγράμματος στον ηλεκτρονικό υπολογιστή. Έτσι, εξασφαλίστηκε με τον καλύτερο δυνατό τρόπο (α) η πληροφορημένη συναίνεση των συμμετεχουσών (β) η ανωνυμία των συμμετεχουσών και (γ) το απόρρητο των πληροφοριών στις οποίες είχε πρόσβαση μόνο ο ερευνητής. Η συλλογή των

ερωτηματολογίων πραγματοποιήθηκε στα ιδιωτικά γυναικολογικά ιατρεία επίσκεψης των συμμετεχουσών.

1.6 Ηθικά θέματα

Η παρούσα μελέτη όπως έχει γίνει κατανοητό από τα παραπάνω δεν περιείχε κινδύνους για την υγεία των συμμετεχουσών οι οποίες κλήθηκαν απλά να συμπληρώσουν το ερωτηματολόγιο εφόσον βεβαίως το επιθυμούσαν και αφού αρχικώς είχαν ενημερωθεί προφορικά για τον σκοπό και τη μεθοδολογία της μελέτης. Με τον τρόπο αυτόν εξασφαλίστηκε η πληροφορημένη συναίνεση των συμμετεχουσών.

Η ανώνυμη συμπλήρωση των ερωτηματολογίων, η τοποθέτηση τους σε ειδικό αδιαφανή φάκελο και η πρόσβαση σε αυτό μόνο από τον ερευνητή εξασφάλισαν την ανωνυμία, την ιδιωτικότητα και την εμπιστευτικότητα των συμμετεχουσών στη μελέτη.

1.7 Ανάλυση των δεδομένων

Η επεξεργασία και η στατιστική ανάλυση των εμπειρικών δεδομένων έγινε με τη χρήση του λογισμικού πακέτου SRSS 17.0 (Statistical Package for Social Sciences) για Windows. Η στατιστική ανάλυση περιελάμβανε τα εξής:

(α) Μονομεταβλητή ανάλυση

Κατανομές συχνότητας των μεταβλητών για τη μελέτη των τιμών καθεμιάς μεταβλητής χωριστά και ανεξάρτητα από τις άλλες. Η μέση τιμή (mean), η τυπική απόκλιση (Standard Deviation=SD), η διάμεσος (median) και το ενδοτεταρτημοριακό εύρος (interquartile range) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποσοτικών μεταβλητών. Οι απόλυτες (N) και οι σχετικές συχνότητες (%) χρησιμοποιήθηκαν για την περιγραφή των ποιοτικών μεταβλητών.

(β) Διμεταβλητή ανάλυση

Η σύγκριση μεταξύ ποιοτικών μεταβλητών έγινε με τον στατιστικό έλεγχο χ^2 (chi-square test) ή με τον ακριβή έλεγχο Fisher (Fisher's exact test) όπου ήταν απαραίτητο. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος t (Student's t-test). Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ

περισσοτέρων από δυο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο στατιστικός έλεγχος ανάλυσης διασποράς (analysis of variance, ANOVA). Για τον έλεγχο της σχέσης δυο ποσοτικών μεταβλητών χρησιμοποιήθηκε ο συντελεστής συσχέτισης του Spearman (r). Η συσχέτιση θεωρείται χαμηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης (r) κυμαίνεται από 0,1 έως 0,3, μέτρια όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,31 έως 0,5, υψηλή όταν ο συντελεστής συσχέτισης κυμαίνεται από 0,51 έως 0,7 και πολύ υψηλή όταν ο συντελεστής είναι μεγαλύτερος από 0,71. Εξαιτίας της ασυμμετρίας της κατανομής της βαθμολογίας γνώσεων χρησιμοποιήθηκε λογαριθμικός μετασχηματισμός. Τα επίπεδα σημαντικότητας ήταν αμφίπλευρα και η στατιστική σημαντικότητα τέθηκε στο 0,05.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν και αναλύθηκαν με τις μεθόδους της περιγραφικής (descriptive) και της διαλογισμικής (inferential) στατιστικής. Η παρουσίαση των αποτελεσμάτων γίνεται με τη μορφή πινάκων και εικόνων. Ο μελετώμενος πληθυσμός αποτελούνταν από 120 γυναίκες ηλικίας 18 έως 40 ετών.

2.1 Μονομεταβλητή ανάλυση

2.1.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Το δείγμα αποτελούνταν από 120 γυναίκες με μέση ηλικία τα 30,6 έτη ($\pm 5,5$). Στον πίνακα 2.1 παρουσιάζονται τα δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχουσών.

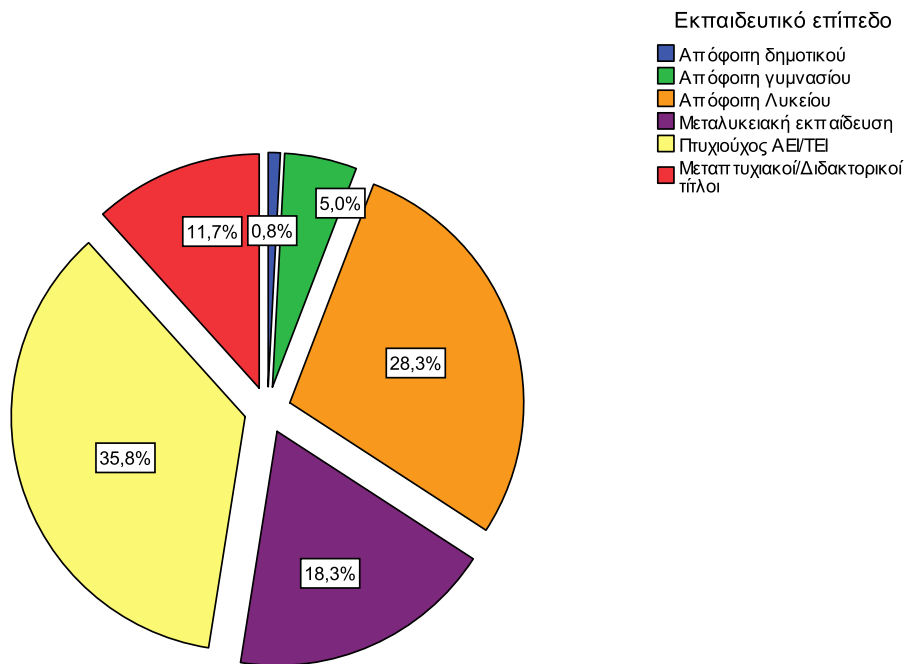
		N	%
Ύπαρξη παιδιών	Όχι	54	45,0
	Ναι	66	55,0
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Απόφοιτη δημοτικού	1	0,8
	Απόφοιτη γυμνασίου	6	5,0
	Απόφοιτη Λυκείου	34	28,3
	Μεταλυκειακή εκπαίδευση	22	18,3
	Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ	43	35,8
	Μεταπτυχιακοί/Διδακτορικοί τίτλοι	14	11,7
Επάγγελμα	Ελεύθερη Επαγγελματίας	27	22,5
	Δημόσιος Υπάλληλος	29	24,2
	Ιδιωτική Υπάλληλος	37	30,8
	Φοιτήτρια	3	2,5
	Οικιακά	19	15,8
	Άνεργη	5	4,2
Ύπαρξη εγκυμοσύνης τη στιγμή της μελέτης	Όχι	60	50,0
	Ναι	60	50,0

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1

Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχουσών

Το 55,0% των συμμετεχουσών είχαν παιδιά. Επίσης, το 35,8% των συμμετεχουσών ήταν πτυχιούχοι ΑΕΙ/ΤΕΙ. Η πλειοψηφία των συμμετεχουσών ήταν ιδιωτικές υπάλληλοι. Τέλος, το 50,0% των συμμετεχουσών ήταν έγκυες.

Στο γράφημα 2.1 παρουσιάζεται το εκπαιδευτικό επίπεδο των συμμετεχουσών .



ΓΡΑΦΗΜΑ 2.1

Εκπαιδευτικό επίπεδο των συμμετεχουσών

2.1.2. Ενημέρωση για την κυστική ίνωση

Στον πίνακα 2.2 παρουσιάζονται πληροφορίες σχετικά με την ενημέρωση των συμμετεχουσών για την κυστική ίνωση.

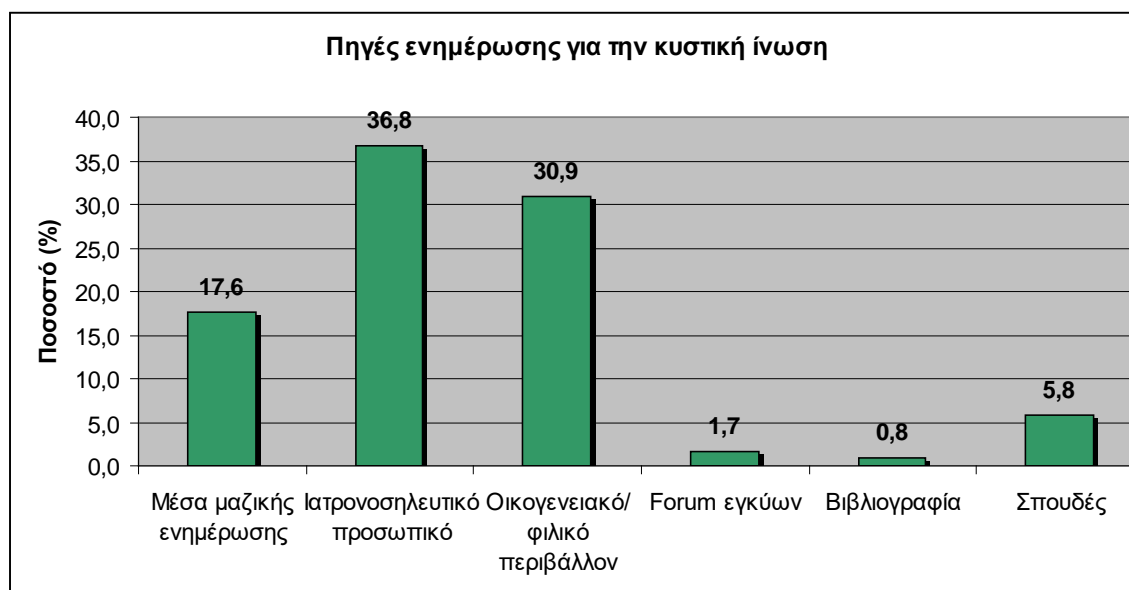
		N	%
Ενημέρωση στο παρελθόν για την κυστική ίνωση	Όχι	51	42,5
	Ναι	69	57,5
Σημαντικότερη πηγή ενημέρωσης	Μέσα μαζικής ενημέρωσης	12	17,6
	Ιατρονοσηλευτικό προσωπικό	25	36,8
	Οικογενειακό/φιλικό περιβάλλον	21	30,9
	Άλλο	10	14,7
	Forum εγκύων	2	1,7
	Βιβλιογραφία	1	0,8
	Σπουδές	7	5,8

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2

Ενημέρωση για την κυστική ίνωση

Το 57,5% των συμμετεχουσών δήλωσε πως είχε ενημερωθεί για την κυστική ίνωση. Η κυριότερη πηγή ενημέρωσης ήταν το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό (36,8%) και ακολούθως το οικογενειακό/φιλικό περιβάλλον (30,9%).

Στο γράφημα 2.2 παρουσιάζονται οι πηγές ενημέρωσης των συμμετεχουσών σχετικά με την κυστική ίνωση.



ΓΡΑΦΗΜΑ 2.2

Πηγές ενημέρωσης για την κυστική ίνωση

2.1.3. Γνώσεις για την κυστική ίνωση

Στον πίνακα 2.3 παρουσιάζονται οι γνώσεις των συμμετεχουσών σχετικά με την κυστική ίνωση.

	Λάθος N (%)	Σωστό N (%)	Σωστή απάντησ η (%)
Η κυστική ίνωση είναι μια νόσος που επηρεάζει το αναπνευστικό σύστημα	23 (19,2)	97 (80,8)	80,8
Η κυστική ίνωση είναι μια νόσος που επηρεάζει το αναπαραγωγικό σύστημα	56 (46,7)	64 (53,3)	53,3
Η κυστική ίνωση είναι ιάσιμη νόσος	83 (69,2)	37 (30,8)	69,2
Η κυστική ίνωση είναι κληρονομική νόσος	10 (8,3)	110 (91,7)	91,7
Η κυστική ίνωση μειώνει τη διάρκεια ζωής	26 (21,7)	94 (78,3)	78,3

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.3

Γνώσεις των συμμετεχουσών για την κυστική ίνωση

Το 91,7% των συμμετεχουσών απάντησε σωστά ότι η κυστική ίνωση είναι κληρονομική νόσος. Επίσης, το 69,2% των συμμετεχουσών απάντησε σωστά ότι η κυστική ίνωση δεν είναι ιάσιμη νόσος. Σημειώνεται ότι μόλις το 53,3% απάντησε σωστά ότι η κυστική ίνωση είναι μια νόσος που επηρεάζει το αναπαραγωγικό σύστημα.

Με βάση τις ερωτήσεις γνώσεων υπολογίστηκε η βαθμολογία γνώσεων σχετικά με την κυστική ίνωση. Η βαθμολογία αυτή μπορούσε να λάβει τιμές από 0 έως 5. Μεγαλύτερες τιμές υποδηλώνουν περισσότερες σωστές απαντήσεις δηλαδή περισσότερες γνώσεις. Στον πίνακα 2.4 περιγράφεται η βαθμολογία γνώσεων.

	Βαθμολογία γνώσης σχετικά με την κυστική ίνωση
Ελάχιστη τιμή	0,0
Μέγιστη τιμή	5,0
Μέση τιμή±SD	3,7±1,2
Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	4 (3 - 5)

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.4

Βαθμολογία γνώσεων

Τρεις από τις συμμετέχουσες δεν απάντησαν σωστά σε καμία από τις ερωτήσεις (2,5%) ενώ το 30,0% των συμμετεχουσών (N=36) απάντησαν σωστά σε όλες τις ερωτήσεις. Η μέση τιμή σωστών απαντήσεων ήταν 3,7.

