

Tranzicija bolesnika s cističnom fibrozom iz pedijatrijske u adultnu medicinsku skrb

Pongračić, Valentina

Master's thesis / Diplomski rad

2020

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:510279>

Rights / Prava: [In copyright](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2021-08-03**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Valentina Pongračić

**Tranzicija bolesnika s cističnom fibrozom iz
pedijatrijske u adultnu medicinsku skrb**

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2020.

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za kliničku imunologiju, respiracijske i alergološke bolesti i reumatologiju Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof. dr. sc. Doriana Tješića-Drinkovića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

BMI	(engl. <i>Body Mass Index</i>) indeks tjelesne mase
CF	(engl. <i>cystic fibrosis</i>) cistična fibroza
CFRD	(engl. <i>cystic fibrosis related diabetes</i>) šećerna bolest povezana s cističnom fibrozom
CFTR	(engl. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>) transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi
DNK	deoksiribonukleinska kiselina
ECFS	(engl. <i>European Cystic Fibrosis Society</i>) Europsko društvo za cističnu fibrozu
EMA	(engl. <i>European Medicines Agency</i>) Europska agencija za lijekove
FDA	(engl. <i>Food and Drug Administration</i>) Američka agencija za hranu i lijekove
FEV ₁	(engl. <i>forced expiratory volume</i>) forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi
ICM	(engl. <i>intestinal current measurement</i>) mjerenje razlike potencijala u uzorku rektalne sluznice
KBC	Klinički bolnički centar
SAD	Sjedinjene Američke Države

Sadržaj

Sažetak

Summary

1. TRANZICIJSKA MEDICINA.....	1
1.1. Tranzicija i transfer medicinske skrbi	1
1.2. Percepcija tranzicije i transfera u praksi	2
1.3. Preduvjeti uspješne tranzicije	2
1.4. Dob početka i završetka tranzicije	3
1.5. Razlike pedijatrijske i adultne medicinske skrbi	5
1.6. Komunikacija u zdravstvenom sustavu	5
1.7. Prepreke uspješnoj tranziciji.....	7
1.8. Modeli organiziranja tranzicijske skrbi u svijetu	8
2. CISTIČNA FIBROZA	10
2.1. Epidemiologija.....	10
2.2. Etiologija	11
2.3. Patogeneza	12
2.4. Varijabilnost kliničke slike	12
2.5. Kliničke manifestacije bolesti	13
2.5.1. Novorođenačka i dojenačka dob	13
2.5.2. Predškolska dob	14
2.5.3. Školska dob	14
2.5.4. Adolescencija	15
2.5.5. Odrasla dob	15
2.6. Dijagnoza.....	17
2.7. Liječenje	18
2.7.1. Genska terapija.....	18
2.7.2. Molekularna terapija	18
2.7.3. Simptomatsko liječenje	19
2.7.3.1. Dišni sustav	19
2.7.3.2. Probavni sustav	21
3. OSOBITOSTI TRANZICIJE U PACIJENATA S CISTIČNOM FIBROZOM.....	22
3.1. Prepreke u tranziciji.....	22
3.2. Upoznavanje i provedba procesa tranzicije	23

3.3. Vrijeme transfera	24
3.4. Centar za cističnu fibrozu	25
4. ISKUSTVA IZ HRVATSKE	27
4.1. Centar za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb	27
4.2. Epidemiološki podatci	29
5. ZAKLJUČAK.....	33
6. ZAHVALE	34
7. LITERATURA	35
8. ŽIVOTOPIS.....	40

Sažetak

TRANZICIJA BOLESNIKA S CISTIČNOM FIBROZOM IZ PEDIJATRIJSKE U ADULTNU MEDICINSKU SKRB

Valentina Pongračić

Zahvaljujući novim otkrićima u medicini i njihovoj implementaciji u svakodnevnoj praksi, osobe čije su bolesti nekada bile ograničene na dječju dob odrastaju i postaju internistički pacijenti, odnosno događa se tranzicija unutar zdravstvenog sustava. Tranzicija ne bi smjela biti jednokratna događaj već osmišljen, planiran i sveobuhvatan proces u kojem adolescent postupno usvaja znanja o svojoj bolesti, vještine u primjeni terapije, uči proaktivan pristup u očuvanju zdravlja te preuzima odgovornost o sferi koja je dotada bila u rukama roditelja.

Cistična fibroza jedna je od bolesti za koju je bitan razvoj tranzicijske medicine. Riječ je o autosomno recesivnoj, nasljednoj, multisistemske bolesti progresivnog tijeka koja počinje *in utero* i napreduje po rođenju. Medijsan pretpostavljenog trajanja života danas rođenih bolesnika je oko 50 godina. Broj komplikacija i zahvaćenost raznih organskih sustava raste s dobi bolesnika. Bolest je rijetka, obilježena izrazito varijabilnim kliničkim tijekom i ekspresijom bolesti. Stoga je optimalno da se bolesnici liječe u specijaliziranim centrima koji okupljaju multidisciplinarni tim stručnjaka s posebnim interesom za ovu bolest, što jamči sveobuhvatnu skrb.

I u Hrvatskoj od 2017. godine postoji Centar za cističnu fibrozu djece i odraslih koji djeluje u sklopu Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Prema podacima iz 2017. godine u njemu se liječi 93 bolesnika, od čega je 41 (45%) u odrasloj dobi. Tranzicija bolesnika organizirana je prema modelu fokusiranom na bolesnika, kao osmišljeni i planirani kontinuirani proces. Članovi multidisciplinarnog tima upoznaju se sa specifičnostima svakog bolesnika još tijekom djetinjstva i adolescencije, a u prikladno vrijeme i susreću bolesnika. Optimalan trenutak za čin prijelaza u adultnu skrb određuje se konsenzusom stručnjaka iz Centra uzimajući u obzir osobine bolesnika i stadij bolesti. Tako se osigurava neopterećen transfer i kontinuitet liječenja po istim standardima, što je cilj sveobuhvatne i dobro osmišljene, strukturirane tranzicije.

Ključne riječi: tranzicijska medicina, cistična fibroza, multidisciplinarni tim, centar za cističnu fibrozu

Summary

TRANSITION OF PATIENTS WITH CYSTIC FIBROSIS FROM PEDIATRIC TO ADULT HEALTH CARE

Valentina Pongračić

Regarding the new discoveries in medicine and their implementation in daily practice, people whose illnesses were once confined to childhood, grow up and are treated by internal medicine specialists. Transition to adult care shouldn't be a one-time event. It should be a planned and comprehensive process in which the adolescent gradually learns about his illness, gains skills in therapy, learns how to be proactive in maintaining a healthy lifestyle and fully takes over the responsibility that was in the hands of the parents.

Cystic fibrosis is one of the illnesses where the transition from pediatric to adult health care is essential. It is an autosomal recessive hereditary multisystemic illness of progressive course that begins in utero and progresses after birth. Median predicted age of survival of patients born today is about 50 years. The number of complications and involvement of various organ systems increases with the age of the patient. The disease is rare, characterized by a highly variable clinical course and expression of the disease. Therefore, optimal treatment for these patients is provided in specialized centers that bring together a multidisciplinary team of health care providers with a special interest in this disease, which guarantees comprehensive care.

Such a center exists in Croatia, since 2017: the Cystic Fibrosis Center for Children and Adults that operates within the University Hospital Centre Zagreb. According to data from 2017, it takes care of 93 patients, 41 (45%) of which are adults. Transition to adult care is organized according to a patient-focused model as a planned and continuous process. Members of the multidisciplinary team get acquainted with the specifics of each patient during childhood and adolescence and at the appropriate time meet the patient. The optimal time for the act of transfer to adult care is determined by the consensus of experts from the Center, considering the characteristics of the patient and stage of disease. This ensures a smooth transfer and continuous treatment following the same standards, which is the goal of a comprehensive and well-designed, structured transition to adult care.

Keywords: transitional medicine, cystic fibrosis, multidisciplinary team, cystic fibrosis center

1. TRANZICIJSKA MEDICINA

Tranzicija i transfer iz pedijatrijske u adultnu medicinsku skrb ključni su izazovi za kronično bolesno dijete, njegovu obitelj, ali i zdravstvene djelatnike. Razvojem i napretkom medicine otkriveni su novi dijagnostički postupci te su poboljšane terapijske intervencije čime neprestano raste broj djece s kroničnim i nasljednim bolestima koji dosežu odraslu dob što potencira važnost tranzicije njihove zdravstvene zaštite (1). Ona se pretežito provodi tijekom adolescencije, a postoje dvojbe o gornjoj dobnoj granici pedijatrijske zdravstvene skrbi, odnosno spremnosti ostalih medicinskih struka da preuzmu skrb za kronično bolesno dijete (2).

1.1. Tranzicija i transfer medicinske skrbi

Tranzicija i transfer dva su naizgled slična pojma koja se međutim suštinski razlikuju u provedbi, ali imaju isti konačni cilj, a to je ostvarivanje kontinuiteta zdravstvene skrbi.

Tranzicija je proces u kojem adolescent ili mlađa odrasla osoba s kroničnom bolešću postupno prelazi iz zdravstvene skrbi usmjerene na dijete u zdravstveni sustav odrasle populacije. Taj prelazak treba biti planiran, strukturiran i svrsishodan. U proces su uključeni: kronično bolesno dijete, njegova obitelj, pedijatri, liječnici primarne zaštite, liječnici adultne medicine te suradničke struke. U centar pozornosti stavljene su zdravstvene i psihosocijalne potrebe kroničnog bolesnika, pa je cjelokupni postupak tranzicije maksimalno prilagođen bolesniku (3).

Nasuprot tome, transfer je trenutni, jednokratni prijelaz iz jedne u drugu zdravstvenu specijalnost, poput „skoka“ iz pedijatrijske u adultnu medicinsku skrb (4). Nerijetko ni bolesnik ni liječnici nisu na to adekvatno pripremljeni, što je izvor nezadovoljstva i frustracija svih uključenih strana. Umjesto „bezbolnog“ nastavka liječenja u skrbi u novom okruženju, nerijetko se ispočetka gradi mreža skrbi o bolesniku koji sa svojom bolešću živi već godinama.

U postupku tranzicije važan je element edukacija o kontroli kronične bolesti s ciljem da bolesnik usvoji odgovoran pristup zdravlju i samokontroli bolesti. Informiranje o funkcioniranju zdravstvenog sustava, razvijanje partnerskog odnosa s novim liječnikom, odnosno liječnicima te pružanje neprekinute zdravstvene zaštite također su bitne odrednice tranzicije (4).

U širem smislu, riječ je o procesu koji traje od početka liječenja nadalje, prilagođen osobitostima pojedine razvojne dobi i individualnim potrebama pojedinca. Osim specifičnosti vezanih za rast i razvoj, nužno je sagledati psihosocijalne potrebe koje su karakteristične za

pojedine kulture življenja, kao i činjenicu da se vrijeme tranzicije u užem smislu preklapa s vulnerabilnim razdobljem u kojem adolescent postaje pod sve većim vršnjačkim utjecanjem, ostvaruje nove emocionalne veze, otkriva spolnost te bira zanimanje (1).

1.2. Percepcija tranzicije i transfera u praksi

Pacijent, njegova obitelj i liječnici različito poimaju tranziciju i transfer medicinske skrbi. Kroničnom je bolesniku na prvom mjestu ostvarenje što funkcionalnijeg života s bolešću te samim time terapija u jednom trenutku postane rutina. S druge strane, već spomenuto vulnerabilno razdoblje koje se obično poklapa s polaskom u srednju školu može prouzročiti rizična ponašanja koja vode lošijoj regulaciji bolesti, a time i pojavi komplikacija bolesti. Taj razvojni period može dovesti do umanjivanja ozbiljnosti ili pak negiranja bolesti, kao i izbjegavanja nadzora roditelja i liječnika (5).