Στον πίνακα 2.5 παρουσιάζονται πληροφορίες για τον γενετικό έλεγχο που γίνεται για την ανίχνευση το γονιδίου της κυστικής ίνωσης.

		N	%
Θεωρείτε ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός;	Όχι	5	4,2
	Ναι	115	95,8
Γνωρίζετε αν είστε φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης;	Όχι	105	87,5
	Ναι	15	12,5
Γνωρίζετε αν ο σύντροφος/σύζυγος σας είναι φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης;	Όχι	100	83,3
	Ναι	20	16,7
Θεωρείτε ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι;	Υποχρεωτικός	91	75,8
	Προαιρετικός	29	24,2
Πιστεύετε ότι το καταλληλότερο χρονικό διάστημα για την πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι;	Κατά τη γέννηση	32	26,7
	Στο σχολείο	15	12,5
	Πριν το γάμο/κατά τον προγραμματισμό οικογένειας	54	45,0
	Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης	19	15,8
Πιστεύετε ότι το κόστος του γενετικού ελέγχου για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι υψηλό	Όχι	36	30,0
	Ναι	84	70,0
Εάν διαπιστώνετε ότι εσείς και ο σύντροφος/σύζυγος σας είστε φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης, τι θα κάνατε;	Δεν θα αποκτούσαμε παιδιά	26	21,7
	Θα προχωρούσαμε σε εξωσωματική γονιμοποίηση	56	46,7
	Θα προχωρούσαμε κανονικά σε εγκυμοσύνη	38	31,7
Εάν διαπιστώνετε ότι εσείς και ο σύντροφος/σύζυγος σας είστε φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης θα προχωρούσατε σε διακοπή της κύησης;	Όχι	52	43,3
	Ναι	68	56,7

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.5

Πληροφορίες για τον γενετικό έλεγχο που γίνεται για την ανίχνευση το γονιδίου της κυστικής ίνωσης

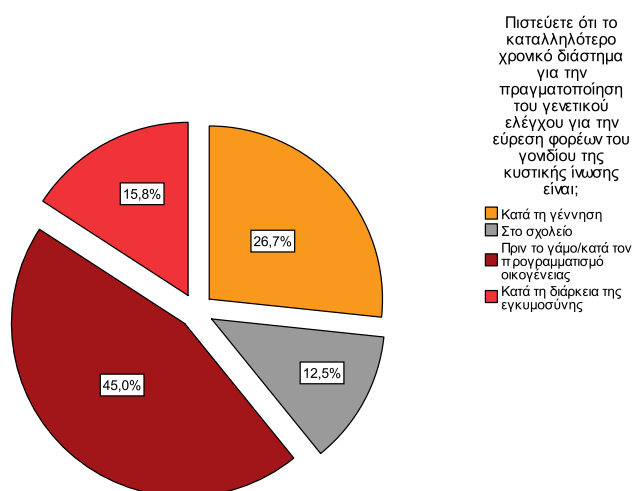
Το 95,8% των συμμετεχουσών θεωρούσε ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός. Επίσης, μόλις το 12,5% των συμμετεχουσών γνώριζε αν είναι φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης. Το 16,7%

των συμμετεχουσών γνώριζε αν ο σύντροφός/σύζυγός του είναι φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης.

Επιπροσθέτως, το 75,8% των συμμετεχουσών πίστευε ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι υποχρεωτικός. Η πλειοψηφία των συμμετεχουσών πίστευε ότι το καταλληλότερο χρονικό διάστημα για την πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι πριν το γάμο/κατά τον προγραμματισμό οικογένειας με το ποσοστό να φτάνει το 45%. Το 70,0% των συμμετεχουσών πίστευε ότι το κόστος του γενετικού ελέγχου για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι υψηλό.

Το 46,7% των συμμετεχουσών αν διαπίστωνε ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα προχωρούσαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Τέλος, το 56,7% των συμμετεχουσών αν διαπίστωνε ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης θα προχωρούσαν σε διακοπή της κύησης.

Στο γράφημα 2.3 παρουσιάζεται η άποψη των συμμετεχουσών για το καταλληλότερο χρονικό διάστημα για την πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης.



ΓΡΑΦΗΜΑ 2.3

Καταλληλότερο χρονικό διάστημα για την πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου

Στον πίνακα 2.6 παρουσιάζονται οι λόγοι για τους οποίους οι συμμετέχουσες θα έκαναν ή δεν θα έκαναν γενετικό έλεγχο για να διαπιστώσουν αν είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης.

	Συμφωνώ Απόλυτα	Συμφωνώ	Ούτε συμφωνώ/ Ούτε διαφωνώ	Διαφωνώ	Διαφωνώ Απόλυτα	
Για ποιους λόγους θα πραγματοποιούσατε τον γενετικό έλεγχο για να διαπιστώσετε αν είστε φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης;	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	N (%)	Συμφωνώ/ Συμφωνώ Απόλυτα (%)
Οικογενειακό ιστορικό κυστικής ίνωσης	87 (72,5)	28 (23,3)	4 (3,3)	0 (0)	1 (0,8)	95,8
Παρότρυνση από επιστήμονες υγείας	57 (47,5)	44 (36,7)	14 (11,7)	4 (3,3)	1 (0,8)	84,2
Οικογενειακό/φιλικό περιβάλλον	22 (18,3)	37 (30,8)	38 (31,7)	19 (15,8)	4 (3,3)	49,1
Προληπτικούς λόγους	49 (40,8)	29 (24,2)	27 (22,5)	9 (7,5)	6 (5)	65,0
Για ποιους λόγους δεν θα πραγματοποιούσατε τον γενετικό έλεγχο για να διαπιστώσετε αν είστε φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης;						
Υψηλό οικονομικό κόστος	19 (15,8)	14 (11,7)	28 (23,3)	28 (23,3)	31 (25,8)	27,5
Άγνοια για την κυστική ίνωση	57 (47,5)	33 (27,5)	13 (10,8)	7 (5,8)	10 (8,3)	75,0
Χρόνος που απαιτείται	8 (6,7)	7 (5,8)	25 (20,8)	42 (35)	38 (31,7)	12,5
Φόβος	5 (4,2)	7 (5,8)	16 (13,3)	40 (33,3)	52 (43,3)	10,0

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.6

Λόγοι πραγματοποίησης ή μη του γενετικού ελέγχου

Ο κυριότερος λόγος για τον οποίο θα έκαναν οι συμμετέχουσες γενετικό έλεγχο για να διαπιστώσουν αν είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι το οικογενειακό ιστορικό κυστικής ίνωσης. Αντίθετα, ο κυριότερος λόγος για τον οποίο δεν θα έκαναν οι συμμετέχουσες γενετικό έλεγχο για να διαπιστώσουν αν είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι η άγνοια για τη κυστική ίνωση.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

2.2. Διμεταβλητή ανάλυση

2.2.1. Συσχέτιση της ενημέρωσης των συμμετεχουσών σχετικά με τη κυστική ίνωση με δημογραφικά χαρακτηριστικά

Στον πίνακα 2.7 παρουσιάζονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών που είχαν ενημερωθεί για την κυστική ίνωση ανάλογα με τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά.

		Ενημέρωση για την κυστική ίνωση;				P x ² test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Ηλικία, μέση τιμή±SD		30,2±5,9		31±5,1		0,413*
Ύπαρξη παιδιών	Όχι	23	42,6	31	57,4	0,985
	Ναι	28	42,4	38	57,6	
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Απόφοιτη δημοτικού/ γυμνασίου/Λυκείου	26	63,4	15	36,6	0,001
	Μεταλυκειακή εκπαίδευση	10	45,5	12	54,5	
	Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ/Μεταπτυχιακοί/ Διδακτορικοί τίτλοι	15	26,3	42	73,7	
Επάγγελμα	Ελεύθερη Επαγγελματίας	10	37,0	17	63,0	0,080**
	Δημόσιος Υπάλληλος	8	27,6	21	72,4	
	Ιδιωτική Υπάλληλος	16	43,2	21	56,8	
	Φοιτήτρια/Ανεργη	4	50,0	4	50,0	
	Οικιακά	13	68,4	6	31,6	
Ύπαρξη εγκυμοσύνης τη στιγμή της μελέτης	Όχι	27	45,0	33	55,0	0,580
	Ναι	24	40,0	36	60,0	

*Student's t-test **Fisher's exact test

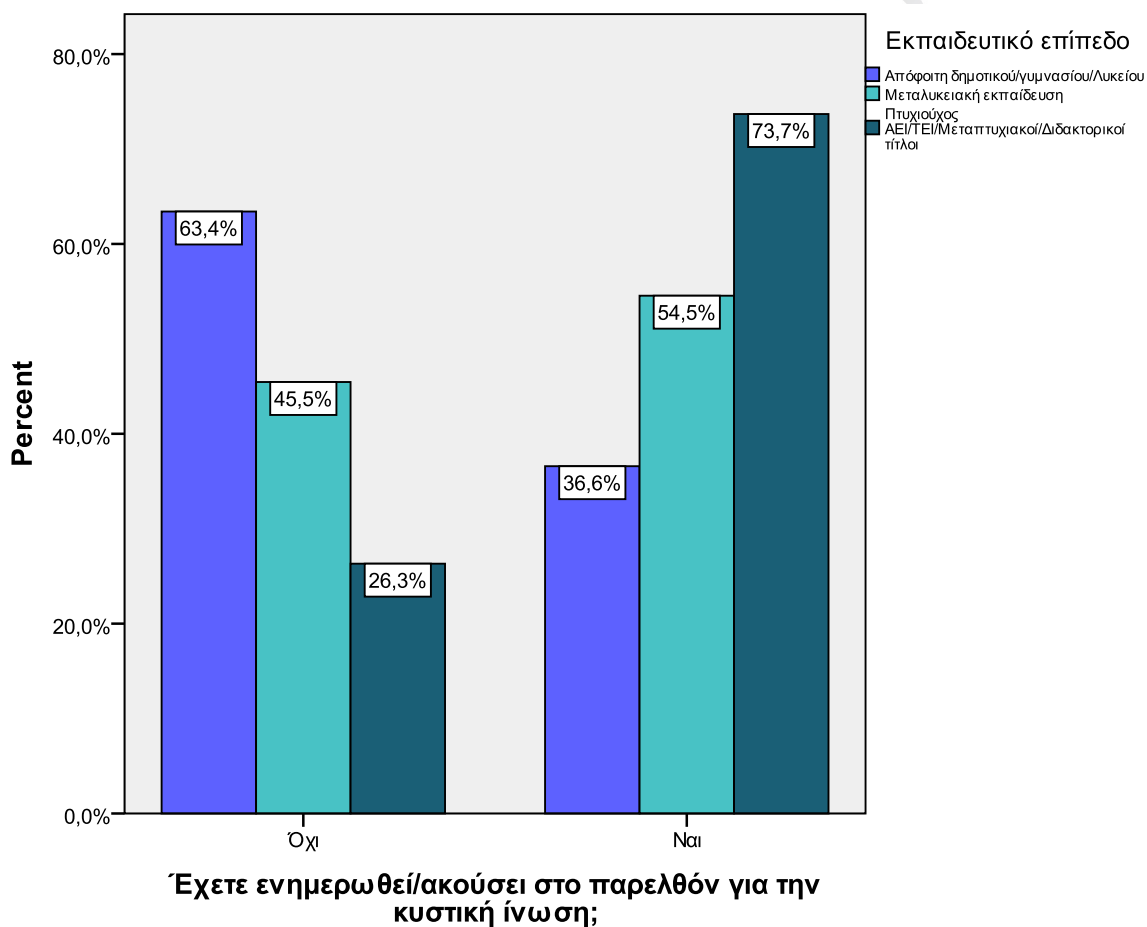
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.7

Συσχέτιση της ενημέρωσης σχετικά με τη κυστική ίνωση και δημογραφικών χαρακτηριστικών.

Υπήρξε σημαντική διαφορά στο ποσοστά ενημερωμένων για την κυστική ίνωση συμμετεχουσών ανάλογα με την εκπαίδευση τους. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι οι συμμετέχουσες που ήταν πτυχιούχοι ΑΕΙ/ΤΕΙ ή κάτοχοι μεταπτυχιακού/διδακτορικού τίτλου ήταν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ενημερωμένες για την κυστική ίνωση σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που ήταν

απόφοιτες δημοτικού/ γυμνασίου και λυκείου ($p < 0,001$). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά των συμμετεχουσών που είχαν ενημερωθεί για την κυστική ίνωση ανάλογα με τα υπόλοιπα δημογραφικά τους στοιχεία.

Στο γράφημα 2.4 παρουσιάζονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών που είχαν ενημερωθεί για την κυστική ίνωση ανάλογα με το εκπαιδευτικό τους επίπεδο.



ΓΡΑΦΗΜΑ 2.4

Ενημέρωση για την κυστική ίνωση ανάλογα με το εκπαιδευτικό επίπεδο

Στον πίνακα 2.8 παρουσιάζονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών που θεωρούσαν ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός ανάλογα με τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά.

		Θεωρείται ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός;				P Fisher's exact test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Ηλικία , μέση τιμή±SD		31±3,7		30,6±5,5		0,879*
Ύπαρξη παιδιών	Όχι	1	1,9	53	98,1	0,377
	Ναι	4	6,1	62	93,9	
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Απόφοιτη δημοτικού/γυμνασίου/Λυκείου	5	12,2	36	87,8	0,008
	Μεταλυκειακή εκπαίδευση	0	0,0	22	100,0	
	Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ/Μεταπτυχιακοί/ Διδακτορικοί τίτλοι	0	0,0	57	100,0	
Επάγγελμα	Ελεύθερη Επαγγελματίας	0	0,0	27	100,0	0,008
	Δημόσιος Υπάλληλος	0	0,0	29	100,0	
	Ιδιωτική Υπάλληλος	1	2,7	36	97,3	
	Φοιτήτρια/Ανεργη	0	0,0	8	100,0	
	Οικιακά	4	21,1	15	78,9	
Ύπαρξη εγκυμοσύνης τη στιγμή της μελέτης	Όχι	0	0,0	60	100,0	0,057
	Ναι	5	8,3	55	91,7	

*Student's t-test

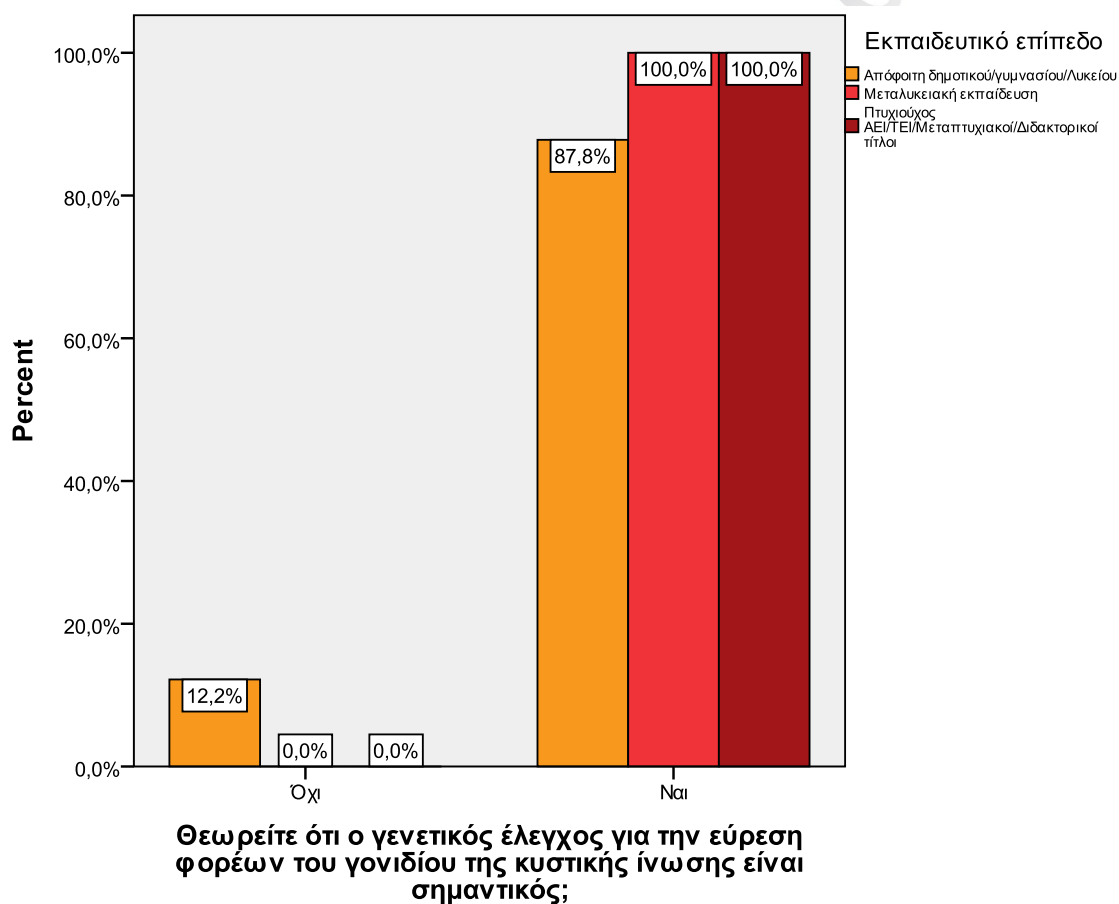
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.8

Σημασία γενετικού ελέγχου και δημογραφικά στοιχεία

Υπήρξε σημαντική διαφορά στο ποσοστά των συμμετεχουσών που θεωρούσαν ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός ανάλογα με την εκπαίδευση τους. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι οι συμμετέχουσες που ήταν πτυχιούχοι ΑΕΙ/ΤΕΙ ή κάτοχοι μεταπτυχιακού/διδακτορικού τίτλου θεωρούσαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σημαντικό το γενετικό έλεγχο για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που ήταν απόφοιτες δημοτικού/γυμνασίου και λυκείου ($p=0,011$). Επίσης, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni δεν βρέθηκε σημαντική

διαφορά στο ποσοστά των συμμετεχουσών που θεωρούν ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός ανάλογα με το επάγγελμά τους

Στο γράφημα 2.5 παρουσιάζονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών που θεωρούσαν ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός ανάλογα με το εκπαιδευτικό τους επίπεδο.



ΓΡΑΦΗΜΑ 2.5

Σημασία γενετικού ελέγχου για την κυστική ίνωση ανάλογα με το εκπαιδευτικό επίπεδο

Στον πίνακα 2.9 παρουσιάζονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών που γνώριζαν αν ήταν φορείς του γονιδίου κυστικής ίνωσης ανάλογα με τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά.

		Γνωρίζετε αν είστε φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης;				P x ² test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Ηλικία, μέση τιμή±SD		30,4±5,5		32,6±4,9		0,136*
Ύπαρξη παιδιών	Όχι	47	87,0	7	13,0	0,890
	Ναι	58	87,9	8	12,1	
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Απόφοιτη δημοτικού/γυμνασίου/Λυκείου	39	95,1	2	4,9	0,090
	Μεταλυκειακή εκπαίδευση	20	90,9	2	9,1	
	Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ/Μεταπτυχιακοί/Διδακτορικοί τίτλοι	46	80,7	11	19,3	
Επάγγελμα	Ελεύθερη Επαγγελματίας	21	77,8	6	22,2	0,148**
	Δημόσιος Υπάλληλος	24	82,8	5	17,2	
	Ιδιωτική Υπάλληλος	33	89,2	4	10,8	
	Φοιτήτρια/Ανεργη	8	100,0	0	0,0	
	Οικιακά	19	100,0	0	0,0	
Ύπαρξη εγκυμοσύνης τη στιγμή της μελέτης	Όχι	52	86,7	8	13,3	0,783
	Ναι	53	88,3	7	11,7	

*Student's t-test **Fisher's exact test

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.9

Γνώση φορείας του γονιδίου της ΚΙ και δημογραφικά στοιχεία

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά των συμμετεχουσών που γνώριζαν αν ήταν φορείς του γονιδίου κυστικής ίνωσης ανάλογα με τα δημογραφικά τους στοιχεία. Σημειώνεται πάντως ότι οι συμμετέχουσες με ανώτερο εκπαιδευτικό επίπεδο (πτυχιούχοι ΑΕΙ/ΤΕΙ/μεταπτυχιακοί ή διδακτορικοί τίτλοι) γνώριζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό αν ήταν φορείς του γονιδίου κυστικής ίνωσης σε σχέση με τις συμμετέχουσες με χαμηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο (19,3% έναντι 9,1% και 4,9%).

Στον πίνακα 2.10 παρουσιάζονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών που θεωρούσαν ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι υποχρεωτικός ανάλογα με τα δημογραφικά τους στοιχεία.

		Θεωρείτε ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι;				P x ² test
		Υποχρεωτικός		Προαιρετικός		
		N	%	N	%	
Ηλικία , μέση τιμή±SD		30,9±5,1		29,8±6,4		0,323*
Ύπαρξη παιδιών	Όχι	44	81,5	10	18,5	0,191
	Ναι	47	71,2	19	28,8	
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Απόφοιτη δημοτικού/γυμνασίου/Λυκείου	25	61,0	16	39,0	0,007
	Μεταλυκειακή εκπαίδευση	21	95,5	1	4,5	
	Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ/Μεταπτυχιακοί/Διδακτορικοί τίτλοι	45	78,9	12	21,1	
Επάγγελμα	Ελεύθερη Επαγγελματίας	22	81,5	5	18,5	0,109**
	Δημόσιος Υπάλληλος	19	65,5	10	34,5	
	Ιδιωτική Υπάλληλος	32	86,5	5	13,5	
	Φοιτήτρια/Ανεργη	4	50,0	4	50,0	
	Οικιακά	14	73,7	5	26,3	
Ύπαρξη εγκυμοσύνης τη στιγμή της μελέτης	Όχι	50	83,3	10	16,7	0,055
	Ναι	41	68,3	19	31,7	

*Student's t-test **Fisher's exact test

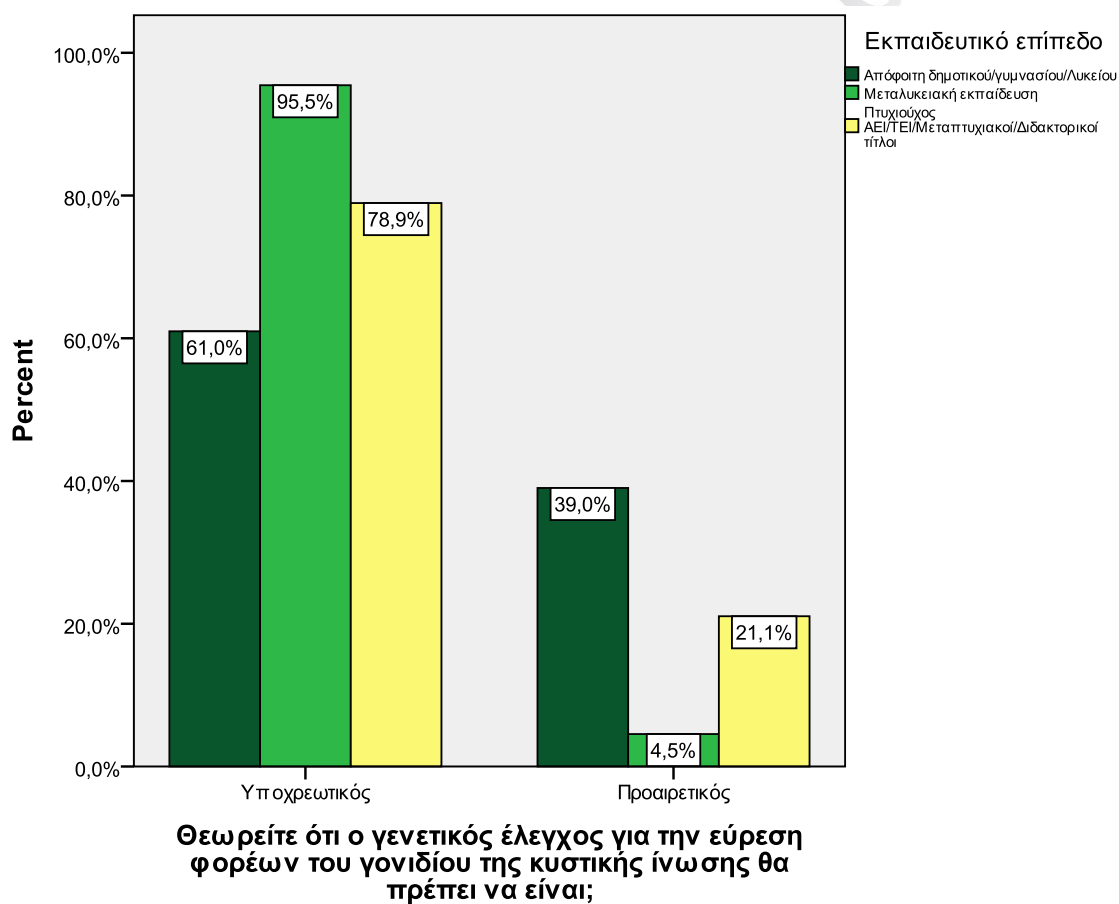
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.10

Υποχρεωτικός ή προαιρετικός χαρακτήρας του γενετικού ελέγχου για την ΚΙ και δημογραφικά χαρακτηριστικά

Υπήρξε σημαντική διαφορά στο ποσοστά των συμμετεχουσών που θεωρούσαν ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι υποχρεωτικός ανάλογα με την εκπαίδευση τους. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι οι συμμετέχουσες που είχαν μεταλυκειακή εκπαίδευση θεωρούσαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι υποχρεωτικός σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που ήταν απόφοιτες δημοτικού/γυμνασίου και λυκείου (p=0,003). Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά των συμμετεχουσών

που θεωρούσαν ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι υποχρεωτικός ανάλογα με τα υπόλοιπα δημογραφικά τους στοιχεία.

Στο γράφημα 2.6 παρουσιάζονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών που θεωρούσαν ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι υποχρεωτικός ανάλογα με το εκπαιδευτικό τους επίπεδο.



ΓΡΑΦΗΜΑ 2.6

Υποχρεωτικός ή μη χαρακτήρας του γενετικού ελέγχου για την κυστική ίνωση και εκπαιδευτικό επίπεδο.

Στον πίνακα 2.11 παρουσιάζονται οι επιλογές των συμμετεχουσών σε περίπτωση που διαπίστωναν ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης ανάλογα με τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά.