Roditelji koji su s jedne strane glavni oslonac svom djetetu, često teško doživljavaju njegovo odvajanje i osamostaljenje (6). Svoju brigu i dvojbe koje bi se javljale obično su podijelili s dugogodišnjim liječnikom svog djeteta, ali on se u tom razdoblju zamjenjuje drugim specijalistom što može rezultirati dodatnim gubitkom sigurnosti (7).

Liječnici pedijatri, specijalisti obiteljske medicine i liječnici adultne medicine usmjereni su prvenstveno na dijagnostiku, liječenje i praćenje same bolesti te im zbog toga mogu promaknuti ostale potrebe djeteta i obitelji (8).

1.3. Preuvjeti uspješne tranzicije

Postoji nekoliko aspekata koji moraju biti zadovoljeni da bi tranzicija bila adekvatna. Kronični bolesnik i njegova obitelj ponajprije trebaju biti dobro pripremljeni od strane pedijatra na sve zahtjeve i izazove koje donosi proces tranzicije i konačni transfer u adultnu skrb. Pri tome je poželjno uspostaviti partnerski odnos koji uvelike olakšava rad, a on se gradi godinama (4). Temelj dobre pripremljenosti bolesnika jest edukacija. U tom pogledu, liječnik ima zadaću na prikladan način poučiti u prvom redu roditelje, a kad za to dođe vrijeme i dijete o njegovoj bolesti, očekivanim ishodima, mogućim komplikacijama i opcijama liječenja. Prilikom toga, treba voditi računa o doziranju informacija jer nije cilj da se prenese velika količina podataka odjednom, već najprije treba dati okosnicu koja će se tijekom vremena u daljnjim susretima s bolesnikom nadopunjavati (9). Svaki pacijent zahtijeva individualan pristup i punu

posvećenost. Ovisno o njegovoj dobi, sukladno tome i njegovim intelektualnim te emocionalnim mogućnostima, liječnik treba primijeniti odgovarajući rječnik. Nužno je da bolesnik shvati kako na tijek bolesti utječu njegov način života i navike te da je njegova odgovornost da prema tome uskladi svoje aktivnosti i ponašanje. Iako su mu zbog toga možda ograničene ili onemogućene aktivnosti koje zdravoj djeci nisu, to ne bi trebao biti razlog da bude isključen iz njih i izoliran, već treba pronaći prostora za rješenje i neku alternativu (4). Stav obitelji prema djetetovoj bolesti i eventualnim ograničenjima koja ona nosi igra veliku ulogu. Obitelj je pokretač i ključna karika kojoj je zadaća da osnaži dijete te ga nauči nositi se, a naposljetku i živjeti sa svojom kroničnom bolešću kako bi uspio ostvariti svoje maksimalne potencijale. Osim obiteljske podrške trebaju biti prisutne i podrška i razumijevanje društvene zajednice (1, 10).

Važno je istaći kako učenje nikad ne prestaje te je nadogradnja postojećeg znanja i stjecanje novih vještina i iskustava od izuzetne važnosti. To vrijedi za sve osobe koje sudjeluju u tranziciji, a na prvom mjestu za zdravstvene djelatnike. Njihova kontinuirana izobrazba, izmjena iskustava i komunikacija s kolegama na svim razinama zdravstvenog sustava potrebna je kako bi pacijent, njegova obitelj, ali i okolina bili u toku sa svim za bolest bitnim novim dostignućima u području medicine (9).

Bitan segment procesa tranzicije je upoznavanje s liječnikom i timom adultne medicine u čiju skrb pacijent prelazi. Poželjno je da pedijatar koji uživa povjerenje kako roditelja tako i pacijenta, omogući da se kontakt s novim liječnicima ostvari relativno rano, tijekom redovitih kontrolnih posjeta ili boravaka u bolnici. Tako se stvara prostor za postupno građenje odnosa i stjecanje uzajamnog povjerenja. Dobro je da bolesnik svjedoči uspješnoj i primjerenom komunikaciji između pedijatra i internista, njihovim dogovorima, međusobnom uvažavanju i razmjeni mišljenja. Takav cjelovit pristup dovodi do uspješne tranzicije koja onda ostavlja osjećaj zadovoljstva svim spomenutim sudionicima (1).

1.4. Dob početka i završetka tranzicije

Pitanje koje još uvijek ostaje otvoreno, a od izuzetne je važnosti i upravo ono ima velik utjecaj na krajnji ishod glasi: „Kada je optimalno vrijeme za početak tranzicije?“ Postavljajući to pitanje, odmah navire još njih bar nekoliko. „Koliko dugo tranzicija treba trajati?“ (3, 11). „Koja je gornja dobna granica pedijatrijske zdravstvene zaštite?“ (2).

Ne postoji opći konsenzus o kronološkoj dobi u kojoj osoba prestaje biti pedijatrijski pacijent. Za razliku od puberteta čiji su i početak i kraj definirani točno određenim karakteristikama kako kod djevojčica tako i kod dječaka, odrasla dob više je društveno nego razvojno definirana faza života (2). Tako se prelazak u skrb adultnom liječniku, odnosno internistu zapravo zasniva na tradicionalnim granicama dobi, to jest na onim administrativnim, a ne na razvojnim, a u Hrvatskoj je uobičajeno da je to punoljetnost. Između puberteta i odrasle dobi je adolescencija, razdoblje konačnog odrastanja koje obično zadire i u pedijatrijsko i u internističko područje (neko vrijeme i prije i nakon 18. godine života). Osnova za odabir dobi konačnog prijelaza iz pedijatrijske u adultnu skrb ne bi trebala biti univerzalna, već bi se trebala bazirati na individualnim karakteristikama samog pacijenta i njegovoj razvojnoj spremnosti (9).

Tijekom tranzicije pacijent treba naučiti preuzeti (od roditelja) brigu o vlastitoj bolesti na sebe pa je iz tog razloga važno da pedijatar prepozna u kojem bi se to trenutku moglo početi odvijati (12). Najčešće je to u dobi od 10 do 12 godina (10). Uzimajući u obzir djetetove intelektualne, emocionalne i tjelesne sposobnosti zadaća je pedijatra uključiti ga u proces liječenja već od te, relativno rane životne dobi (12). Time počinje prva od tri faze tranzicije. Djetetu i njegovoj obitelji objašnjava se tranzicijski proces i dijete počinje učiti kako sudjelovati u brizi za vlastito zdravlje. U drugoj fazi koja odgovara dobi između 13 i 15 godina adolescent i njegova obitelj trebali bi jasnije razumjeti tranzicijski proces. Učenje i svladavanje terapijskih režima, prijenos aktivnosti s roditelja na samo dijete, prikupljanje informacija o bolesti i postavljanje sve složenijih kratkoročnih ciljeva zadaće su tranzicije u tom periodu (10). Treća, ujedno i završna faza tranzicije je transfer. Širok je raspon godina u kojima bi se on trebao odviti, od 16 do 25 pa i više godina (13). Ipak, najčešće je to oko 18. godine (10, 11). Različite su prakse u svijetu. Dok neke klinike sam čin u kojem adolescent prelazi iz pedijatrijske u internističku skrb određuju kronološki, druge za to uzimaju neke životne prekretnice kao što su završetak srednjoškolskog obrazovanja, brak, trudnoća (11, 13). S druge strane, neke države su to odredile administrativno za svoj zdravstveni sustav. Tako se u Kanadi i Ujedinjenom Kraljevstvu transfer događa s 18 godina, a u Sjedinjenim Američkim Državama s 21 godinom (2, 13).

Važno je naglasiti da stanje bolesti, individualna zrelost pacijenta, njegov stupanj neovisnosti i odgovornosti u primjeni terapije te samostalnost u brizi za zdravlje trebaju biti glavne odrednice na kojima se bazira vrijeme transfera. Moglo bi se reći kako nema „pravog“ vremena za transfer, već je naglasak na fleksibilnom, personaliziranom i holističkom pristupu (1, 10–13).

1.5. Razlike pedijatrijske i adultne medicinske skrbi

Usmjerenost na obitelj i roditeljsko odlučivanje glavne su značajke pedijatrijske zdravstvene zaštite (10). Pri tome pacijent ima uglavnom pasivnu ulogu i njegova je autonomnost minimalna. Neizostavni dio pedijatrijske skrbi obuhvaća praćenje rasta i razvoja. U posljednjoj fazi razvoja, adolescentnoj dobi, postoji mogućnost rizičnog ponašanja i to je poseban, specifičan segment kojim se bavi ta struka (12).

Pedijatrijska zdravstvena zaštita ima holistički pristup u kojem je u središtu zbivanja mladi bolesnik sa svojim problemima o kojima uglavnom brine jedan liječnik uz multidisciplinarni pristup koji je često tim bolesnicima potreban. Odrastanjem on ulazi u svijet odraslih pa se puno toga mijenja. Više nema jednog liječnika koji o svemu brine, već za različite medicinske probleme postoje i različiti specijalisti adultne medicine. On je taj od kojeg se očekuje da preuzme kontrolu i odgovornost za svoju bolest. Njegove zadaće su da vodi brigu o svojoj terapiji te da samostalno dogovara kontrolne preglede. Poželjno je da pritom uspostavi partnerski odnos s liječnikom, odnosno liječnicima (1).

Uz liječenje se u adultnoj medicinskoj skrbi, naglasak stavlja i na reproduktivno zdravlje, očuvanje plodnosti i prevenciju malignih bolesti (12). Svrha dobre zdravstvene zaštite jest ostvarivanje maksimalnih potencijala osobe pa samim time i razvoj karijere te roditeljstvo (1, 12).

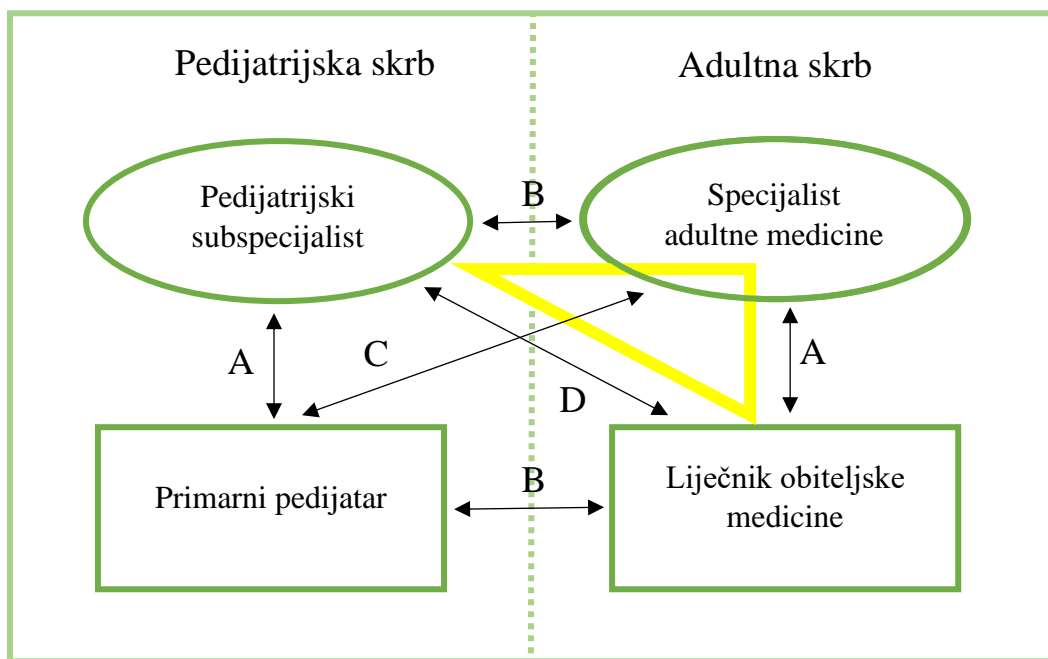
Iz navedenog slijedi kako se sadržaj i organizacija brige za zdravlje djece uvelike razlikuje od one za odrasle. Baš iz tog razloga potrebno je razviti kvalitetnu strategiju prijelaza iz jedne u drugu skrb kako bi se osigurao kontinuitet optimalnog liječenja u primjerenim partnerskim odnosima između bolesnika i pružatelja zdravstvene skrbi (10).