		Εάν διαπιστώνετε ότι εσείς και ο σύντροφος/σύζυγος σας είστε φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης, τι θα κάνατε;						P x ² test
		Δεν θα αποκτούσαμε παιδιά		Θα προχωρούσαμε σε εξωσωματική γονιμοποίηση		Θα προχωρούσαμε κανονικά σε εγκυμοσύνη		
		N	%	N	%	N	%	
Ηλικία , μέση τιμή±SD		30±6,2		30,6±5		31,1±5,7		0,731*
Υπαρξη παιδιών	Όχι	13	24,1	28	51,9	13	24,1	0,270
	Ναι	13	19,7	28	42,4	25	37,9	
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Απόφοιτη δημοτικού/γυμνασίου/Λυκείου	9	22,0	15	36,6	17	41,5	0,092
	Μεταλυκειακή εκπαίδευση	8	36,4	11	50,0	3	13,6	
	Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ/Μεταπτυχιακού/Διδακτορικοί τίτλοι	9	15,8	30	52,6	18	31,6	
Επάγγελμα	Ελεύθερη Επαγγελματίας	8	29,6	13	48,1	6	22,2	0,856**
	Δημόσιος Υπάλληλος	6	20,7	12	41,4	11	37,9	
	Ιδιωτική Υπάλληλος	8	21,6	19	51,4	10	27,0	
	Φοιτήτρια/Ανεργη	1	12,5	3	37,5	4	50,0	
	Οικιακά	3	15,8	9	47,4	7	36,8	
Υπαρξη εγκυμοσύνης τη στιγμή της μελέτης	Όχι	13	21,7	29	48,3	18	30,0	0,915
	Ναι	13	21,7	27	45,0	20	33,3	

*Student's t-test **Fisher's exact test

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.11

Επιλογές συμμετεχουσών σε περίπτωση φορείας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης

Δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στις επιλογές των συμμετεχουσών σε περίπτωση που διαπίστωναν ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης ανάλογα με τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά.

Στον πίνακα 2.12 παρουσιάζεται το ποσοστό των συμμετεχουσών που θα προχωρούσαν σε διακοπή της κύησης σε περίπτωση που διαπίστωναν ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης ανάλογα με τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά.

		Εάν διαπιστώνετε ότι εσείς και ο σύντροφος/σύζυγος σας είστε φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης θα προχωρούσατε σε διακοπή της κύησης;				P x ² test
		Όχι		Ναι		
		N	%	N	%	
Ηλικία , μέση τιμή±SD		30,3±5,6		30,9±5,3		0,547*
Ύπαρξη παιδιών	Όχι	18	33,3	36	66,7	0,046
	Ναι	34	51,5	32	48,5	
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Απόφοιτη δημοτικού/γυμνασίου/Λυκείου	24	58,5	17	41,5	0,044
	Μεταλυκειακή εκπαίδευση	9	40,9	13	59,1	
	Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ/Μεταπτυχιακοί/Διδακτορικοί τίτλοι	19	33,3	38	66,7	
Επάγγελμα	Ελεύθερη Επαγγελματίας	13	48,1	14	51,9	0,006**
	Δημόσιος Υπάλληλος	11	37,9	18	62,1	
	Ιδιωτική Υπάλληλος	9	24,3	28	75,7	
	Φοιτήτρια/Ανεργη	6	75,0	2	25,0	
	Οικιακά	13	68,4	6	31,6	
Ύπαρξη εγκυμοσύνης τη στιγμή της μελέτης	Όχι	25	41,7	35	58,3	0,713
	Ναι	27	45,0	33	55,0	

*Student's t-test **Fisher's exact test

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.12

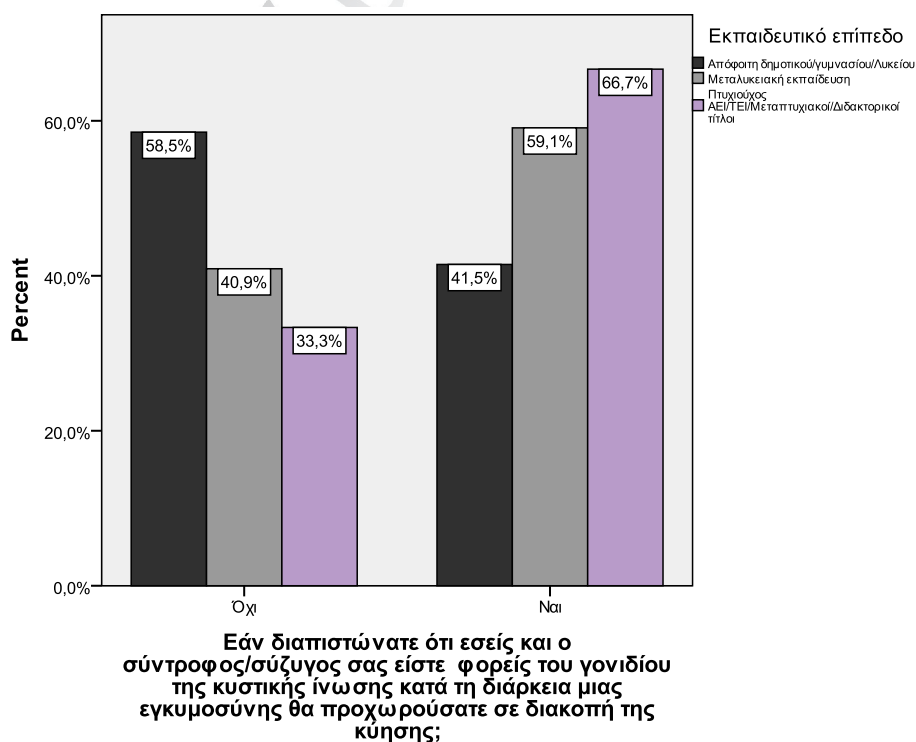
Φορεία του γονιδίου της ΚΙ και διακοπή κύησης

Οι συμμετέχουσες που δεν είχαν παιδιά θα προχωρούσαν σε διακοπή της κύησης σε περίπτωση που διαπίστωναν ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που είχαν παιδιά.

Επίσης, υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά των συμμετεχουσών που θα προχωρούσαν σε διακοπή της κύησης σε περίπτωση που διαπίστωναν ότι οι ίδιες και ο

σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης ανάλογα με το εκπαιδευτικό τους επίπεδο. Συγκεκριμένα, μετά τη διόρθωση κατά Bonferroni βρέθηκε ότι οι συμμετέχουσες που ήταν πτυχιούχοι ΑΕΙ/ΤΕΙ ή κάτοχοι μεταπτυχιακού/διδακτορικού τίτλου θα προχωρούσαν σε διακοπή της κύησης σε περίπτωση που διαπίστωναν ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που ήταν απόφοιτες δημοτικού/γυμνασίου και λυκείου ($p=0,013$). Επίσης, οι ιδιωτικές υπάλληλοι θα προχωρούσαν σε διακοπή της κύησης σε περίπτωση που διαπίστωναν ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που ασχολούνται με τα οικιακά ($p=0,001$).

Στο γράφημα 2.7 παρουσιάζονται τα ποσοστά των συμμετεχουσών που θα προχωρούσαν σε διακοπή της κύησης σε περίπτωση που διαπίστωναν ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης ανάλογα με το εκπαιδευτικό τους επίπεδο.



ΓΡΑΦΗΜΑ 2.7

Διακοπή της κύησης και εκπαιδευτικό επίπεδο

2.2.2. Συσχέτιση της βαθμολογίας γνώσεων των συμμετεχουσών σχετικά με την κυστική ίνωση με δημογραφικά και άλλα χαρακτηριστικά

Στον πίνακα 2.13 παρουσιάζεται η βαθμολογία γνώσεων των συμμετεχουσών ανάλογα με τα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά.

		Βαθμολογία γνώσης σχετικά με την κυστική ίνωση		P+ Student's t-test
		Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
Ύπαρξη παιδιών	Όχι	3,8±1,2	4 (3 - 5)	0,848
	Ναι	3,7±1,2	4 (3 - 5)	
Εκπαιδευτικό επίπεδο	Απόφοιτη δημοτικού/γυμνασίου/Λυκείου/Μεταλυκειακή εκπαίδευση	3,5±1,2	4 (3 - 4)	0,024
	Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ/Μεταπτυχιακού/Διδακτορικοί τίτλοι	4±1	4 (3 - 5)	
Επάγγελμα	Ελεύθερη Επαγγελματίας	3,9±0,9	4 (3 - 5)	0,631*
	Δημόσιος Υπάλληλος	3,9±1,2	4 (3 - 5)	
	Ιδιωτική Υπάλληλος	3,5±1,2	4 (3 - 4)	
	Φοιτήτρια/Ανεργη	4±1,1	4 (3,5 - 5)	
	Οικιακά	3,6±1,5	4 (3 - 5)	
Ύπαρξη εγκυμοσύνης τη στιγμή της μελέτης	Όχι	4±1	4 (3,5 - 5)	0,015
	Ναι	3,5±1,3	3,5 (3 - 4,5)	

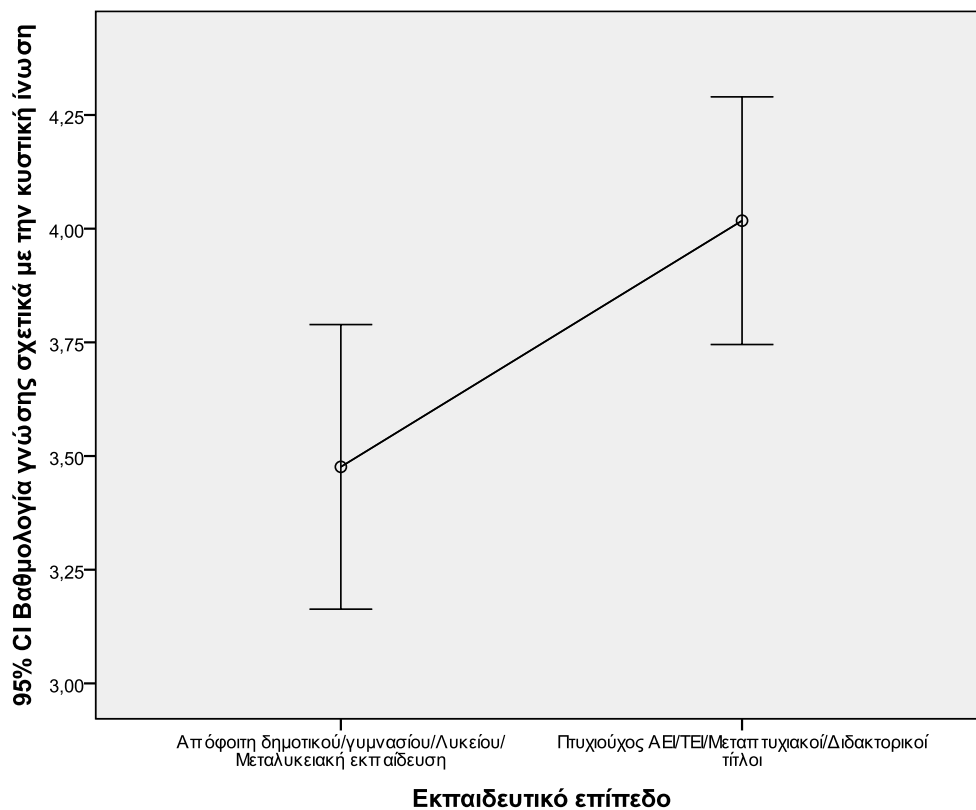
*έλεγχοι βασισμένοι σε λογαριθμικό μετασχηματισμό *ANOVA

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.13

Βαθμολογία γνώσης σχετικά με την κυστική ίνωση

Σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία γνώσεων, δηλαδή περισσότερες γνώσεις, είχαν οι πτυχιούχοι ΑΕΙ/ΤΕΙ και οι κάτοχοι μεταπτυχιακού/διδακτορικού τίτλου σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που ήταν απόφοιτες δημοτικού/ γυμνασίου και λυκείου και με τις συμμετέχουσες που είχαν μεταλυκειακή εκπαίδευση. Επίσης, οι έγκυες είχαν σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία γνώσεων, δηλαδή λιγότερες γνώσεις, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν ήταν έγκυες.

Στο γράφημα 2.8 παρουσιάζεται η βαθμολογία γνώσεων των συμμετεχουσών ανάλογα με το εκπαιδευτικό τους επίπεδο.



ΓΡΑΦΗΜΑ 2.8

Βαθμολογία γνώσης για την κυστική ίνωση ανάλογα με το εκπαιδευτικό επίπεδο

Στον πίνακα 2.14 παρουσιάζεται η βαθμολογία γνώσεων των συμμετεχουσών ανάλογα με χαρακτηριστικά που αφορούν στην κυστική ίνωση.