1.6. Komunikacija u zdravstvenom sustavu

Slika 1 pokazuje moguće puteve komunikacije između liječnika koji brinu o zdravlju djece i onih koji brinu o zdravlju odraslih osoba. Liječnici primarne zdravstvene zaštite, a to su liječnici obiteljske medicine i primarni pedijatri u slučaju potrebe za konzultacijom obraćaju se za to nadležnim specijalistima i subspecijalistima. Taj tipičan obrazac komunikacije pokazuje put A. Za razliku od njega, put B prikazuje komunikaciju između pedijatrijske i adultne skrbi, odnosno primarni pedijatar se savjetuje s liječnikom obiteljske medicine ili se pedijatar subspecijalist konzultira s odgovarajućim specijalistom adultne medicine. Ovaj tip komunikacije neophodan

je tijekom tranzicijskog procesa, ali se u praksi premalo koristi ili ako se koristi, to bude samo kratkotrajno i kad je nužno iz administrativnih razloga (2).

Putevi komunikacije C i D znatno su manje u uporabi. Put C prikazuje savjetovanje primarnog pedijatra sa specijalistom adultne medicine što je rijetko i ostvaruje se najčešće zbog toga što odgovarajući pedijatrijski subspecijalist nije dostupan. Komunikacija liječnika obiteljske medicine i pedijatrijskog subspecijalista (put D) rijetko se koristi kao trajni model, a najčešće ako liječnik obiteljske medicine „naslijedi“ bolesnika s bolešću karakterističnom za dječju dob (2).



Slika 1. Međusobni putevi komunikacije. Prema: Schor (2015.), str. 959

Liječnici obiteljske medicine upoznati su sa suradnjom s drugim specijalistima jer se njome koriste kako bi osigurali najbolju moguću skrb svojim odraslim pacijentima. Nema nikakve prepreke da to isto učine i za svoje mlađe pacijente. Tako bi oni mogli surađivati s pedijatrijskim subspecijalistom glede pedijatrijskih pitanja, a kako dijete odrasta i s adultnim specijalistom. Istaknuti trokut na slici 1 prikazuje te još neistražene i neobične odnose koji bi mogli pružiti cjeloživotnu skrb mladima s kroničnom bolešću nakon tranzicije iz pedijatrijske u adultnu medicinsku skrb (2).

1.7. Prepreke uspješnoj tranziciji

Prepreke mogu potjecati od bolesnika, njegovih roditelja, pedijatra iz čije skrbi odlazi, internista u čiju skrb ulazi, mogu biti administrativne prirode ili kombinacija spomenutih.

Neplanirani, nagli transfer, odnosno „preskok“ u adultnu skrb adolescent može doživjeti kao kaznu i odbijanje njegovog dotadašnjeg liječnika, odnosno želju da ga se „riješi“. S druge strane problem može biti i obrnut. Ponekad se pedijatar opire da „pusti“ pacijenta, ne vjeruje u njegovu neovisnost i samostalnost ili sumnja u vještine liječnika adultne medicine za specifičnu problematiku dotičnog pacijenta (11). Naime, često je podcijenjen učinak životnog događaja kao što je gubitak skrbi o pacijentu kojeg liječnik od „malih nogu“ liječi (4, 11). To je posebno naglašeno kada pedijatar ima malo povjerenja u znanje, vještine ili fleksibilnost internista u čiju skrb adolescent prelazi, osobito onda kada se oni međusobno ne poznaju. Spomenuta nesigurnost kako pedijatra tako i cijelog njegovog tima može rezultirati time da se adolescentu suptilno daju neverbalni znakovi koji potiču osjećaj nepovjerenja prema stručnosti i sumnju u posvećenost novog tima bolesniku. Ovakvim se stavom i pristupom nesvjesno potkopava uspješnost tranzicije iz dobre namjere, ali na štetu svih sudionika (11).

Adolescent transfer može doživjeti kao gubitak poštovanih i voljenih liječnika, a uz to još bude primoran vjerovati novim i nepoznatim doktorima. Novonastala situacija može mu se činiti kako je sada korak bliže komplikacijama bolesti ili čak smrti. Sebe doživljava kao ovisnog o tuđoj pomoći, a ulazak u novi sustav zahtijeva promjenu percepcije koju ima o sebi, na što je često loše pripremljen (11).

Individualni pristup kojeg ima internist, za razliku od uključivanja roditelja kako je to činio pedijatar može se kroničnom adolescentnom bolesniku i njegovoj obitelji činiti neprimjerenim (4). Također, adultna skrb rijetko bude angažirana oko obitelji na način na koji je to bila pedijatrijska (10). Roditelji se tako mogu smatrati isključenima i zbog toga mogu sabotirati čitav proces (11). Potrebno je vrijeme da se razvije povjerenje i obostrano razumijevanje (4).

Internisti se mogu osjećati nespremima za preuzimanje brige i odgovornosti o mladoj osobi čija bolest potječe iz pedijatrijske dobi, osobito ako je riječ o bolesti koja donedavno nije bila predmetom medicine odraslih, kao što je to cistična fibroza (2). Problem druge vrste veže se za druge kronične bolesti od kojih obolijevaju i djeca i odrasli, kao što su astma ili kronična upalna bolest crijeva. Tu je zamka da se izgubi kontinuitet liječenja i ne uvažavaju prethodna iskustva tima koji je liječio dijete, nego se „kreće ispočetka“.

Tijekom tranzicijskog perioda može se desiti da se ni pedijatrijska niti internistička služba ne osjećaju potpuno odgovornima za pacijenta što može rezultirati nesporazumom, kontradiktornim savjetima i potencijalnim konfliktima (11).

Nakraju, problemi mogu biti administrativne prirode. Oni proizlaze iz neadekvatno uspostavljenih komunikacijskih kanala za prijenos medicinske dokumentacije (4).

Iako ima mnogo prepreka uspješnoj tranziciji, one su predvidive i premostive ako se osmisli i implementira jasan tranzicijski program, poštujući specifičnosti pojedine kronične bolesti. To je preduvjet da se prevladaju mnogi problemi svojstveni kretanju između pedijatrijskog i adultnog sustava (10, 11).

1.8. Modeli organiziranja tranzicijske skrbi u svijetu

Odrastanje kronično bolesne djece i njihov prijelaz u internističku skrb se danas događa u brojnim državama diljem svijeta. Kako bi adolescenti s kroničnim bolestima što bezbrižnije prebrodili razdoblje u kojem se pedijatrijska skrb zamjenjuje internističkom razvijaju se različiti modeli tranzicijskih programa, prilagođeni pojedinim zdravstvenim sustavima. To je praksa u Sjedinjenim Američkim Državama, Kanadi, Ujedinjenom Kraljevstvu i mnogim drugim razvijenijim državama Europe (12). Pri planiranju tranzicije osim ustroja zdravstvenog sustava i same prirode bolesti treba uzeti u obzir: medicinske, psihološke, socijalne, emocionalne, seksualne i profesionalne potrebe adolescenata (10).

Temeljem ankete Nacionalnog centra za mlade s kroničnim bolestima koja je provedena u 140 pedijatrijskih centara u Sjedinjenim Američkim Državama tranzicijski programi se mogu podijeliti u četiri modela (10).

- Model fokusiran na bolest uključuje intermedijarnu kliniku koja premošćuje prijenos medicinske skrbi, a ovisno o bolesti pruža potrebnu edukaciju i njegu.
- Model fokusiran na dob bolesnika – adolescente, koristi adolescentnu kliniku kako bi se koordinirao čitav proces (10). On se može upotrijebiti u tranziciji adolescenata sa šećernom bolešću gdje je primjerenije da postoji zasebna klinika za tu populaciju, umjesto jedne gdje bi se onda okupljali i stariji, pretili pacijenti s brojnim komplikacijama što bi moglo negativno utjecati na proces tranzicije (11).
- Model primarne zaštite ima na čelu liječnika obiteljske medicine koji osim što brine o pacijentu i pruža mu stalnu medicinsku njegu, uz to i rukovodi tranzicijom.

- Koordinacijski model sastoji se od multidisciplinarnog tima koji vodi tranziciju, procjenjuje potrebe adolescenta i ako je potrebno izrađuje preporuke za širu zajednicu (10).

Modeli tranzicijskih programa odvijaju se u sklopu tranzicijske klinike koja može biti dio pedijatrijskog ili adultnog centra ili je riječ o već spomenutoj intermedijarnoj klinici (12).

Nacionalni centar za tranzicijsku skrb u Sjedinjenim Američkim Državama definirao je šest sastavnica tranzicijske skrbi koje su preduvjet uspješne tranzicije i trebale bi biti objedinjene za svaku kroničnu bolest (9). To su:

- adekvatan tranzicijski program
- registar bolesnika koji ulaze u tranzicijski proces
- priprema za tranziciju i procjena spremnosti
- planiranje tranzicije
- čin transfera
- završetak tranzicije, pri čemu je pedijatar dostupan pacijentu još neko vrijeme nakon transfera (14).

2. CISTIČNA FIBROZA

Cistična fibroza (CF) ili mukoviscidoza je multisistemska, autosomno recesivna nasljedna bolest koja zahvaća mnoge epitelne organe, posebice žlijezde s vanjskim izlučivanjem (15–17). Glavna karakteristika bolesti jest stvaranje gustog, ljepljivog i žilavog sekreta na svim mjestima gdje ima egzokrinih žlijezda. Dijelovi na kojima je to najviše izraženo su: dišni putevi, gušterača, crijevo, žučni sustav, spolni sustav i žlijezde znojnice (18). Prije stotinjak godina kada je bolest uvedena u medicinsku literaturu kao poseban entitet – cistična fibroza (1938. godine), djeca su umirala prije kraja prve godine života zbog malapsorpcije i proljeva te ponavljajućih infekcija dišnog puta (15, 19). I daleko prije toga bila je poznata i to kao bolest djece slanog poljupca i kratkog životnog vijeka (20). Bolest je progresivnog tijeka, a životni je vijek oboljelog određen kroničnom plućnom bolešću koja je glavni uzrok njegova skraćanja (16). Ne tako davno, cistična je fibroza opisivana kao najčešća smrtonosna nasljedna bolest bijele rase (18). Ipak, to više nije tako pa danas rođene osobe s cističnom fibrozom očekuje životni vijek od pedeset godina i više (15, 19).