		Βαθμολογία γνώσης σχετικά με την κυστική ίνωση		P+ Student's t-test
		Μέση τιμή±SD	Διάμεσος (Ενδ. εύρος)	
Έχετε ενημερωθεί/ακούσει στο παρελθόν για την κυστική ίνωση;	Όχι	3,1±1,3	3 (2 - 4)	<0,001
	Ναι	4,2±0,8	4 (4 - 5)	
Θεωρείτε ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός;	Όχι	1,6±1,1	2 (1 - 2)	0,046
	Ναι	3,8±1,1	4 (3 - 5)	
Γνωρίζετε αν είστε φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης;	Όχι	3,7±1,2	4 (3 - 5)	0,104
	Ναι	4,3±1	5 (4 - 5)	
Γνωρίζετε αν ο σύντροφος/σύζυγος σας είναι φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης;	Όχι	3,7±1,2	4 (3 - 5)	0,013
	Ναι	4,1±0,8	4 (3,5 - 5)	
Θεωρείτε ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι;	Υποχρεωτικός	3,8±1,1	4 (3 - 5)	0,189
	Προαιρετικός	3,5±1,4	4 (3 - 5)	
Πιστεύετε ότι το κόστος του γενετικού ελέγχου για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι υψηλό	Όχι	3,7±1,2	4 (3 - 5)	0,755
	Ναι	3,8±1,2	4 (3 - 5)	
Εάν διαπιστώνατε ότι εσείς και ο σύντροφος/σύζυγος σας είστε φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης, τι θα κάνατε;	Δεν θα αποκτούσαμε παιδιά	3,3±1,3	3,5 (3 - 4)	0,102*
	Θα προχωρούσαμε σε εξωσωματική γονιμοποίηση	3,9±1,1	4 (3 - 5)	
	Θα προχωρούσαμε κανονικά σε εγκυμοσύνη	3,8±1,2	4 (3 - 5)	
Εάν διαπιστώνατε ότι εσείς και ο σύντροφος/σύζυγος σας είστε φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης θα προχωρούσατε σε διακοπή της κύησης;	Όχι	3,8±1,1	4 (3 - 5)	0,468
	Ναι	3,7±1,3	4 (3 - 5)	

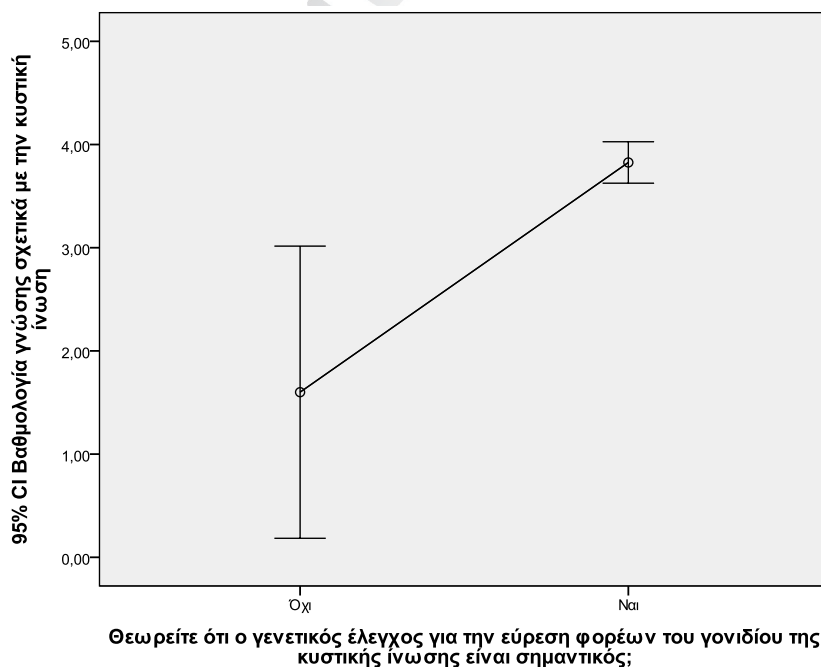
*έλεγχοι βασισμένοι σε λογαριθμικό μετασχηματισμό *ANOVA

ΠΙΝΑΚΑΣ 2.14

Βαθμολογία γνώσεων σχετικά με πληροφορίες που αφορούν την κυστική ίνωση

Οι συμμετέχουσες που είχαν ενημερωθεί/ακούσει στο παρελθόν για την κυστική ίνωση είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία γνώσεων, δηλαδή περισσότερες γνώσεις, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν είχαν ενημερωθεί/ακούσει στο παρελθόν για την κυστική ίνωση ($p < 0,001$). Επίσης, οι συμμετέχουσες που θεωρούσαν ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία γνώσεων, δηλαδή περισσότερες γνώσεις, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν θεωρούσαν ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός ($p = 0,046$). Τέλος, οι συμμετέχουσες που γνώριζαν αν ο σύντροφος/σύζυγος τους είναι φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είχαν σημαντικά υψηλότερη βαθμολογία γνώσεων, δηλαδή περισσότερες γνώσεις, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν γνώριζαν αν ο σύντροφος/σύζυγος τους είναι φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης ($p = 0,013$).

Στο γράφημα 2.9 παρουσιάζεται η βαθμολογία γνώσεων των συμμετεχουσών ανάλογα με το αν θεωρούσαν ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός.

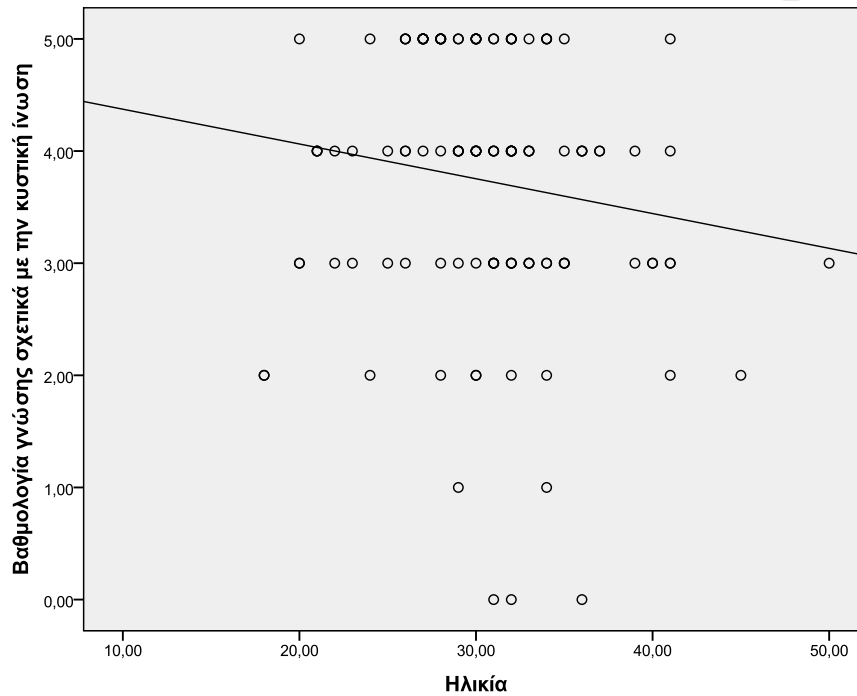


ΓΡΑΦΗΜΑ 2.9

Βαθμολογία γνώσεων για την ΚΙ και σημασία γενετικού ελέγχου

Υπήρξε σημαντική αρνητική συσχέτιση της ηλικίας των συμμετεχουσών με τη βαθμολογία γνώσης τους ($r=-0,20$, $p=0,03$). Πιο συγκεκριμένα, όσο μικρότερες σε ηλικία ήταν οι συμμετέχουσες τόσο περισσότερες γνώσεις είχαν σχετικά με την κυστική ίνωση.

Στο γράφημα 2.10 παρουσιάζεται η συσχέτιση της βαθμολογίας γνώσεων των συμμετεχουσών με την ηλικία τους.



ΓΡΑΦΗΜΑ 2.10

Σχέση μεταξύ της Βαθμολογία γνώσεων για την κυστική ίνωση και της ηλικίας

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα σημαντικότερα συμπεράσματα της παρούσας μελέτης ήταν τα εξής:

1. Το 57,5% των συμμετεχουσών δήλωσε πως είχε ενημερωθεί για την κυστική ίνωση. Η κυριότερη πηγή ενημέρωσης ήταν το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό (36,8%) και ακολούθως το οικογενειακό/φιλικό περιβάλλον (30,9%).
2. Τρεις από τις συμμετέχουσες δεν απάντησαν σωστά σε καμία από τις 5 ερωτήσεις γνώσεων (2,5%) ενώ το 30% των συμμετεχουσών (n=36) απάντησε σωστά σε όλες τις ερωτήσεις. Η μέση τιμή σωστών απαντήσεων ήταν 3,7.
3. Το 95,8% των συμμετεχουσών θεώρησε ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός. Επιπροσθέτως, το 75,8% των συμμετεχουσών πίστευε ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι υποχρεωτικός.
4. Μόλις το 12,5% των συμμετεχουσών γνώριζε αν είναι φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης. Το 16,7% των συμμετεχουσών γνώριζε αν ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης.
5. Το 70% των συμμετεχουσών πίστευε ότι το κόστος του γενετικού ελέγχου για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι υψηλό.
6. Το 46,7% των συμμετεχουσών αν διαπίστωνε ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα προχωρούσαν σε εξωσωματική γονιμοποίηση. Το 56,7% των συμμετεχουσών αν διαπίστωνε ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης θα προχωρούσαν σε διακοπή της κύησης.
7. Ο κυριότερος λόγος για τον οποίο θα έκαναν οι συμμετέχουσες γενετικό έλεγχο για να διαπιστώσουν αν είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι το οικογενειακό ιστορικό κυστικής ίνωσης (95,8%). Αντίθετα, ο κυριότερος λόγος για τον οποίο δεν θα έκαναν οι συμμετέχουσες γενετικό έλεγχο για να διαπιστώσουν αν

- είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι η άγνοια για τη κυστική ίνωση (75%).
8. Οι συμμετέχουσες με ανώτερο εκπαιδευτικό επίπεδο ήταν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ενημερωμένες για την κυστική ίνωση, γνώριζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό αν ήταν φορείς του γονιδίου κυστικής ίνωσης, ενώ θεωρούσαν σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι υποχρεωτικός.
9. Υπήρξε σημαντική αρνητική συσχέτιση της ηλικίας των συμμετεχουσών με τη βαθμολογία γνώσης τους ($r=-0,20$, $p=0,03$). Πιο συγκεκριμένα, όσο μικρότερες σε ηλικία ήταν οι συμμετέχουσες τόσο περισσότερες γνώσεις είχαν σχετικά με την κυστική ίνωση.
10. Οι συμμετέχουσες που ήταν πτυχιούχοι ΑΕΙ/ΤΕΙ ή κάτοχοι μεταπτυχιακού/διδακτορικού τίτλου θα προχωρούσαν σε διακοπή της κύησης σε περίπτωση που διαπίστωναν ότι οι ίδιες και ο σύντροφός/σύζυγός τους είναι φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης σε σημαντικά υψηλότερο ποσοστό σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που ήταν απόφοιτες δημοτικού/γυμνασίου και λυκείου ($p=0,013$).
11. Οι έγκυες είχαν σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία γνώσεων, δηλαδή λιγότερες γνώσεις, σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν ήταν έγκυες.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η κυστική ίνωση είναι το συχνότερο μονογονιδιακό νόσημα της λευκής φυλής με συχνότητα 1:15000 χωρίς δυστυχώς να υπάρχει διαθέσιμη θεραπεία (Σιαχανίδου Τ, 2006). Παλαιότερα οι ασθενείς με ΚΙ κατέληγαν πριν φτάσουν στη σχολική ηλικία, ενώ σήμερα ο μέσος όρος επιβίωσης ανέρχεται στα 30-35 έτη κυρίως λόγω της βελτίωσης των τεχνικών διάγνωσης και των θεραπευτικών σχημάτων (Albert K, 2004).

Δεδομένου ότι δεν υπάρχει αποτελεσματική θεραπεία για την Κυστική Ίνωση, είναι σαφές ότι ο πιο ενδεδειγμένος τρόπος αντιμετώπισής της είναι η πρόληψη, που αποβλέπει στην αποφυγή γέννησης νέων πασχόντων. Η πρόληψη έγκειται στην πραγματοποίηση προγεννητικού ελέγχου, με το κόστος των σχετικών εξετάσεων τα τελευταία χρόνια να έχει γίνει αρκετά προσιτό.

Στην Ελλάδα, σήμερα, οι ασθενείς με Κυστική Ίνωση ξεπερνούν τους 800 από τους οποίους οι 300 περίπου έχουν ήδη ενηλικιωθεί, ενώ υπάρχουν και αρκετοί που παραμένουν ακόμη αδιάγνωστοι. Οι Έλληνες φορείς του παθογόνου γονιδίου υπολογίζονται τουλάχιστον σε 500.000, δεδομένου του εξαιρετικά υψηλού ποσοστού εμφάνισης του υπολειπόμενου γονιδίου που ανέρχεται στο 5-6% του συνολικού πληθυσμού και το καθιστά δεύτερο σε συχνότητα εμφάνισης μετά τη μεσογειακή αναιμία. Σημειώνεται, ότι ετησίως στην Ελλάδα γεννιούνται περισσότερα από 40 παιδιά που νοσούν από τη συγκεκριμένη πάθηση, καθώς επίσης και ότι η συχνότερη γονιδιακή μετάλλαξη που παρατηρείται είναι η χαρακτηριζόμενη ως «ΔF 508», η οποία είναι από τις βαρύτερες σε συμπτωματολογία μεταλλάξεις.

Μολονότι διεθνώς έχει γίνει αντιληπτή η κρισιμότητα του θέματος και έχουν γίνει συστηματικές προσπάθειες προς την κατεύθυνση αυτή με τη διεξαγωγή μεγάλου αριθμού μελετών, στην Ελλάδα οι ερευνητικές προσπάθειες είναι αρκετά περιορισμένες. Έτσι, η παρούσα μελέτη διεξήχθη με σκοπό να αποτελέσει ένα αρχικό τουλάχιστον βήμα στο επιστημονικό αυτό πεδίο και να δώσει το έναυσμα για συστηματικότερη μελέτη μελλοντικά.

Στην παρούσα μελέτη για τη διερεύνηση των γνώσεων των συμμετεχουσών σχετικά με τα κλινικά χαρακτηριστικά της κυστικής ίνωσης καθώς και για την καταγραφή των απόψεων τους για τον σχετικό έλεγχο ανίχνευσης του παθολογικού γονιδίου χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο που αποτελούνταν από 23 ερωτήσεις και προέκυψε έπειτα από την κατάλληλη βιβλιογραφική ανασκόπηση (Walsh-Lang et al, 2009, McClaren et al, 2008, Lafayette et al, 1999, Mennie et al, 1998, Wildhagen et al, 1998, Botkin et al, 1992, Watson et al, 1991).

Το ποσοστό απόκρισης ήταν εξαιρετικά υψηλό (85%), καθώς διανεμήθηκαν 140 ερωτηματολόγια και συμπληρώθηκαν τα 120. Συγκεκριμένα διανεμήθηκαν 70 ερωτηματολόγια σε έγκυες γυναίκες εκ των οποίων απαντήθηκαν τα 60 και 70 ερωτηματολόγια σε έγγαμες γυναίκες εκ των οποίων απαντήθηκαν τα 60.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε ότι μόλις το 57,5% των συμμετεχουσών δήλωσε πως είχε ενημερωθεί για τη νόσο στο παρελθόν. Βασικές πηγές ενημέρωσης, εξάλλου, αποτέλεσαν το ιατρονοσηλευτικό προσωπικό (36,8%) και το οικογενειακό/φιλικό περιβάλλον (30,9%). Ακόμη πιο χαμηλό ποσοστό (33%) βρέθηκε σε μια πρόσφατη μελέτη των Walsh Lang et al (2009), που αποδόθηκε στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του δείγματος, καθώς η πλειοψηφία του αποτελούνταν από γυναίκες Αφρο-αμερικανικής καταγωγής στις οποίες η συχνότητα της νόσου είναι αρκετά χαμηλή (1:15.300 γεννήσεις).