2.1. Epidemiologija

Sjeverozapadna Europa i Sjedinjene Američke Države imaju incidenciju bolesti 1:3000 (17). Prema tome, cistična fibroza spada u rijetke bolesti, ali među rijetkima je relativno česta. Približno takva incidencija vrijedi i za Hrvatsku što bi značilo da se godišnje rađa 10 – 14 novih bolesnika (18). Medijan pretpostavljenog trajanja života postaje sve duži te je 2016. godine iznosio 47,7 godina dok je 10 godina ranije bio 36,9 godina (21). Isto tako, udio bolesnika starijih od 18 godina u mnogim zemljama prelazi 45% ukupne populacije oboljelih, štoviše negdje i prelazi broj bolesne djece (22). U Registru pacijenata Europskog društva za cističnu fibrozu iz 2017. godine prijavljeno je 48 204 bolesnika, od toga 53% muških i 47% ženskih. Prosječna dob u kojoj pacijenti umiru iznosi 31,2 godine. Starijih od 18 godina je 51% dok je najstariji pacijent u 89. godini života (23).

Podatci u europskom registru za Hrvatsku odnose se na bolesnike liječene u KBC-u Zagreb. Ukupno je prijavljeno 93 bolesnika, raspona dobi 0 – 34 godine, a 45% je starije od 18 godina.

2.2. Etiologija

Uzrok bolesti su mutacije gena za cističnu fibrozu, odnosno CFTR gena, što dolazi od engleskog *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene*, u prijevodu gen cistične fibroze koji regulira transmembransku provodljivost (15). Kako je riječ o autosomno recesivnoj bolesti, da bi se ona razvila potrebno je da se naslijede oba mutirana gena, to jest, jedan od oca i jedan od majke (24). Gen je smješten na dugom kraku 7. kromosoma, a otkriven je 1989. godine (25). Njegov produkt je CFTR protein koji služi kao kanal za transport kloridnih iona, pa se nerijetko kolokvijalno zove kloridni kanal. On sudjeluje u regulaciji transporta i drugih molekula, kao što su natrijevi i bikarbonatni ioni. Neadekvatna funkcija kloridnog kanala dovodi do poremećaja u transportu iona što posljedično mijenja ionski sastav i količinu vode u sekretima žlijezda s vanjskim izlučivanjem te on postaje gust, žilav i ljepljiv (17).

Mukoviscidoza je sinonim, alternativni naziv za ovu bolest, a potječe od latinske riječi *mucus* što znači sluz i *viscus* što znači ljepljivo i zorno opisuje karakterističan sekret koji se teško uklanja. Zaostali sekret dovodi do začepljenja izvodnih kanalića žlijezda i malih dišnih puteva te njihove fibrozne i cistične transformacije pa otuda naziv cistična fibroza. Malo je bolesti u medicini čiji nazivi toliko dobro opisuju s jedne strane patohistološke promjene u organima – cistična fibroza, a s druge strane kliničke posljedice – mukoviscidoza (19).

Poznato je oko 2000 mutacija CFTR gena, od kojih oko tristotinjak uzrokuje cističnu fibrozu. Ne javljaju se sve jednako često. Najčešća mutacija povezana s bolešću je F508del koju ima oko 70% bolesnika u sjeverozapadnoj Europi i SAD-u (15). U Hrvatskoj je prema podacima o bolesnicima liječenim u KBC-u Zagreb još i češća te je prisutna u 85% oboljelih (23). Ona uzrokuje nedostatak molekule fenilalanina na 508. mjestu peptidnog lanca (19). Za tu mutaciju pacijent može biti homozigot, odnosno sadrži dvije te mutacije ili heterozigot kada uz mutaciju F508del postoji još neka druga. Nemaju sve mutacije jednako teške posljedice (15). Neke potpuno onemogućuju stvaranje funkcionalnog kloridnog kanala te se nazivaju teškim mutacijama i dovode do teže kliničke slike, dok se kod drugih stvara manja količina proteina ili je njegova funkcija oslabljena te je riječ o blagim mutacijama koje dovode do blaže kliničke slike (26). Kada je bolesnik složeni heterozigot što znači da na jednom homolognom kromosomu ima tešku mutaciju, na primjer F508del, a na drugom blagu mutaciju, tada je klinička ekspresija određena blažom mutacijom. No, na kliničku ekspresiju ne utječe samo genska mutacija pa u praksi postoji značajna varijabilnost kliničke slike (15).

2.3. Patogeneza

CFTR protein nalazi se na apikalnoj membrani epitelnih stanica i vrši transport kloridnih iona isključivo niz elektrokemijski gradijent (26). Kod zdravih se osoba u izvodnim kanalićima žlijezda znojnice vrši transport kloridnih iona izvana, to jest iz lumena u epitelne stanice i intersticij jer je funkcija tih kanalića resorpcija soli i vode iz primarnog znoja. U oboljelih, zbog mutacije gena i nefunkcionalnog CFTR proteina, nije moguć transport niz taj elektrokemijski gradijent pa kloridni ioni zaostaju u lumenu i posljedično tome povećava se njihova koncentracija u znoju i slanost znoja (15).

Nasuprot tome, u većini se ostalih organa u tijelu pa tako i u gušterači, transport kloridnih iona odvija iz epitelnih stanica prema van, to jest u lumen jer je takav elektrokemijski gradijent. Kod nefunkcionalnog CFTR proteina izostaje prijelaz kloridnih iona u lumen, pa se posljedično ne odvija niti zamjena kloridnih i bikarbonatnih iona kroz epitelnu stanicu. Stoga se stvara manji volumen sekreta promijenjene pH vrijednosti (kiseliji nego što je uobičajeno) i time se pospješuje precipitacija proteina. Sve to vodi do začepljenja izvodnih kanalića gustim sekretom, atrofije acinusa pa time i gubitka egzokrine funkcije gušterače. Kako je funkcionalna rezerva egzokrine funkcije gušterače velika, malapsorpcija se opaža tek nakon gubitka 98 – 99% njezine funkcije (24).

U dišnim putevima je također, istim gore opisanim mehanizmom, manja koncentracija kloridnih iona, a povećana je resorpcija natrijevih iona i vode iz lumena kroz stanice bronhalnog epitela. Zbog toga nastaje gusti sekret kojeg mukocilijarni aparat dišnog puta teško odstranjuje. Nakupljanje sekreta pogoduje kolonizaciji različitim mikroorganizmima koji dovode do recidivnih infekcija, tvrdokornog kašlja i razvoja bronhitisa što su ujedno i najraniji znakovi poremećene plućne funkcije. Naslage sekreta u dišnim putovima s vremenom se povećavaju čime se stvaraju anaerobni uvjeti, pogodni za rast specifičnih bakterija koje postaju otporne na obrambene mehanizme domaćina i podržavaju kroničnu infekciju i upalu (17).

2.4. Varijabilnost kliničke slike

Cistična fibroza je monogenska bolest što znači da greška u jednom genu dovodi do bolesti. Sukladno tome, očekivalo bi se da bolesnici s istom mutacijom imaju slični oblik i tijek bolesti. Međutim, to nije tako te postoji velika varijabilnost fenotipa zato što osim genske mutacije na kliničku ekspresiju bolesti utječu i drugi čimbenici, a to su: modificirajući geni, okolišni čimbenici (izloženost duhanskom dimu ili drugim zagađivačima, klimatski faktori), metode

liječenja i dosljednost u provođenju terapije i tako dalje. (20, 27). Prema tome, jako je izražena varijabilnost kliničkog tijeka i manifestacija bolesti između različitih osoba nositelja iste mutacije pa čak i u istog bolesnika tijekom njegovog života (18, 27).

2.5. Kliničke manifestacije bolesti

Širok je spektar simptoma i znakova koji su posljedica mutacije CFTR gena. Insuficijencija gušterače, malnutricija, kronična plućna bolest i izrazito slani znoj tipična su obilježja bolesti te se zahvaljujući njihovoj pojavi, rano posumnja na bolest (16). S druge strane, bolest se može manifestirati zahvaćanjem samo jednog organskog sustava, pa tako pojava pankreatitisa, bronhiektazija ili neplodnost muškarca mogu biti jedina manifestacija bolesti (28).

S obzirom na to da u Hrvatskoj nema novorođenačkog probira na cističnu fibrozu, dijagnosticiranje bolesti ovisi prvenstveno o prepoznavanju kliničke slike, te slijede opisi bolesti karakteristični za pojedinu životnu dob.

2.5.1. Novorođenačka i dojenačka dob

Hiperehogeni izgled crijeva na ultrazvučnom pregledu može pobuditi sumnju na cističnu fibrozu još tijekom trudnoće (29). Već prvog dana života, gusti, ljepljivi i žilavi sekret zvan mekonij može začepiti crijevo i uzrokovati mekonijski ileus (15). To je ujedno i najranije očitovanje bolesti, a javlja se u otprilike 18% oboljelih (30). Novorođenče može imati produljenu novorođenačku žuticu što također može biti prvi simptom bolesti, a ona najčešće spontano prolazi kroz 3 mjeseca (31).

Iako jede često i puno, oboljelo dojenče slabo napreduje. Ponaša se kao da ima abdominalne grčeve što je posljedica nepotpune razgradnje hrane i nadutosti zbog bolesti gušterače i crijeva. U gušterači dolazi do začepjenja izvodnih kanalića sekretom te je otežano izlučivanje enzima potrebnih za probavu hrane, posebice masnoća i bjelančevina. Razgradnja i apsorpcija hranjivih tvari dodatno je otežana promijenjenim sokovima u crijevu (15).

Roditelji mogu primijetiti pojačano znojenje djeteta te slani znoj. Kod proljeva, povišene tjelesne temperature ili za vrijeme vrućina dolazi do brzog gubitka vode i soli te postoji sklonost dehidraciji (15).

Gusta sluz zaostaje u dišnim putevima, opstruira ih, pogoduje naseljavanju bakterija te razvoju upale i infekcije. Ona dovodi do neprestanog kašlja koji je glavni znak bolesti. U

egzacerbacijama bolesti javlja se klinička slika bronhiolitisa s opstruktivnom dispnejom i sipnjom (15).

2.5.2. Predškolska dob

Ako do predškolske dobi bolest još nije dijagnosticirana, roditelji primjećuju kako njihovo dijete jede puno ili često više od druge djece, ali ne napreduje jednako dobro. Zbog poremećene apsorpcije masti, stolica te djece je obično obilnija i mekana, često su naduti ili ih boli trbuh. Prilikom velike nužde ili jakog kašlja može doći do prolapsa sluznice debelog crijeva kroz anus, odnosno prolapsa rektuma (31).

Simptomi dišnog sustava napreduju te je kašalj učestala pojava, a u iskašljaju se može pronaći *Staphylococcus aureus*. Djeca s cističnom fibrozom nisu češće zaražena respiratornim virusima od zdrave djece, ali se kod njih razvijaju teže kliničke posljedice (32). Sklonost dehidraciji s karakterističnim metaboličkim poremećajem (metabolička alkalozna, hiponatremija, hipokalijemija) i dalje se mogu javljati.

2.5.3. Školska dob

Pogoršanje plućne funkcije se nastavlja pa se djeca brže umaraju i teže podnose napor. Osim već spomenutog *Staphylococcus aureus*, dišne puteve sve češće kolonizira *Pseudomonas aeruginosa* kojem pogoduju niske koncentracije kisika koje su posljedica nakupljanja guste sluzi. Uočljivi su batićasti prsti, to jest izbočeni nokti koji su zakrivljeni poput stakalca na satu, a nastaju zbog kronično smanjene opskrbe tkiva kisikom. Učestale su upale sinusa, a nosna polipoza otežava disanje na nos (15).