Αντίθετα, στην πλειοψηφία των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί σε Ευρώπη, ΗΠΑ και Αυστραλία έχουν καταγραφεί υψηλά ποσοστά ενημέρωσης του γενικού πληθυσμού σε θέματα που αφορούν την κυστική ίνωση (Watson et al 1991, 86%, Botkin et al 1992, 78%), ενώ η ενημέρωση αυτή προέρχεται από εθνικά προγράμματα, από εξειδικευμένο ιατρονοσηλευτικό προσωπικό, από γενετιστές-βιολόγους και τέλος από άτομα του οικογενειακού περιβάλλοντος (Walsh Lang 2009, McClaren et al 2008, Clayton et al 1996, Botkin et al 1992).

Για την αξιολόγηση των γνώσεων των συμμετεχουσών σχετικά με την κλινική εικόνα, τη γενετική και την θεραπεία της κυστικής ίνωσης χρησιμοποιήθηκαν 5 ερωτήσεις γνώσης και υπολογίστηκε η μέση τιμή των σωστών απαντήσεων. Διαπιστώθηκαν σημαντικές ελλείψεις, καθώς μόλις το 30% των συμμετεχουσών

απάντησε σωστά σε όλες τις ερωτήσεις, ενώ η μέση τιμή σωστών απαντήσεων ήταν 3,7. Τα αποτελέσματα αυτά βρίσκονται σε συμφωνία με τα ευρήματα παρόμοιων μελετών (Walsh Lang, 2009, Watson et al, 1991, Lafayette et al 1999, Botkin et al 1992) στις οποίες βρέθηκαν ιδιαίτερα χαμηλά ποσοστά σωστών απαντήσεων (ποσοστά 63%, 53%, 9%, 58% αντίστοιχα) σε ερωτήσεις που σχετίζονταν με τα κλινικά χαρακτηριστικά, τη σοβαρότητα και τον μηχανισμό μετάδοσης της νόσου.

Μια πιθανή εξήγηση για τα παραπάνω χαμηλά ποσοστά, είναι η έλλειψη εξοικείωσης με τη νόσο (McClaren et al, 2008, Treadwell et al, 2006, Poppelaars et al, 2003), η διασπορά των περιστατικών-ασθενών καθώς και η απουσία προγραμμάτων ενημέρωσης σχετικά με τη Κυστική Ίνωση και τον γενετικό έλεγχο για την ανίχνευση του παθολογικού γονιδίου (Detmar et al, 2007, Davis et al, 2006, Campbell and Ross, 2003).

Σημειώνεται πως υπήρξε σημαντική αρνητική συσχέτιση της ηλικίας των συμμετεχουσών με τη βαθμολογία γνώσης τους. Πιο συγκεκριμένα, όσο μικρότερη ήταν η ηλικία των συμμετεχουσών τόσο περισσότερες γνώσεις είχαν σχετικά με την κυστική ίνωση. Επίσης, οι έγκυες είχαν σημαντικά χαμηλότερη βαθμολογία γνώσεων, δηλαδή λιγότερες γνώσεις σε σύγκριση με τις συμμετέχουσες που δεν ήταν έγκυες.

Εκείνες που είχαν υψηλότερη βαθμολογία γνώσεων εμφανίστηκαν πιο συνειδητοποιημένες σε ότι αφορά την κλινική εικόνα, τη θεραπεία και τη γενετική της νόσου και για αυτό ήταν και περισσότερο θετικές απέναντι στο γενετικό έλεγχο, με την πλειοψηφία τους να έχει υποβληθεί ήδη στις απαραίτητες εργαστηριακές εξετάσεις.

Οι σημαντικές ελλείψεις που διαπιστώθηκαν στις γνώσεις των συμμετεχουσών εξηγούν και το μικρό ποσοστό που γνώριζαν αν είναι φορείς του παθολογικού γονιδίου είτε οι ίδιες είτε οι σύντροφοι τους. Συγκεκριμένα, μόνο 15 γυναίκες (12,5%) γνώριζαν αν είναι φορείς οι ίδιες και 20 (16,7%) αν ο σύντροφος τους φέρει το γονίδιο της Κυστικής Ίνωσης. Είναι πάντως χαρακτηριστικό πως παγκοσμίως, με εξαίρεση χώρες όπως η Αυστραλία, η Αυστρία, το Βέλγιο, η Γαλλία, η Ιταλία, η Νέα Ζηλανδία και η Πολωνία που έχουν υιοθετήσει μαζικά εθνικά ανιχνευτικά προγράμματα, η συντριπτική πλειοψηφία (90%) των φορέων δεν το γνωρίζουν (Williamson et al, 1993)

Παρά την άγνοια τους, η πλειοψηφία των συμμετεχουσών αναγνώρισε τη σημασία και την ανάγκη ύπαρξης γενετικού ελέγχου ακόμη και υποχρεωτικού χαρακτήρα. Προς την κατεύθυνση αυτή συνηγορούν και ευρήματα άλλων μελετών (Watson et al, 2008, Botkin et al 1992) υποδηλώνοντας παράλληλα και το έντονο ενδιαφέρον, καθώς και την προθυμία των συμμετεχουσών να υποβληθούν στον σχετικό έλεγχο.

Στην παρούσα μελέτη, το 45% των συμμετεχουσών θεώρησε ότι το καταλληλότερο χρονικό διάστημα για την πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι πριν το γάμο/κατά τον προγραμματισμό οικογένειας. Το εύρημα αυτό υποστηρίζεται από ευρήματα παρόμοιων μελετών (Zlotogora et al, 2009, Henneman et al, 2001, Lafayette et al, 1999, Sorenson et al, 1994, Denayer et al, 1992a) δίνοντας έμφαση στα πλεονεκτήματα που προκύπτουν (δυνατότητα επιλογής μεταξύ ποικίλων αποφάσεων για το μέλλον μιας ενδεχόμενης κύησης, με λιγότερο άγχος και κυρίως πριν από την εμπλοκή τους σε μια κύηση) ιδιαίτερα για τα ζευγάρια υψηλού κινδύνου (McClaren et al, 2008, Henneman et al, 2001, Mennie et al, 1998, Wildhagen et al, 1998, Conway et al, 1994, de Braekeleer et al, 1994, Watson et al, 1992, Wertz et al, 1992).

Ποικίλες απόψεις καταγράφηκαν σχετικά με τις επιλογές των γυναικών σε ότι αφορά τις αναπαραγωγικές επιλογές τους και τη χρήση των αποτελεσμάτων του γενετικού ελέγχου κατά τον οικογενειακό προγραμματισμό σε περίπτωση που τόσο οι ίδιες όσο και οι σύντροφοι τους είναι φορείς του παθολογικού γονιδίου. Πιο συγκεκριμένα, το 46,7% των συμμετεχουσών δήλωσε πως θα πραγματοποιούσε εξωσωματική γονιμοποίηση με τη μέθοδο της προεμφυτευτικής γενετικής διάγνωσης. Το 31,7% θα προχωρούσε κανονικά σε μια ελεγχόμενη κύηση, τάση που είχε καταγραφεί και στο παρελθόν με άλλες αυτοσωμικές υπολειπόμενες παθήσεις όπως η μεσογειακή αναιμία (Mennie et al, 1998).

Δισταχτικές εμφανίστηκαν οι γυναίκες ως προς το ενδεχόμενο διακοπής μιας υπάρχουσας κύησης, γεγονός που συμφωνεί με ευρήματα μελετών τόσο στο γενικό πληθυσμό (Denayer et al, 1992a) όσο και σε ασθενείς ή γονείς ασθενών με ΚΙ (Henneman et al, 2001). Σημειώνεται ότι το 56,7% των συμμετεχουσών θα προχωρούσε σε τερματισμό μιας τέτοιας κύησης. Αντίθετα αποτελέσματα (7% και 23%)

καταγράφηκαν σε άλλες μελέτες (Sorenson et al, 1997, Botkin et al 1992 , 1998, Lafayette et al, 1999) όπου πολύ μικρό ποσοστό των συμμετεχόντων δήλωσαν προθυμία να επιλέξουν τη διακοπή της κύησης ως λύση, έπειτα από ένα θετικό προς τη νόσο γενετικό έλεγχο.

Η προηγούμενη γνώση και εμπειρία από το άμεσο και έμμεσο οικογενειακό περιβάλλον σχετικά με μια οποιαδήποτε γενετική πάθηση, αποτελεί τον πλέον σημαντικό παράγοντα που επηρεάζει τις αποφάσεις των ατόμων σχετικά με το γενετικό έλεγχο. Αυτό διαπιστώθηκε και στην παρούσα μελέτη, καθώς το προηγούμενο οικογενειακό ιστορικό κυστικής ίνωσης λειτουργεί σαν ένα βασικό κίνητρο (95,8%) για την πραγματοποίηση σχετικών εργαστηριακών εξετάσεων για την ανίχνευση ή μη του παθολογικού γονιδίου (McClaren et al, 2008).

Στον αντίποδα, η άγνοια και η έλλειψη πληροφοριών τόσο για την ίδια τη νόσο όσο και για τη διαδικασία του γενετικού ελέγχου αποτελεί τον σημαντικότερο λόγο για την πραγματοποίηση του σχετικού, για την εύρεση του παθολογικού γονιδίου, εργαστηριακού ελέγχου.

Η διενέργεια των απαραίτητων εξετάσεων στα πλαίσια του γενετικού ελέγχου ενέχει και το ανάλογο οικονομικό κόστος, το οποίο πολλές φορές λειτουργεί ανασταλτικά για όσους επιθυμούν να τις πραγματοποιήσουν.

Στην Ελλάδα, το κόστος του γενετικού ελέγχου για την ανίχνευση του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κυμαίνεται μεταξύ 120-500€ κατά άτομο και δεν καλύπτεται από τα ασφαλιστικά ταμεία. Είναι αξιοσημείωτο πως ενώ η πλειοψηφία των συμμετεχουσών (70%) θεώρησε αρκετά υψηλό το κόστος αυτό, λιγότερο από το ένα τρίτο των γυναικών θεώρησαν το κόστος ως ανασταλτικό παράγοντα για την πραγματοποίηση των απαραίτητων εργαστηριακών εξετάσεων.

Στην παρούσα μελέτη διαπιστώθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο εκπαιδευτικό επίπεδο των γυναικών και τις γνώσεις τους για την κυστική ίνωση, γεγονός που είναι σύμφωνο και με αποτελέσματα παρόμοιων μελετών (McClaren et al, 2008, Lafayette et al, 1999). Πιο συγκεκριμένα, γυναίκες απόφοιτοι ΑΕΙ/ΤΕΙ, καθώς και κάτοχοι μεταπτυχιακών/διδακτορικών τίτλων είχαν καλύτερη ενημέρωση για τη νόσο και

την κληρονομική της μεταβίβαση, ενώ είχαν και καλύτερη βαθμολογία γνώσεων. Παράλληλα, τάχθηκαν σε μεγαλύτερο ποσοστό περισσότερο θετικά υπέρ του υποχρεωτικού γενετικού ελέγχου αναγνωρίζοντας την σημασία του για τον περιορισμό της εξάπλωσης της νόσου.

Σημειώνεται ότι οι συμμετέχουσες με ανώτερο εκπαιδευτικό επίπεδο (πτυχιούχοι ΑΕΙ/ΤΕΙ/μεταπτυχιακοί ή διδακτορικοί τίτλοι) γνώριζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό αν ήταν φορείς του γονιδίου κυστικής ίνωσης σε σχέση με τις συμμετέχουσες με χαμηλότερο εκπαιδευτικό επίπεδο (19,3% έναντι 9,1% και 4,9%). Αντίθετα, δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στα ποσοστά των συμμετεχουσών που είχαν ενημερωθεί για την κυστική ίνωση αναφορικά με τα υπόλοιπα δημογραφικά τους χαρακτηριστικά.

Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν η διερεύνηση των αντιλήψεων και των γνώσεων εγκύων γυναικών μετά τη 16^η εβδομάδα της κύησης καθώς και έγγαμων γυναικών που επιθυμούν να αποκτήσουν παιδί μέσα σε χρονικό διάστημα 9 έως 12 μηνών σχετικά με την κυστική ίνωση και το γενετικό έλεγχο. Για τον λόγο αυτόν, χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο αποτελούμενο από 25 ερωτήσεις που κάλυπταν τρεις βασικές κατηγορίες (δημογραφικές χαρακτηριστικά, γενικές γνώσεις για την κυστική ίνωση, αντιλήψεις και στάση ως προς την κυστική ίνωση και τον γενετικό έλεγχο). Είναι σαφές πως μια και μόνο μελέτη δεν είναι δυνατόν να εξαντλήσει ένα θέμα τόσο σύνθετο. Η χρησιμοποίηση ενός εκτεταμένου ερωτηματολογίου με μεγάλο αριθμό ερωτήσεων θα κάλυπτε σε μεγαλύτερο βαθμό το θέμα. Μια τέτοια προσέγγιση όμως ενδεχομένως να μείωνε το ποσοστό απόκρισης, περιορίζοντας την αξιοπιστία της μελέτης και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Σε κάθε περίπτωση, πάντως, η παρούσα μελέτη αποτελεί μια καταρχήν προσέγγιση στο συγκεκριμένο επιστημονικό πεδίο και σαφέστατα υπάρχουν σημαντικά περιθώρια για περαιτέρω έρευνα.