U školskoj dobi je održavanje primjerene uhranjenosti manji problem nego u ranijoj dobi, ali svejedno može biti prisutan kronični proljev. S druge strane, može doći do djelomičnog ili potpunog začepljenja dijela crijeva gustom stolicom, odnosno sindroma distalne intestinalne opstrukcije (19).

Jetrena bolest pridružena cističnoj fibrozi relativno je česta komplikacija bolesti, no najčešće nema veći klinički značaj. Međutim, ako dolazi do razvoja ciroze, to se obično događa već u školskoj dobi (19).

2.5.4. Adolescencija

Progresijom bolesti dolazi do daljnjeg pogoršanja funkcije pluća pa time i zaduhe te ubrzanog disanja u naporu. I dalje je prisutan kašalj, a uz to je popraćen i žutozelenim sluzavim iskašljajem (24). Posljedica je to kronične kolonizacije dišnih puteva bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* koja je karakteristična za adolescentnu dob. Kako se ta bakterija uvuče u stvoreni gusti sekret, teško je dostupna antibioticima te ju je gotovo nemoguće iskorijeniti. Liječenjem se nastoji ublažiti teški kašalj te usporiti progresija promjena na plućima (17). Odrastanjem se povećava prevalencija šećerne bolesti povezane s cističnom fibrozom (CFRD, od engl. *cystic fibrosis related diabetes*). Sukladno tome, smjernice nalažu praćenje simptoma koji bi ukazali na razvoj bolesti i uz to jednom godišnje ispitati toleranciju glukoze (33).

Neki bolesnici s blažim oblikom bolesti mogu se prezentirati tek u ovoj ili kasnijoj školskoj dobi, na primjer ponavljajućim pankreatitisima ili teško liječivim sinusitisima i recidivirajućom nosnom polipozom, a da nema drugih uobičajenih simptoma bolesti. Pankreatitis se javlja u osoba s blažim mutacijama CFTR gena čija je egzokrina funkcija gušterače očuvana (27).

2.5.5. Odrasla dob

Tijekom rasta i razvoja progresivno se narušavala funkcija pluća pa je u odrasloj dobi glavni cilj osigurati što bolju funkciju dišnog sustava. Plućna funkcija pokazuje stalan pad sve do sredine dvadesetih godina kada se na neko vrijeme donekle stabilizira. S druge strane, uhranjenost osim što se stabilizira, pokazuje blagu tendenciju popravka, odnosno nadzire se blagi porast indeksa tjelesne mase. Unatoč tome, kronična infekcija je i dalje česta, a s vremenom ponovno dolazi do smanjenja FEV₁, odnosno forsiranog ekspiracijskog volumena u prvoj sekundi (16).

Karakteristike bolesti koje su se razvijale do odrasle dobi i dalje su prisutne, a uz njih se mogu javiti i nove manifestacije. Tako s godinama raste prevalencija šećerne bolesti povezane s cističnom fibrozom i 25 – 30% pacijenata do tridesetih godina života razvije CFRD (15). Osim dobi, čimbenici koji predisponiraju nastanku su: insuficijencija egzokrine funkcije gušterače, lošije stanje plućne funkcije, jetrena bolest, teže mutacije CFTR-a, ženski spol te kortikosteroidna terapija (16). Bitno je prepoznati šećernu bolest povezanu s cističnom fibrozom jer se njezinim liječenjem može utjecati na poboljšanje plućne funkcije i uhranjenost (33). Loša kontrola glikemije kroz dulje razdoblje dovodi do pojave komplikacija, odnosno dijabetičke retinopatije, neuropatije i nefropatije (34, 35).

Malnutricija, poremećena apsorpcija vitamina i kalcija te njegovo pojačano izlučivanje iz probavnog sustava predisponiraju razvoju osteopenije i metaboličkih koštanih bolesti kao što je osteoporoza. To dovodi do učestalijih fraktura kostiju kod bolesnika s cističnom fibrozom u odnosu na zdrave osobe iste dobi i spola (36).

Češći su i karcinomi probavnog sustava u odnosu na zdravu populaciju. To se posebno odnosi na karcinome tankog crijeva, debelog crijeva i žučnog sustava (37). Uz to, oni se javljaju u ranijoj dobi nego kod zdravih pojedinaca (38).

Jedan od problema o kojem se rijetko priča jest urinarna inkontinencija. Ona se pogoršava zbog jakog kašlja uz pogoršanja plućne funkcije i tada otežava provođenje fizikalne terapije. Smatra se da je ima 74% bolesnika s cističnom fibrozom (39).

Odrasla dob uza sve nameće i pitanje roditeljstva. Iako su gotovo svi oboljeli muškarci sterilni zbog azoospermije koja proizlazi iz opstrukcije sjemenovoda, oni mogu postati očevi zahvaljujući napretku medicine i razvoju tehnika mikroskopske aspiracije spermija i intracitoplazmatskom injiciranju u jajnu stanicu. Pacijentice s cističnom fibrozom mogu zatrudnjeti, ali je to nekad otežano zbog promijenjene kvalitete cervikalnog sekreta (15).

Svi navedeni aspekti bolesti, kao i sama činjenica o postojanju kronične bolesti, mogu potencirati razvoj anksioznosti i depresije koji onda utječu i na ishod bolesti. S njima se prvenstveno suočava pacijent, ali oni ne zaobilaze njegovu obitelj (16, 40).

Uočeno je kako strukturu bolesnika s duljim životnim vijekom čine: pacijenti s blažom kliničkom slikom, pacijenti kojima je bolest dijagnosticirana u kasnijoj dobi te pacijenti s transplantiranim plućima (16).

2.6. Dijagnoza

Bolest je bitno otkriti što ranije jer rano liječenje omogućuje veću kvalitetu i dulje trajanje života (41). Stoga bi bilo poželjno provoditi novorođenački probir, a njime bi se na vrijeme prepoznali i bolesnici s blagim oblicima bolesti koji također zahtijevaju liječenje. Dijagnoza je u prvom redu klinička, a nužno ju je potvrditi jednom od laboratorijskih metoda kojom se dokazuje disfunkcija CFTR proteina (15). Sumnja na bolest, odnosno indikacije da se laboratorijski potvrdi disfunkcija kloridnog kanala, a time i dijagnoza su:

- jedna ili više fenotipskih odlika karakterističnih za cističnu fibrozu
- cistična fibroza u užoj obitelji
- pozitivni novorođenački test probira (koji se ne izvodi u Hrvatskoj)

Prvi test koji se radi je određivanje koncentracije klorida u znoju i on je pozitivan ako je koncentracija klorida u znoju povišena, to jest ≥ 60 mmol/L (vidi tablicu 1) što je prisutno u više od 95% bolesnika. U osoba s koncentracijom klorida u znoju manjom od 30 mmol/L dijagnoza cistične fibroze je praktički isključena (28). Disfunkcija CFTR bjelančevine, odnosno poremećen transport kloridnih iona kroz staničnu membranu može se dokazati s još dvije metode: *in vivo* mjerenjem električnog potencijala nosne sluznice i *in vitro* mjerenjem provodljivosti u bioptatu rektalne sluznice. Obje se metode izvode u rijetkim specijaliziranim centrima, a glavna indikacija su granične koncentracije kloridnih iona u znoju u osoba sa sumnjom na cističnu fibrozu.

Tablica 1. Vrijednosti koncentracije klorida u znoju. Prema: Farrell i sur. (2017.), str. 7

Normalna koncentracija	≤ 29 mmol/L
Granična koncentracija	30 – 59 mmol/L
Povišena koncentracija	≥ 60 mmol/L

Iako povišeni kloridi u znoju nisu patognomonični za cističnu fibrozu, ona je najčešći uzrok njihovom povišenju (41). Stanja koja također mogu dovesti do njihove povećane koncentracije su: malnutricija, hipotireoza, neliječena adrenalna insuficijencija, dijabetes insipidus, ektodermalna displazija te neka druga rijetka stanja (15).

Da bi se utvrdila bolest nije neophodno identificirati gensku mutaciju. Postoje bolesnici kod kojih je otkrivena samo jedna mutacija dok druga ostaje neotkrivena ili u rjeđim slučajevima obje ostaju neotkrivene. S druge strane, svaki bolesnik kojem se utvrdi dijagnoza cistične

fibroze treba napraviti gensku analizu. Ona je poželjna u vidu novih terapijskih mogućnosti, a isto je tako bitna kako bi se moglo pružiti genetsko savjetovanje obitelji (42). Majci s oboljelim djetetom u svakoj se idućoj trudnoći predlaže prenatalna dijagnostika pri čemu se radi genska analiza plodove vode ili resica posteljice (41).

Novorođenački probir na cističnu fibrozu temelji se na mjerenju koncentracije imunoreaktivnog tripsinogena u kapilarnoj krvi dobivenoj na filtrirnom papiru, odnosno suhoj kapi krvi, slično kao kod novorođenačkog probira na hipotireozu ili fenilketonuriju (43). Opstrukcijom kanalića gušterače dolazi do prodora tripsinogena u krv čime je njegova koncentracija u krvi povišena te to ukazuje na bolest. Unatoč tome, konačna se dijagnoza postavlja tek nakon provjere nekim drugim laboratorijskim testom (41).

2.7. Liječenje

Liječenje cistične fibroze je kompleksno i provodi se kontinuirano, svaki dan tijekom čitavog života, jednom riječju ono je doživotno (26). Terapijom se može u znatnoj mjeri poboljšati kvaliteta života i produljiti život, ali ona traži puno strpljenja i ustrajnosti od samog pacijenta, njegovih roditelja pa i liječnika. Najbolje rezultate liječenja imaju bolesnici koji se liječe u specijaliziranim centrima što proizlazi iz njihova iskustva i mogućnosti sveobuhvatnog liječenja (17). Vrlo je važno poučiti ponajprije roditelje, a kad za to dođe vrijeme i dijete o provođenju terapije te dogovoriti dugoročni program kućnog liječenja uz redovite ambulantne kontrole. Usprkos pokušajima da se otkrije uzročna (genska) terapija, temelj liječenja su i dalje simptomatska i potporna terapija (15).

2.7.1. Genska terapija

Iako je prošlo tridesetak godina od otkrića gena koji uzrokuje cističnu fibrozu, brojni napori koji se ulažu u razvoj etiološke, odnosno genske terapije, do sada nisu urodili plodom (17). Genska terapija usmjerena je na popravak genskog poremećaja, odnosno na uvođenje zdravih kopija gena kod oboljelih od cistične fibroze (44).

2.7.2. Molekularna terapija

Za razliku od genske terapije, molekularna terapija se temelji na popravku funkcionalnog defekta na razini produkta gena, to jest na razini proteina. Ona je usredotočena na povratak izgubljene funkcije CFTR proteina te je pokazala značajne rezultate (44). Prvi lijek koji su

odobrile Američka agencija za hranu i lijekove (FDA, od engl. *Food and Drug Administration*) i Europska agencija za lijekove (EMA, od engl. *European Medicines Agency*) 2012. godine je ivakaftor, i to za liječenje bolesnika s relativno rijetkom mutacijom G551D, no do 2018. godine su indikacije proširene i vrijede za ukupno 38 mutacija. Ivakaftor je potencijator sinteze genskog CFTR produkta te spada u skupinu modifikatora CFTR proteina. Osim potencijatora koji pospješuju otvaranje, a time i provodljivost kloridnih kanala, u modifikatore CFTR proteina spadaju i korektori CFTR gena od kojih su lumakaftor 2015. i tezakaftor 2018. godine odobreni od strane FDA i EMA za liječenje homozigota za mutaciju F508del, ali samo u kombinaciji s prvim lijekom. Rađena su istraživanja i sa stabilizatorima i pojačivačima CFTR proteina koji se također ubrajaju u spomenutu skupinu, ali ona nisu dala zadovoljavajuće rezultate (45).