Ο δεύτερος περιορισμός της παρούσας μελέτης αφορά τον καθορισμό του πληθυσμού-πηγή ή υποκείμενου πληθυσμού που έχει μεγάλη σημασία γιατί ισοδυναμεί με τη χάραξη των ορίων των επιτρεπομένων γενικεύσεων. Στη μελέτη αυτή ο πληθυσμός-πηγή ήταν το σύνολο των εγκύων γυναικών που βρίσκονται σε προχωρημένη εγκυμοσύνη (μετά τη 16^η εβδομάδα), καθώς και των έγγαμων γυναικών που επιθυμούν να προχωρήσουν σε μια εγκυμοσύνη σε άμεσο χρονικό διάστημα (1 έως 3 μήνες) και κατοικούν στο Νομό Αττικής. Πρόκειται, λοιπόν, για ένα σχετικά μικρό σε μέγεθος

δείγμα με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά ως προς την ηλικία και τον τόπο διαμονής (αστική περιοχή) κατά κύριο λόγο. Επομένως, η γενίκευση των συμπερασμάτων απαιτεί ιδιαίτερη προσοχή και επιφυλακτικότητα. Ιδιαίτερα χρήσιμη για την εξαγωγή ασφαλέστερων συμπερασμάτων θα ήταν η πραγματοποίηση παρόμοιων μελετών σε διαφορετικούς πληθυσμούς γυναικών, όπως π.χ. ημιαστικών περιοχών, αγροτικών περιοχών κ.ά.

Συμπερασματικά, διαπιστώθηκαν σημαντικές ελλείψεις στις γνώσεις του μελετώμενου πληθυσμού σχετικά με τη νόσο αλλά και τον γενετικό έλεγχο γενικότερα. Έτσι, αναδεικνύεται ιδιαίτερα σημαντικός ο ρόλος της γενετικής συμβουλευτικής, καθώς και μιας γενικότερης εκπαίδευσης του πληθυσμού σε θέματα κληρονομικών ασθενειών που μπορούν όμως να προληφθούν όπως η κυστική ίνωση. Η καλύτερη ενημέρωση τόσο του γενικού πληθυσμού, όσο και των εμπλεκόμενων φορέων παροχής υπηρεσιών υγείας, η βελτίωση των πρωτοκόλλων ελέγχου για την κυστική ίνωση αλλά και η εφαρμογή σχετικών πιλοτικών προγραμμάτων σε εθνικό επίπεδο αποτελούν τις βασικές προκλήσεις της επιστημονικής έρευνας. Η κυστική ίνωση αποτελεί σήμερα μια πρόκληση για τους επιστήμονες υγείας στην οποία πρέπει να ανταποκριθούν άμεσα, έτσι ώστε να περιοριστεί όσο το δυνατόν περισσότερο τόσο η συχνότητα εμφάνισης της νόσου όσο και τα σημαντικά προβλήματα υγείας που επιφέρει στους πάσχοντες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ

Η παρούσα μελέτη διεξάγεται στα πλαίσια του προγράμματος μεταπτυχιακών σπουδών «Διοίκηση της Υγείας» του Πανεπιστημίου και του ΤΕΙ Πειραιώς. Δεν συλλέγονται και προφανώς δεν πρόκειται να δημοσιοποιηθούν προσωπικά στοιχεία των συμμετεχόντων. Στα δεδομένα της μελέτης θα έχει πρόσβαση μόνο η ερευνητική ομάδα. Σας ευχαριστούμε πολύ για τη συμμετοχή και τον χρόνο σας.

Α) ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Ποιο είναι το έτος γεννήσεως σας;

Ποια είναι η οικογενειακή σας κατάσταση;

- Έγγαμη
- Άγαμη
- Διαζευγμένη

Πόσα παιδιά έχετε;

Ποιο είναι τα ανώτερο επίπεδο σπουδών που έχετε συμπληρώσει;

- Απόφοιτη δημοτικού
- Απόφοιτη γυμνασίου
- Απόφοιτη Λυκείου
- Μεταλυκειακή εκπαίδευση (π.χ. ΙΕΚ)
- Πτυχιούχος ΑΕΙ/ΤΕΙ
- Μεταπτυχιακοί/Διδακτορικοί τίτλοι

Ποιο είναι το επάγγελμά σας;

- Ελεύθερη Επαγγελματίας
- Δημόσιος Υπάλληλος
- Ιδιωτική Υπάλληλος
- Φοιτήτρια
- Οικιακά
- Άνεργη

Β) ΓΕΝΙΚΕΣ ΕΡΩΤΗΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΚΥΣΤΙΚΗ ΙΝΩΣΗ

1. Έχετε ενημερωθεί/ακούσει στο παρελθόν για την κυστική ίνωση;

- Ναι (Συνεχίστε στην ερώτηση 2)
- Όχι (Συνεχίστε στην ερώτηση 3)

2. Εάν ναι ποια ήταν η σημαντικότερη πηγή ενημέρωσής σας:

- Μέσα μαζικής ενημέρωσης
- Ιατρονοσηλευτικό προσωπικό
- Οικογενειακό/φιλικό περιβάλλον
- Άλλο. Προσδιορίστε ακριβώς

3. Η κυστική ίνωση είναι μια νόσος που επηρεάζει το αναπνευστικό σύστημα.

- Σωστό
- Λάθος

4. Η κυστική ίνωση είναι μια νόσος που επηρεάζει το αναπαραγωγικό σύστημα.

- Σωστό
- Λάθος

5. Η κυστική ίνωση είναι ιάσιμη νόσος.

- Σωστό
- Λάθος

6. Η κυστική ίνωση είναι κληρονομική νόσος.

- Σωστό
- Λάθος

7. Η κυστική ίνωση μειώνει τη διάρκεια ζωής.

- Σωστό
- Λάθος

Γ) ΓΕΝΕΤΙΚΟΣ ΕΛΕΓΧΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΝΙΧΝΕΥΣΗ ΤΟΥ ΓΟΝΙΔΙΟΥ ΤΗΣ ΚΥΣΤΙΚΗΣ ΙΝΩΣΗΣ

8. Θεωρείται ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι σημαντικός;

- Ναι
- Όχι

9. Γνωρίζετε αν είστε φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης;

- Ναι (Συνεχίστε στην ερώτηση 9)
- Όχι (Συνεχίστε στην ερώτηση 11)

10. Πότε πραγματοποιήσατε τον σχετικό έλεγχο;

.....

11. Γνωρίζετε αν ο σύντροφος/σύζυγος σας είναι φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης;

- Ναι
- Όχι

12. Θεωρείτε ότι ο γενετικός έλεγχος για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης θα πρέπει να είναι;

- Υποχρεωτικός
 Προαιρετικός

13. Πιστεύετε ότι το καταλληλότερο χρονικό διάστημα για την πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι;

- Κατά τη γέννηση
 Στο σχολείο
 Πριν το γάμο/κατά τον προγραμματισμό οικογένειας
 Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

14. Πιστεύετε ότι το κόστος του γενετικού ελέγχου για την εύρεση φορέων του γονιδίου της κυστικής ίνωσης είναι υψηλό;

- Ναι
 Όχι

15. Για ποιους λόγους θα πραγματοποιούσατε τον γενετικό έλεγχο για να διαπιστώσετε αν είστε φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης;

Οικογενειακό ιστορικό κυστικής ίνωσης
Παρότρυνση από επιστήμονες υγείας
Οικογενειακό/φιλικό περιβάλλον
Προληπτικούς λόγους

Συμφωνώ Απόλυτα	Συμφωνώ Ούτε συμφωνώ/ Ούτε	Διαφωνώ	Διαφωνώ Απόλυτα	
1	2	3	4	5

16. Για ποιους λόγους δεν θα πραγματοποιούσατε τον γενετικό έλεγχο για να διαπιστώσετε αν είστε φορέας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης;

Υψηλό οικονομικό κόστος
Άγνοια για την κυστική ίνωση
Χρόνος που απαιτείται
Φόβος

Συμφωνώ Απόλυτα	Συμφωνώ Ούτε συμφωνώ/ Ούτε	Διαφωνώ	Διαφωνώ Απόλυτα	
1	2	3	4	5

17. Εάν διαπιστώνετε ότι εσείς και ο σύντροφος/σύζυγος σας είστε φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης, τι θα κάνετε;

- Δεν θα αποκτούσαμε παιδιά
- Θα προχωρούσαμε σε εξωσωματική γονιμοποίηση
- Θα προχωρούσαμε κανονικά σε εγκυμοσύνη

18. Εάν διαπιστώνετε ότι εσείς και ο σύντροφος/σύζυγος σας είστε φορείς του γονιδίου της κυστικής ίνωσης κατά τη διάρκεια μιας εγκυμοσύνης θα προχωρούσατε σε διακοπή της κύησης;

- Ναι
- Όχι

Σας ευχαριστούμε πολύ για τη συμμετοχή και τον χρόνο σας.

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.1	<i>Το χρονικό της κυστικής ίνωσης</i>	Σελ.14
ΠΙΝΑΚΑΣ 1.2	<i>Προσδιορισμός πιθανοτήτων γέννησης παιδιού με ΚΙ</i>	Σελ.16
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.1	<i>Γενικά και εξειδικευμένα κριτήρια που πρέπει να διέπουν τα προγράμματα γενετικού ελέγχου</i>	Σελ.42
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.2	<i>Ενδείξεις πραγματοποίησης γενετικού ελέγχου</i>	Σελ.52
ΠΙΝΑΚΑΣ 3.3	<i>Αναπαραγωγικές επιλογές φορέων κυστικής ίνωσης</i>	Σελ.55

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.1	<i>Δημογραφικά χαρακτηριστικά συμμετεχουσών</i>	Σελ.69
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.2	<i>Ενημέρωση για την κυστική ίνωση</i>	Σελ.71
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.3	<i>Γνώσεις των συμμετεχουσών για την κυστική ίνωση</i>	Σελ.72
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.4	<i>Βαθμολογία γνώσεων</i>	Σελ.73
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.5	<i>Πληροφορίες για τον γενετικό έλεγχο που γίνεται για την ανίχνευση το γονιδίου της κυστικής ίνωσης</i>	Σελ.74
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.6	<i>Λόγοι πραγματοποίησης ή μη του γενετικού ελέγχου</i>	Σελ.76
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.7	<i>Συσχέτιση της ενημέρωσης σχετικά με τη κυστική ίνωση και δημογραφικών χαρακτηριστικών</i>	Σελ.78
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.8	<i>Σημασία γενετικού ελέγχου και δημογραφικά στοιχεία</i>	Σελ.80
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.9	<i>Γνώση φορείας του γονιδίου της ΚΙ και δημογραφικά στοιχεία</i>	Σελ.82
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.10	<i>Υποχρεωτικός ή προαιρετικός χαρακτήρας του γενετικού ελέγχου για την ΚΙ και δημογραφικά χαρακτηριστικά</i>	Σελ.83
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.11	<i>Επιλογές συμμετεχουσών σε περίπτωση φορείας του γονιδίου της κυστικής ίνωσης</i>	Σελ.85
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.12	<i>Φορεία του γονιδίου της ΚΙ και διακοπή κύησης</i>	Σελ.86
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.13	<i>Βαθμολογία γνώσης σχετικά με την κυστική ίνωση</i>	Σελ.88
ΠΙΝΑΚΑΣ 2.14	<i>Βαθμολογία γνώσεων σχετικά με πληροφορίες που αφορούν την κυστική ίνωση</i>	Σελ.90

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
ΕΙΚΟΝΑ 1.1	<i>Κληρονομικότητα της ΚΙ</i>	Σελ.15
ΕΙΚΟΝΑ 1.2	<i>Ρυθμιστής της διαμεμβρανικής αγωγιμότητας της κυστικής ίνωσης/ CFTR</i>	Σελ.17
ΕΙΚΟΝΑ 1.3	<i>Εκατοστιαία αναλογία ασθενών με τη πιο συχνή μετάλλαξη ΔF508 και τη συχνότητα της ΚΙ</i>	Σελ.18
ΕΙΚΟΝΑ 1.4	<i>Μοριακή δομή του CFTR στη Κυστική Ίνωση</i>	Σελ.19
ΕΙΚΟΝΑ 1.5	<i>Η ΚΙ προκαλεί απόφραξη των αδένων με βλεννώδεις εκκρίσεις</i>	Σελ.20
ΕΙΚΟΝΑ 1.6	<i>Η αναπνευστική δυσχέρεια προκαλεί σημαντική ελάττωση στους αναπνευστικούς όγκους</i>	Σελ.23
ΕΙΚΟΝΑ 1.7	<i>Δοκιμασία ιδρώτα (sweat test)</i>	Σελ.26
ΕΙΚΟΝΑ 1.8	<i>Η P. aeruginosa θεωρείται ως το κύριο παθογόνο μικρόβιο της ΚΙ</i>	Σελ.30
ΕΙΚΟΝΑ 1.9	<i>Ηλικιακή κατανομή των ασθενών με ΚΙ που απεβίωσαν το 2001 στις ΗΠΑ</i>	Σελ.33
ΕΙΚΟΝΑ 1.10	<i>Μέσος χρόνος επιβίωσης ασθενών με ΚΙ</i>	Σελ.34