Razumijevanje stanične i molekularne osnove bolesti otvorilo je put razvoju terapijskih strategija ciljajući osnovne disfunkcije uzrokovane mutacijama CFTR gena. Ivakaftor ima mnogostruke blagotvorne učinke: smanjuje koncentraciju klorida u znoju te je dovodi do normalne razine, smanjuje učestalost egzacerbacija plućne bolesti, poboljšava plućnu funkciju, a uz to usporava pad plućne funkcije. Rjeđa je detekcija bakterije *Pseudomonas aeruginosa* i drugih patogena, bolja je uhranjenost i kvaliteta života (45). Nažalost, liječenje je moguće samo kod oboljelih koji nose spomenutu mutaciju, a procjenjuje se da oni čine do 5%, što je vrlo mali broj pacijenata. S druge strane, vrlo je skroman učinak, a izuzetno visoka cijena kombinacije lijekova koja se može koristiti u pacijenata homozigota za mutaciju F508del, no ovo je vrlo dinamično područje pa se očekuju nove kombinacije lijekova i prihvatljivija cijena u skoroj budućnosti (26).

2.7.3. Simptomatsko liječenje

Cistična fibroza je multisistemska bolest te zahtijeva multidisciplinarni pristup u kojem sudjeluje širok tim stručnjaka medicinske i nemedicinske struke. Bolesnik mora uskladiti svoj život, planove i obaveze s terapijom koja je nerijetko zahtjevna. Svakodnevna inhalacijska primjena lijekova i fizikalna terapija prsnog koša oduzimaju puno vremena, a uz to je i velik broj lijekova koje pacijent mora uzimati uza sve specifičnosti njihove primjene (26).

2.7.3.1. Dišni sustav

Liječenje plućne komponente bolesti usmjereno je na čišćenje začepljenih dišnih puteva, suzbijanje infekcije, kontrolu upale i poremećenog klirensa sluzi, a transplantacija pluća ostaje zadnja terapijska opcija.

Da bi se izbacila što veća količina žilavog sekreta iz dišnih puteva i tako olakšalo disanje, koriste se fizikalne mjere drenaže prsnog koša (15, 17, 46). Tu se ubrajaju posturalna drenaža i masiranje prsnog koša, aktivni ciklus vježbi disanja, disanje uz pozitivni izdisajni otpor, visokofrekventna oscilacijska drenaža, autogena drenaža i asistirana autogena drenaža (47).

Smanjenje viskoziteta sputuma i poboljšanje mukocilijarnog klirensa omogućuje mukolitička terapija u koju se ubrajaju inhalacije rekombinantne humane deoksiribonukleaze (dornaze alfa) i inhalacija hipertonične otopine soli (3 – 12%-tna otopina natrijevog klorida) (15, 17, 26, 46).

Životni vijek pacijenata značajno je produljen u prvom redu zbog primjene agresivne antibiotske terapije. Ona ima bitnu ulogu kako u fazi stabilne bolesti s povremenim plućnim egzacerbacijama, tako i u fazi trajne kronične infekcije. Antibiotici se mogu primijeniti u inhalacijama, oralno ili intravenski (15, 17, 46). Kolomicin i tobramicin su inhalacijski antibiotici dostupni u Hrvatskoj i oni se s jedne strane koriste u svrhu rane eradikcije pseudomonasa, a s druge u kontroli kronične infekcije (17). Akutna pogoršanja zahtijevaju primjenu oralnih, a u težim slučajevima, parenteralnih antibiotika. Prednost inhalacijske terapije je u tome što se njome osigurava veća koncentracija lijeka u dišnim putevima uz manji rizik sistemskih nuspojava.

Osim infekcija, bolest je obilježena trajnom upalom u dišnih putevima. Da bi se ona primirila, koriste se različite terapijske opcije. Sistemski kortikosteroidi poboljšavaju plućnu funkciju i smanjuju broj plućnih egzacerbacija, ali dovode do nuspojava te to ograničava njihovu primjenu. S druge strane, inhalacijski kortikosteroidi se nisu pokazali učinkovitima (15, 17). Visoke doze ibuprofena mogu usporiti progresiju plućne bolesti i to posebice u djece, ali su dugoročni rezultati njegove sigurne uporabe ograničeni. (17, 48). Pretpostavlja se kako makrolidi, posebice azitromicin, imaju protuupalni i imunomodulacijski učinak pa se oni koriste u standardnoj terapiji (17, 26).

Transplantacija pluća jest posljednja opcija koja ostaje za liječenje plućne bolesti. Ona ne predstavlja konačno izlječenje nego uvodi pacijenta u novo medicinsko stanje u kojem su i dalje prisutne sve ostale manifestacije bolesti (15, 17, 49). Delikatan je proces odabrati pravi trenutak za uvrštavanje bolesnika na popis za transplantaciju. S jedne strane to se mora učiniti dovoljno rano kako bi pacijent dočeka transplantaciju, a s druge strane ne prerano da se ne bi desilo da je korist od transplantacije mala, odnosno da preživljenje nije onoliko koliko bi se moglo očekivati. Testovi nakon transplantacije pokazuju da dolazi do poboljšanja plućne funkcije, a većina pacijenata lakše podnosi napor i osjeća olakšanje pri disanju (49).

2.7.3.2. Probavni sustav

Iako je respiratorna insuficijencija glavni uzrok smrti oboljelih od cistične fibroze, prvi su simptomi vezani za probavni sustav (50). Naime, u oko 90% bolesnika od prvih dana života nedostaju enzimi gušterače. Zbog njihovog manjka dolazi do neadekvatne digestije i smanjene apsorpcije masti, bjelančevina, liposolubilnih vitamina i nekih mikroelemenata što je glavni pokretač pothranjenosti. Iz tog razloga, ključna je redovita nadoknada enzima gušterače tijekom čitavog života. Doziranje enzima ovisi o tjelesnoj težini pacijenta, količini masti u obroku, ali i drugim okolnostima u probavnom sustavu (50, 51).

Unatoč optimalnoj nadomjesnoj enzimskoj terapiji, ostaje znatan rizik za neadekvatnu uhranjenost (50, 51). Razlog tome su kronična upala u plućima, egzacerbacije bolesti, progresija plućne bolesti pa time i pad plućne funkcije koji povećavaju metabolizam, a samim time i potrebu za energijom (51). Tako su energetske potrebe u mirnoj fazi bolesti za 20% veće u odnosu na one u zdravih vršnjaka (52). S druge strane, za vrijeme plućnih egzacerbacija energetske potrebe rastu za 50 do čak 100% od uobičajenih (51).

Sve to naglašava važnost adekvatne i uravnotežene prehrane. S gledišta dijetetike, optimalna kvalitativna i kvantitativna kombinacija namirnica može se usporediti s odabirom optimalne kombinacije lijekova u terapiji. U cističnoj fibrozi bitan je dostatan kalorijski unos (barem 120, do čak 200% preporučenih energetskih potreba za dob i spol) i jelovnik s velikim udjelom masnoća što bi značilo 35 – 40% ukupnog energetskog unosa te dosta bjelančevina. Nikako ne treba zaboraviti nadoknadu vitamina, posebice onih topljivih u mastima, a to su vitamini: A, D, E i K (50).

Iz navedenog slijedi kako gastroenterološko liječenje ima 3 glavne okosnice, a to su: nadomjesna terapija enzimima gušterače, uravnotežena prehrana i nadomjestak vitamina (15, 17).

3. OSOBITOSTI TRANZICIJE U PACIJENATA S CISTIČNOM FIBROZOM

Cistična fibroza je kronična bolest koja počinje u dječjoj dobi (čak i intrauterino!), a očekivani životni vijek je sve duži i svakako zadire u odraslu dob, te je primjer bolesti za koju je bitan razvoj tranzicijske skrbi. Pretpostavka je da će u mnogim zemljama Europe više od 85% djece rođenih s tom bolešću doživjeti tranziciju u odraslu dob. Štoviše, riječ je o bolesti kod koje se u mnogim aspektima tranzicije uradilo puno više nego kod drugih kroničnih bolesti (22). Ujedno se pojam tranzicijske klinike po prvi put spominje baš vezano uz cističnu fibrozu i to 1999. godine (12, 53). Osmišljeni proces tranzicije osobito je važan u onim sredinama gdje je donedavno odraslih bolesnika bilo vrlo malo, jer je tada razumijevanje bolesti i senzibilizacija pulmologa, no i svih drugih struka koje će zbrinjavati osobu i komplikacije bolesti neobično važna i delikatna.

Bolje razumijevanje etiologije i patogeneze bolesti te primjena tih novih spoznaja u dijagnostici i liječenju dovele su do produljenja životnog vijeka oboljelih od cistične fibroze (16, 22). Taj je fenomen sve prisutniji, ali osim što ohrabruje on sa sobom nosi i nove izazove. Porast broja multirezistentnih bakterija u dišnim putevima, alergijske i toksičke reakcije na lijekove, šećerna bolest povezana s cističnom fibrozom, metaboličke koštane bolesti kao što je osteoporoza i upale zglobova samo su neki od njih. Osim tih novih problema, prisutni su i medicinski izazovi koji su nastali ranije u životu, među njima prvenstveno kontrola plućne bolesti i gastrointestinalni poremećaji. Češća je pojavnost malignih tumora probavnog sustava (22). Ne čudi činjenica kako je zbog toga sve više psiholoških poteškoća s kojima se susreću oboljeli, a uz to, suočavanje s kroničnom bolešću može dovesti i do anksioznosti i depresije (22, 54).

3.1. Prepreke u tranziciji

Ulaskom u odraslu dob očekuje se da se pedijatrijska zdravstvena zaštita zamijeni adultnom. To nije nimalo jednostavan, niti lagan, a k tome ni kratkotrajan proces (55). On zahtijeva angažman i strpljenje svih sudionika: samog pacijenata, njegovih roditelja i obitelji te zdravstvenih djelatnika kako pedijatrijske tako i adultne specijalnosti (56). Svaki od tih subjekata može osjećati zadržku glede tranzicije o čemu je već bilo govora. Na ovom će se mjestu istaći neke specifičnosti vezane za ovu bolest. Važno je podsjetiti da bolesnici s cističnom fibrozom kasnije ulaze u pubertet i to otprilike 2 godine kasnije, što podrazumijeva i kašnjenje u sazrijevanju i spremnosti da se „na vrijeme“ preuzme samokontrola i odgovornost

za svoju bolest (15). Opisuje se takozvani sindrom Petra Pana koji označava nespremnost za odrastanjem i preuzimanjem odgovornosti na sebe i za sebe. Roditelje koji su godinama kompetentno vodili nadzor nad liječenjem može zabrinjavati činjenica da brigu o njihovom djetetu, sada već adolescentu, preuzima novi liječnik koji je do sada vidio malo bolesnika s cističnom fibrozom. Strah od nepoznatog, gubitak liječnika s kojim je ostvarena povezanost i visok stupanj povjerenja tijekom dugogodišnjeg liječenja te sumnja u sposobnosti novog, sve to tišti roditelje, a i bolesnika (22). Zabrinutost dijele i pedijatri, posebice ako ne poznaju liječnika koji preuzima skrb djeteta za kojeg su donedavno oni brinuli (55). Ono što ih najviše muči jest hoće li novi liječnik biti jednako posvećen pacijentu kao što su to bili oni (56). Zabrinutosti nisu lišeni ni internisti. Sve donedavno oni se nisu susretali s adolescentima oboljelim od cistične fibroze, a terapijski pristup je bitno drugačiji nego za bolesnika s astmom ili kroničnom opstruktivnom bolesti pluća, što su najčešće kronične pulmološke bolesti odraslih. Zbog toga im nedostaje iskustva u pristupu tim pacijentima, njihovim roditeljima, a naravno i u liječenju. Problem je često fokusiranost samo na plućnu komponentu bolesti i (nehotično) zanemarivanje drugih aspekata, jednako važnih. Ono što dodatno može obeshrabriti interniste jest činjenica da ti pacijenti ipak imaju skraćeni životni vijek. Ponovno se naglašava problem komunikacije jer je odnos s bolesnikom drugačiji nego u pedijatriji, a roditelja se nerijetko doživljava kao teret i nevažni, čak opterećujući element i negira se njegova uloga kao partnera (22).