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΓΡΑΦΗΜΑΤΩΝ

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ		
ΓΡΑΦΗΜΑ 2.1	<i>Εκπαιδευτικό επίπεδο των συμμετεχουσών</i>	Σελ. 70
ΓΡΑΦΗΜΑ 2.2	<i>Πηγές ενημέρωσης για την κυστική ίνωση</i>	Σελ. 72
ΓΡΑΦΗΜΑ 2.3	<i>Καταλληλότερο χρονικό διάστημα για την πραγματοποίηση του γενετικού ελέγχου</i>	Σελ. 75
ΓΡΑΦΗΜΑ 2.4	<i>Ενημέρωση για την κυστική ίνωση ανάλογα με το εκπαιδευτικό επίπεδο</i>	Σελ. 79
ΓΡΑΦΗΜΑ 2.5	<i>Σημασία γενετικού ελέγχου για την κυστική ίνωση ανάλογα με το εκπαιδευτικό επίπεδο</i>	Σελ. 81
ΓΡΑΦΗΜΑ 2.6	<i>Υποχρεωτικός ή μη χαρακτήρας του γενετικού ελέγχου για την κυστική ίνωση και εκπαιδευτικό επίπεδο.</i>	Σελ. 84
ΓΡΑΦΗΜΑ 2.7	<i>Διακοπή της κύησης και εκπαιδευτικό επίπεδο</i>	Σελ. 87
ΓΡΑΦΗΜΑ 2.8	<i>Βαθμολογία γνώσης για την κυστική ίνωση ανάλογα με το εκπαιδευτικό επίπεδο</i>	Σελ. 89
ΓΡΑΦΗΜΑ 2.9	<i>Βαθμολογία γνώσεων για την ΚΙ και σημασία γενετικού ελέγχου</i>	Σελ. 91
ΓΡΑΦΗΜΑ 2.10	<i>Σχέση μεταξύ της Βαθμολογία γνώσεων για την κυστική ίνωση και της ηλικίας</i>	Σελ. 92

ΑΡΘΡΟΓΡΑΦΙΑ

1. BRACCINI G. The costs of treatment of early and chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Chemother* 2009, 21:188-92.
2. BOTKIN JR, ALEMAGNO SA. Carrier screening for cystic fibrosis: A pilot study of the attitudes of pregnant women. *Am J Public Health* 1992, 82:723-725.
3. CAMPBELL PW, PHILLIPS JA , KRISHNAMANI MR, MANESS KJ, HAZINSKI TA. Cystic fibrosis: relationship between clinical status and F508 deletion. *J Pediatr* 1991, 118:239-41.
4. CASTELLANI C, PICCI L, TAMANINI A, GIRARDI P, RIZZOTI P, ASSAEL BM. Association between carrier screening and incidence of cystic fibrosis. *JAMA* 2009, 302:2573-9.
5. CHASE DH, KALAS TA, NAYLOR EW. Use of tandem spectrometry for multianalyte screening of dried blood specimens from newborns. *Clin Chem* 2003, 49:1797-817.
6. CHRISTIE LM, INGREY AJ, TURNER GM, PROOS AL, WATTS GE. Outcomes of a cystic fibrosis carrier testing clinic for couples. *Med J Aust* 2009, 191:499-501.
7. CISKE JD, HAAVISTO A, LAXOVA A, FARELL PM. Genetic counselling and neonatal screening for cystic fibrosis: An assessment of the communication process. *Pediatrics* 2001, 107:699-705.
8. CLAYTON E, HANNIG VL, PFOTENHAUER JP, PARKER RA, CAMPBELL PW, PHILLIPS JA. Lack of Interest by nonpregnant couples in population-based cystic fibrosis carrier screening. *Am J Hum Genet* 1996, 58:617-627.
9. CONWAY SP, CONWAY K, POND MN. Patient and parental attitudes toward genetic screening and its implications at an adult cystic fibrosis centre. *Clin Genet* 1994, 45:308-12.

10. DECRUYENAERE M, EVERS-KIEBOOMS G, DENAYER L, VAN DEN BERGHE H. Cystic fibrosis: community knowledge and attitudes towards carrier screening and prenatal diagnosis. *Clin Genet* 1992, 41:189-96.
11. DETMAR S, HOSLI E, DIJKSTRA E, NIELS-NIJSINGH N, RIJNDERS M, VERWEIJ M. Information and informed consent for neonatal screening: Opinions and preferences of parents. *Birth* 2007, 34:238-244.
12. DAVIS P. Cystic Fibrosis since 1938. *AJRCCM* 2006, 173:475-482.
13. EIDT-KOCH D. Outpatient medication costs of patients with cystic fibrosis in Germany. *Applied Health Economics and Health Policy* 2010, 2:111-118.
14. FANG CY, DUNKEL-SCHETTER C, TATSUGAWA ZH, FOX MA, BASS HN, GRODY WW. Attitudes toward genetic carrier screening for cystic fibrosis among pregnant women: the role of health beliefs and avoidant coping style. *Women's Health* 1997, 3:31-51.
15. GOSS C, BURNS J. Exacerbations in cystic fibrosis: Epidemiology and pathogenesis. *Thorax* 2007, 62:360-367.
16. HENNEMAN L, POPPELAARS FAM, KATE LP. Evaluation of cystic fibrosis carrier screening programmes according to genetic screening criteria. *Genetics in Medicine* 2002, 4: 241-249.
17. HENNEMAN L, BRAMSEN I, VAN OS A, REULING I, HEYERMAN H, VAN DER LAAG. Attitudes towards reproductive issues and carrier testing among adult patients and parents of children with cystic fibrosis. *Prenat Diagn* 2001, 21:1-9.
18. HORVAIS V. Cost of home and hospital care for patients with cystic fibrosis followed up in two reference medical centres in France. *Int J Technol Assess Health Care* 2006, 22:525-31.
19. HUOT L. Evolution of costs of care for cystic fibrosis patients after clinical guidelines implementation in a French network. *J Cyst Fibros* 2008, 7:403-8.

20. IOANNOU L, MASSIE J, COLLINS V, McCLAREN B, DELATYCKI MB. Population-based genetic screening for cystic fibrosis: attitudes and outcomes. *Public Health Genomics* 2010, 13:449-456.
21. KAI J, ULPH F, CULLINAN T, QURESHI N. Communication of carrier status information following universal newborn screening for sickle cell disorders and cystic fibrosis: qualitative study of experience and practice. *Health Technology Assessment* 2009, 12:1-82.
22. KAYE CL. Introduction to the newborn screening fact sheets. *Pediatrics* 2006, 118:1304-1312.
23. KAUFERT P. Health policy and the new genetics. *Social Science and Medicine* 2000, 51:821-829.
24. KEREM B. Identification of the cystic fibrosis gene: genetic analysis. *Science* 1989, 245:1073-1080.
25. LANG WC. Maternal knowledge and attitudes about newborn screening for sickle cell disease and cystic fibrosis. *Am J Med Genet* 2009, 149:2424-2429.
26. LAFAYETTE D, ABUELO D, PASSERO MA, TANTRAVAHU U. Attitudes toward cystic fibrosis carrier and prenatal testing and utilization of carrier testing among relatives of individuals with cystic fibrosis. *Journal of Genetic Counseling* 1999, 8:123-134.
28. LIMA LEAO L, BURLE DE AGUIAR JM. Newborn screening: what paediatricians should know. *J Pediatr* 2008, 84:80-90.
29. LEWIS S, CURNOW L, ROSS M, MASSIE J. Parental attitudes to the identification of their infants as carriers of cystic fibrosis by newborn screening. *J Paediatr Child Health* 2006, 42:533-7.
30. LEYO-LIMA L. Newborn screening: what paediatricians should know. *J Pediatr* 2008, 84:80-90.

31. LIVINGSTONE J. Antenatal screening for cystic fibrosis: a trial of the couple. *BMJ* 1994, 308:1459-62.
32. MASSIE J, PETROU V, FORBES R, CURNOW L, IOANNOU L, DUSART D. Population-based carrier screening for cystic fibrosis in Victoria: the first three years experience. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2009, 49:484-9.
33. McCLAREN BJ, DELATYCKI MB, COLLINS VV, METCALFE AS, AITKEN AM. It is not my world: an exploration of attitudes and influences associated with cystic fibrosis carrier screening. *European J of Human Genetics* 2008, 16:435-444.
34. McKAY K, WILCKEN B. Newborn screening for cystic fibrosis offers an advantage over symptomatic diagnosis for the long term benefit of patients: the motion for. *Paediatric Respiratory Reviews* 2008, 9:290-294.
35. MENNIE M, CAMPBELL H, LISTON WA, BROCK DJ. Attitudes of general practitioners to screening for cystic fibrosis. *J Med Screen* 1998, 5:11-15.
36. MENNIE M. Prenatal screening for cystic fibrosis. *Lancet* 1992, 340:214-216.
37. MENNIE M, COMPTON M, GILFILLAN A, AXTON RA, LISTON WA, PULLEN I. Prenatal screening for cystic fibrosis: attitudes and responses of participants. *Clin Genet* 1993, 44:102-6.
38. MENNUTI MT, THOMSON E, PRESS N. Screening for cystic fibrosis carrier state. *Obste Gynecol* 1999, 93:456-61.
39. OUYANG I. Healthcare expenditures for privately insured people with cystic fibrosis. *Pediatric Pulmonology* 2009, 44:989-996.
40. ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ Ε. Προγεννητικός έλεγχος στην Ελλάδα: δυνατότητες, περιορισμοί. 2006.
41. POPPELAARS FA, HENNEMAN L, ADER HJ, CORNEL MC, HERMENS RP. Preconception cystic fibrosis carrier screening: attitudes and intentions of the target population. *Genet Test* 2004, 8:80-9.

42. RIORDAN JR. Identification of the cystic fibrosis gene: Cloning and characterization of complementary DNA. *Science* 1989, 245:1066-1073.
43. ROMMENS JM. Identification of the cystic fibrosis gene: Chromosome walking and jumping. *Science* 1989, 245:1059-1066.
44. RODRIGUES R, GABETTA CS, PEDRO KP, VALDETARO F, FERNANDES M, MAGALHAES P. Cystic fibrosis and neonatal screening. *Cad Saúde Pública* 2008, 24:475-484.
45. SCHREYOGG J. Hospitalisation costs of cystic fibrosis. *Pharmacoeconomics* 2006, 24:999-1009.
46. SHATIN D, LEVIN R, IREYS HT, HALLER V. Health care utilization by children with chronic illnesses: A comparison of medicaid and employer-insured managed care. *Pediatrics* 1998, 102:44.
47. SHULMAN LP, ELIAS S. Cystic fibrosis. *Clin Perinatol* 2001, 28:383-93.
48. ΣΙΑΧΑΝΙΔΟΥ Τ. Μαζικός ανιχνευτικός έλεγχος νεογνών για την ινοκυστική νόσο. *Δελτίο Α' Παιδιατρικής Κλινικής Αθηνών* 2006, 53:313-319.
49. SIMOPOULOS PA. Genetic screening: programs, principles, and research-Thirty years later. *Public Health Genomics* 2009, 12:105-111.
50. SORENSEN R, STERN R, CHASE P, POLMAR S. Defective cellular immunity to gram-negative bacteria in cystic fibrosis patients. *Infect Immun* 1979, 23:398-402.
51. SOUTHERN KW, MUNCK A, POLITT R, TRAVERT G, ZANOLLA L, DANKERT-ROELSE J. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* 2007, 6:57-65.
52. SURH L C, CAPPELI M, MacDONALD NE, METTLER G, DALES RE. Cystic fibrosis carrier screening in a high-risk population. Participation based on a traditional recruitment process. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1994, 148:632-7.
53. TRACY A. The cost of medical care for patients with cystic fibrosis in a health maintenance organization. *Pediatrics* 1999, 103:72

54. SMITH MD, TREADWELL M. Psychosocial functioning, life change and clinical status in adolescents with cystic fibrosis. *Journal Adolescent Health Care* 1983, 4:230-234.
55. WALD NJ. Couple screening for cystic fibrosis. *Lancet* 1991, 338:1318-19.
56. WALSH-LANG C, STARK PA, ACHARYA K, ROSS-FRIEDMAN L. Maternal knowledge and attitudes about newborn screening for sickle cell disease and cystic fibrosis. *Am J Genet* 2009, 149:2424-2429.
57. WATSON EK, WILLIAMSON R, CHAPPLE J. Attitudes to carrier screening for cystic fibrosis: a survey of health care professionals, relatives of sufferers and other members of the public. *British Journal General Practice* 1991, 41:237-240.
58. WATSON EK. Screening for carriers of cystic fibrosis through primary health care services. *BMJ* 1991, 303:504-507.
59. WERTZ DC. Attitudes towards the prenatal diagnosis of cystic fibrosis: Factors in decision making among affected families. *Am J Hum Genet* 1992, 50:1077-1085.
60. WEINER JR. Costs, quality of life and treatment compliance associated with antibiotic therapies in patients with cystic fibrosis: a review of the literature. *Expert Opin Pharmacoth* 2008, 9:751-66.
61. WILDHAGGEN FM, KATE LPT, HABBEMA JD. Screening for cystic fibrosis and its evaluation. *British Medical Bulletin* 1998, 54:857-875.
62. WILLIAMSON R, WATSON E, WAINWRIGHT B, FARRALL M. A model system for the analysis of gene exclusion: cystic fibrosis and chromosome 19. *J Med Genet* 1986, 23:417-420.
63. WILSON JM, JUNGER G. Principle and practise of screening for disease. Geneva: Public health Papers World Health Organization 1968, 34.
64. WOOD-KROYSEL M. Physicians' perceived usefulness of and satisfaction with test reports for cystic fibrosis (F508) and factor V Leiden. *Genet Med* 2003, 5:166-171.

65. ZLOTOGORA J, ISRAELI A. A comprehensive screening program for cystic fibrosis. IMAJ 2009, 11:555-557.

Πανεπιστήμιο Πειραιώς

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. ALBERT KR. Clinical Respiratory Medicine, 2nd edition, MOSBY, Sydney, 2004.
2. BREVIS R. Νόσοι του αναπνευστικού συστήματος, 4^η Έκδοση, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2002.
3. CROFTON J. Νοσήματα αναπνευστικού, 2^η Έκδοση, Εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα, 2004.
4. ΜΑΜΟΠΟΥΛΟΣ ΑΜ, ΦΑΡΜΑΚΙΔΗΣ ΒΓ. Εμβρυομητρική ιατρική. University Studio Press, Θεσσαλονίκη, 1996.