3.2. Upoznavanje i provedba procesa tranzicije

Imajući u vidu sve ove prepreke, procesu tranzicije treba pristupiti na vrijeme i strukturirano. Temu tranzicije potrebno je spomenuti što ranije kako bi bolesnik i njegovi roditelji imali dovoljno vremena da shvate o čemu se radi te da pravovremeno počnu usvajati znanja i vještine koji se od njih traže (57). Kako bi se razvila poticajna atmosfera bitno je da liječnik pedijatar ohrabruje obitelj te da im ukazuje na važnost provedbe čitavog procesa. Treba im naglasiti kako je tranzicija osmišljena s ciljem da osposobi dijete da postepeno počne preuzimati brigu o svome zdravlju na sebe te da se pritom kako postaje adolescent osamostali i postane neovisan. Jedna od metoda kako se to može na vrlo pristupačan način učiniti jest da se pošalje „pismo spremnosti za tranziciju“ pacijentu i njegovoj obitelji. U tom pismu se najprije čestita pacijentu na početku odrastanja, a uz to se napomene kako dolazi vrijeme da se sve više o bolesti brine on, a manje njegovi roditelji (22). Uz pismo, poželjno je da pedijatar sastavi popis znanja i vještina koje bi pacijent trebao svladati kako se približava odrasloj dobi. To je korisno jer se

time postavljaju koraci koje treba proći do konačnog cilja, a to je osamostaljenje (56). Sve to vodi do zadnje etape procesa, odnosno prelaska u skrb adultnom liječniku (transfera). Prije tog posljednjeg dijela, pedijatar treba biti siguran da pacijent shvaća svoju bolest, da je svladao sve potrebne vještine o kontroli svoje bolesti i primjeni terapije te da je osim tjelesno, na taj korak i mentalno spreman (55). Njegovu prosudbu može olakšati primjena specifičnih upitnika, no važnija je demonstracija pojedinih postupaka pred liječnikom i drugim osobama u zdravstvenom timu. Presudan je opetovani razgovor s oboljelim o tome koliko zna o bolesti, kako se i zašto provodi fizioterapija, koja je važnost uzimanja enzima, kako se zovu lijekovi koje uzima i slično, te koja mu je perspektiva, odnosno što može očekivati u budućnosti. Prije nego što se transfer dogodi, od izuzetne je važnosti upoznavanje pacijenta i njegove obitelji s novim liječnikom i njegovim timom. Poželjno je da se to dogodi u poznatom okruženju kako bi bio prisutan osjećaj sigurnosti. Osim samog upoznavanja, budući liječnik može prikazati program praćenja i liječenja u odrasloj dobi, upoznati ga s prostorima u kojima će se dalje liječiti i tako doprinijeti uspješnijoj pripremi pacijenta s cističnom fibrozom na novo poglavlje života (22, 57). Nakon upoznavanja s adultnim timom nije nužno da bolesnik odmah i nepovratno prijeđe u adultnu skrb, dapače, poželjno je da neko vrijeme nadzor bude zajednički. Time se dodatno potiče osjećaj sigurnosti u bolesniku, jer tijekom tog razdoblja svjedoči dobru komunikaciju i partnerski odnos između pedijatra i internista, što jamči kontinuitet jednako kvalitetne skrbi.

3.3. Vrijeme transfera

Dosezanje punoljetnosti jest period koji predstavlja okvirno vrijeme za dovršenje tranzicije, odnosno provedbe transfera (13, 22). Ta dob se poklapa sa završetkom srednjoškolskog obrazovanja i prekretnica je u životu svakog čovjeka, osoba ili počinje raditi ili se odlučuje za nastavak školovanja. Kako je to vrijeme donošenja važnih odluka poželjno je da se do tog trenutka pacijent osamostali, a tome može doprinijeti i prelazak u zdravstvenu skrb za odrasle (55). Naravno, neki bolesnici su za taj korak spremniji nešto prije, drugi nešto kasnije. Kako je naglašeno ranije, postoji čitav spektar čimbenika koji utječu na donošenje odluke o tome kada je pravo vrijeme za transfer (22). Pacijent mora biti potpuno spreman, to jest i fizički, odnosno mora mu to dopuštati njegova bolest, ali i psihički (55). Naime, nije pogodno da se transfer odvije u pogoršanju plućne bolesti ili općenito u uvjetima naglašeno lošeg zdravstvenog stanja pacijenta. Ako se bliži terminalna faza bolesti te se ne očekuje da će bolesnik poživjeti duže od

godinu do dvije, bez obzira na dob oko punoljetnosti, pogodnije je da ostane u skrbi svog pedijatra nego da se dodatno iscrpljuje tranzicijom (22).

3.4. Centar za cističnu fibrozu

Cistična fibroza je rijetka bolest te su time široj medicinskoj struci ograničena praktična znanja i profesionalna iskustva o toj bolesti. Istovremeno, riječ je o složenoj bolesti koja zahtijeva multidisciplinarni pristup koji omogućuje da se sagledaju svi aspekti bolesti i pruži optimalno liječenje. Kako bi liječnici i drugi zdravstveni djelatnici skupili dovoljno znanja o cističnoj fibrozi i iskustva u njezinom liječenju, odnosno kako bi mogli „doživjeti bolest“ u punom smislu te riječi, potrebno je da se nakon sumnje na bolest, a potom i nakon dijagnoze, o pacijentima skrbi u za to specijaliziranim ustanovama, odnosno centrima za cističnu fibrozu. Takva organizacija zdravstvene zaštite omogućuje upoznavanje dovoljnog broja pacijenata što olakšava pravovremeno prepoznavanje rijetkih manifestacija bolesti, njihovo liječenje, kao i terapijsku strategiju za maksimalno odgađanje komplikacija bolesti (18).

Centar za cističnu fibrozu (CF centar) može biti namijenjen djeci, odraslima ili ta dva mogu biti spojena u jedan i djelovati zajedno. Europsko društvo za cističnu fibrozu (ECFS, od engl. *European Cystic Fibrosis Society*) periodički objavljuje smjernice za optimalnu skrb o pacijentima oslanjajući se na nova dostignuća i spoznaje u tom području. Prema njima, centar za cističnu fibrozu treba imati barem 50 bolesnika, a optimalno 100 i više. Upravo broj pacijenata određuje potreban broj članova tima za kojeg je nužno da bude multidisciplinarni. Osoblje je temelj centra te je bitno da budu zastupljene sve potrebne struke (58). Ponajprije to su liječnici, pedijatri i internisti te medicinske sestre, dodatno educirani za liječenje cistične fibroze, zatim mikrobiolog, genetičar, fizioterapeut, psiholog, dijetetičar, dijabetolog, otorinolaringolog, ginekolog, socijalni radnik te administrativno i tehničko osoblje. Njihova je obaveza neprekinuta izobrazba, stjecanje novih vještina i njihova primjena u svakodnevnom radu kako bi opravdali i održali odgovarajuću razinu stručnosti i iskustva (18, 58).

Ustanova koja želi nositi naziv Centar za cističnu fibrozu treba imati svu potrebnu infrastrukturu, mora uključivati specijalnosti koje omogućuju da skrb bolesnika bude sveobuhvatna od trenutka dijagnoze nadalje, što bi značilo mogućnost dijagnosticiranja i zbrinjavanja novih manifestacija bolesti i njihovih komplikacija (18). Neke od komplementarnih disciplina koje to omogućuju su: interventna radiološka i gastroenterološka služba, opća i torakalna kirurgija, anesteziologija te intenzivna skrb. Ne moraju svi ti dijelovi

biti prostorno u sklopu CF centra, ali je bitno da među njima postoje komunikacijske linije koje omogućuju promptnu reakciju (58).

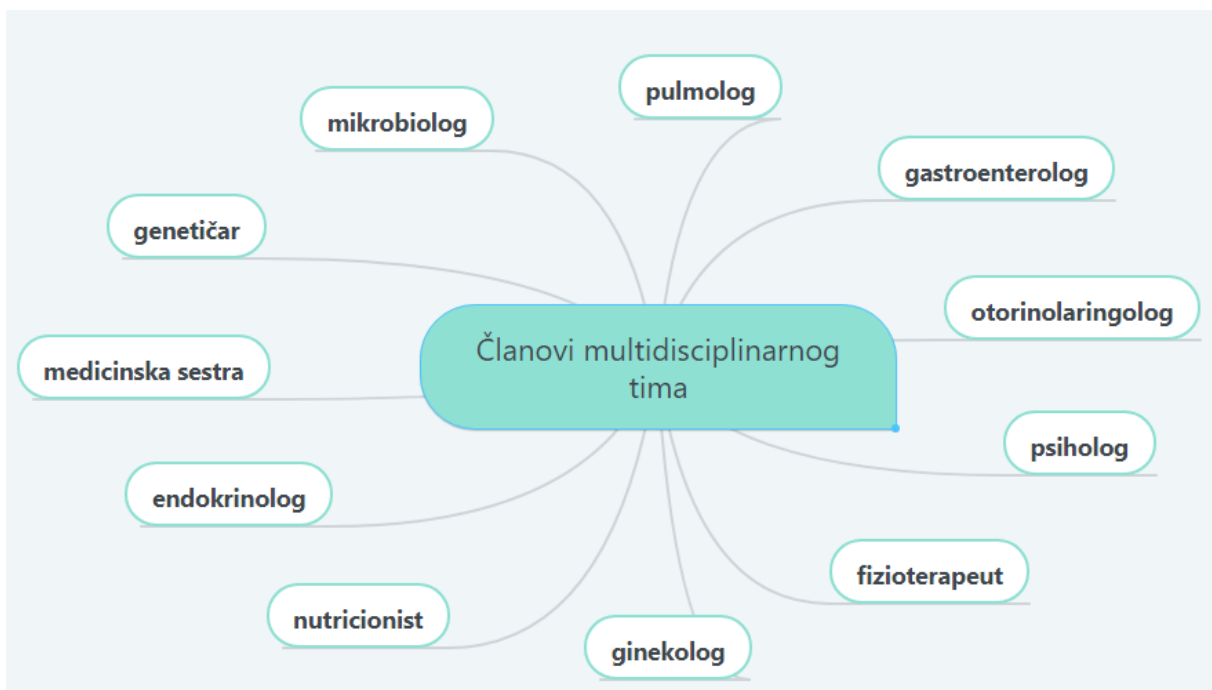
U središtu interesa je dakako bolesnik s cističnom fibrozom. On ima mogućnost da u bilo kojem trenutku kontaktira CF centar. Kontrolni pregledi se za vrijeme mirne faze bolesti u dojenčadi provode svakih mjesec dana, a u starijih pacijenata svaka 2 do 3 mjeseca (22). Osim ambulantnih kontrola, praćenje i liječenje se mogu odvijati u dnevnoj bolnici ili ako postoji potreba i tijekom hospitalizacije (55). Prijem pacijenta u stacionarni dio organizira se u roku od 7 dana, a u slučaju hitne indikacije u roku od 24 sata (58). Treba imati na umu da pacijenti s cističnom fibrozom ne smiju međusobno biti u kontaktu zbog mogućnosti križne infekcije s rezistentnim sojevima pseudomonasa pa je nužno voditi brigu o njihovom razdvajanju (15, 17, 18, 47). Za dobru kontrolu bolesti bitan je kontinuitet u praćenju pacijenata. Ako to izostane, odnosno bolesnik ne dođe na svoj ugovoreni kontrolni pregled, CF centar preuzima aktivnu ulogu, upućuje poziv i dogovara termin. Kontinuitet skrbi ostvaruje se i kroz raspravu o bolesnicima na radnim sastancima multidisciplinarnog tima gdje se daju prijedlozi i traži najbolje rješenje za daljnje liječenje svakog pacijenata ponaosob (18). Uz sve to, vodi se i Registar pacijenata s cističnom fibrozom (58).

4. ISKUSTVA IZ HRVATSKE

Liječenje djece oboljele od cistične fibroze u Hrvatskoj je započelo sedamdesetih godina prošlog stoljeća. Predvodnik je bila Klinika za pedijatriju KBC-a Zagreb. Tijekom cijelog tog vremena, a posebice zadnjih 25 godina uspostavljane su veze s liječnicima diljem Europe kako bi se slijedili suvremeni trendovi liječenja i pratila nova saznanja u svim sferama te bolesti pa je to omogućilo poboljšanje kvalitete i produljenje života pacijenata u Hrvatskoj (18).

4.1. Centar za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb

Suradnjom pedijatar, internista te drugih struka s područjem interesa usmjerenim na cističnu fibrozu je 2017. godine u Kliničkom bolničkom centru Zagreb osnovan Centar za cističnu fibrozu djece i odraslih. Tim korakom je omogućeno i daljnje unapređenje zdravlja pacijenata jer je uspostavljena cjelovita, strukturirana i organizirana skrb za oboljele i to u skladu sa svjetskim trendovima i preporukama nadležnih stručnih društava. Centar za cističnu fibrozu djece i odraslih jest funkcijska jedinica koja se sastoji od pedijatrijskog centra za cističnu fibrozu koji djeluje u sklopu Klinike za pedijatriju te od adultnog centra za cističnu fibrozu koji djeluje u sklopu Klinike za plućne bolesti Jordanovac. Oni čine jedinstvenu i neodvojivu cjelinu u sklopu KBC-a Zagreb. Unutar Klinike za pedijatriju djeluje i služba za tranziciju pacijenata iz pedijatrijske u internističku skrb (18).



Slika 2. Članovi multidisciplinarnog tima

Multidisciplinarni tim se okuplja jednom mjesečno te razgovara o svim pacijentima koji su bili u CF centru između dva sastanka. Tako svi članovi tima detaljnije upoznaju pacijenta bez obzira spada li on u tom trenutku u njihovo područje zanimanja. Time je osigurano cjelovito sagledavanje bolesnika i njegovo kontinuirano praćenje. Ako se pojavi nesvakidašnja i neuobičajena situacija, odluka o postupanju se donosi nakon zajedničkog dogovora. Podrazumijeva se da se u hitnim situacijama članovi tima konzultiraju *ad hoc*, izvan termina uobičajenog sastanka (18).

Tablica 2. Djelokrug rada Centra za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb.

Prema: Tješić-Drinković i sur. (2019.), str. 135

➤ Utvrđivanje dijagnoze cistične fibroze i identifikacija genskih mutacija
➤ Praćenje osoba s dvojbom dijagnozom u jednogodišnjim razmacima
➤ Redovite, jednomjesečne do tromjesečne kontrole s antropometrijskim mjerenjima i procjenom uhranjenosti, ispitivanjem plućne funkcije, mikrobiološkom obradom uzoraka dišnog sustava
➤ Godišnja evaluacija stanja pacijenta s detaljnim uvidom u laboratorijske i druge nalaze
➤ Rano prepoznavanje, liječenje i praćenje komorbiditeta i komplikacija bolesti
➤ Edukacija pacijenta i njegove obitelji o prirodi bolesti, pomagalima za liječenje i njihovom održavanju te vještinama potrebnim za pravilno provođenje terapije
➤ Nadzor nad svim terapijskim postupcima: fizikalna terapija, nutricionistička potpora, mukolitička terapija, antibiotska terapija i drugo
➤ Psihološka potpora pacijentu i obitelji
➤ Osmišljena priprema bolesnika i njegove obitelji za tranziciju iz dječje u odraslu skrb
➤ Dostupnost liječnika za kontakt telefonom ili elektroničkom poštom u bilo koje doba, hospitalizacija hitnog pacijenta bez odgađanja, najkasnije u roku od 24 sata
➤ Postavljanje indikacije za transplantaciju pluća, njezina organizacija i prihvata pacijenta nakon transplantacije
➤ Vođenje registra o pacijentima, analiza podataka, detekcija slabih točaka i pronalazak odgovarajućih rješenja
➤ Povezivanje sa stručnjacima u području cistične fibroze, izmjena iskustava i nadogradnja znanja o bolesti
➤ Slanje podataka o pacijentima iz RH u Europski registar bolesnika s cističnom fibrozom
➤ Komunikacija i savjetovanje liječnika u nižim razinama zdravstvene zaštite u čijoj je skrbi pacijent s cističnom fibrozom
➤ Širenje svijesti i novih spoznaja o cističnoj fibrozi širem krugu zdravstvenih djelatnika i općoj javnosti

Poželjna je praksa da liječnik koji sumnja na cističnu fibrozu uputi obitelj na konzultaciju u CF centar. Prilikom prvog susreta, liječnik, pedijatar ili internist, ovisno o dobi pacijenta, određuje dijagnostičke pretrage koje će se obaviti da bi se u najkraćem mogućem roku ustanovilo radi li se o cističnoj fibrozi ili ne. Potvrđi li se dijagnoza, određuju se i postupci za utvrđivanje početnog statusa pacijenta. Sa svakim novorođenčetom koje se prezentira mekonijским ileusom postupka se kao da ima cističnu fibrozu sve dok se ne dokaže suprotno (58).

U određenog, malog broja bolesnika nakon inicijalne prosudbe dijagnoza ostane dvojbena, a k tome ni genetički nalaz ne potvrdi mutaciju, odnosno nije informativan¹, organizira se daljnja dijagnostička obrada u jednom od referentnih centara za gensku analizu ECFS-a. Ako se ni nakon tog postupka ne može sa sigurnošću dijagnoza niti potvrditi niti odbaciti, bolesnika se kontrolira jednom godišnje (58). Obavezni dio potpune skrbi o bolesniku i njegovoj obitelji jest i genetsko savjetovanje (42).

Kada se utvrdi dijagnoza cistične fibroze pacijent i njegova obitelj postupno upoznaju članove multidisciplinarnog tima koji će ih pratiti, educirati i pripremati na daljnje postupke u liječenju. Kontrolni pregledi i konzultacije se dogovaraju unaprijed, ali ako postoji potreba, komunikacija s članovima tima moguća je tijekom svakog dana putem telefona ili elektroničke pošte. Budući da neke susjedne države nemaju dovoljno dobro organiziranu zdravstvenu zaštitu za bolesnike s cističnom fibrozom, Centar za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb pruža skrb i njima, a oni ponajprije dolaze iz Bosne i Hercegovine (18).

4.2. Epidemiološki podatci

Centar za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb prijavljuje svoje bolesnike u europski registar od 2017. godine, što omogućuje usporedbu s drugim zemljama Europe uključenim u Registar. U 2017. godini, u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb pregledano je 87 bolesnika od ukupno 93 registriranih u Centru i pretpostavlja se da je to oko 70% svih osoba koji se prate s dijagnozom cistične fibroze u Hrvatskoj. Od toga je 41/93 ili 45% starijih od 18 godina. Prema udjelu odraslih bolesnika Hrvatska je blizu prosjeka na razini Europe (51,3%), što je indirektna potvrda uspješnosti liječenja u KBC-u Zagreb. Praktički je jednak udio ženskih i muških bolesnika, kao i u cijeloj Europi. Medijan dobi u kojoj je utvrđena dijagnoza za Hrvatsku je 0,46 godina, a u Europi 0,33 godine. Ovo je također dobar podatak za

¹ U KBC-u Zagreb molekularnom se dijagnostikom može otkriti 36 mutacija, i to onih koje su najčešće zastupljene u našoj populaciji.

Hrvatsku, pogotovo ako se uzme u obzir da se 2017. godine u velikom dijelu Europe već provodio novorođenački probir, što bitno utječe na ranu dob otkrivanja bolesti. Najmlađi pacijent u Centru je imao 3 mjeseca što ukazuje kako se bolest otkriva rano unatoč tome što se u Hrvatskoj ne provodi novorođenački probir. Medijan dobi bolesnika koji su te godine pregledani u Centru je iznosio 15,5 godina, a u Europi 18,5 godina. Taj podatak kao i podatak da je najstariji pacijent u Hrvatskoj bio u 34. godini života, a u Europi u 89. godini pokazuje kako u Hrvatskoj zasada skupinu oboljelih čine djeca i mlađi odrasli. Interesantno je također napomenuti da je najstarija dob u kojoj se utvrdila dijagnoza u nekim zemljama izrazito visoka (između sedmog i devetog desetljeća života), što svjedoči o tome da su liječnici u tim sredinama svjesni postojanja blažih formi bolesti i razmišljaju o njoj i u staroj dobnoj skupini. Veseli da i u Hrvatskoj ima primjera da internist posumnja na bolest, prema podacima iz Registra, jednom je našem bolesniku dijagnoza potvrđena u dobi od 22 godine (23).

Svim se bolesnicima u našem Centru za CF učini genska analiza, a u sedmero bolesnika jedna je mutacija ostala nepoznata (podatci iz 2017. godine). Njihov je uzorak poslan u inozemni centar na proširenu analizu. U europskom registru 61% bolesnika ima mutaciju F508del na barem jednom alelu, a u hrvatskih bolesnika taj postotak iznosi više, 85,1% i time je Hrvatska na prvom mjestu u Europi po učestalosti ove mutacije. Homozigota za tu mutaciju među bolesnicima u Centru za cističnu fibrozu ima 72%. Valja istaći da je mutacija F508del najčešća mutacija uopće, te da je uključena u sve genske panele pa ne čudi da je to mutacija koja se najčešće otkriva. Moguće je da će se relativna frekvencija mutacije F508del među hrvatskim bolesnicima smanjiti kad se analizom obuhvate bolesnici iz svih regija (23).

Uspješnost skrbi o bolesnicima može se procijeniti na temelju podataka o očuvanosti plućne funkcije, o učestalosti kroničnih infekcija i o stanju uhranjenosti bolesnika. U Hrvatskoj je u odraslih bolesnika plućna funkcija umjereno narušena, s medijanom FEV1% prediktivne vrijednosti od 59,7%. Taj pokazatelj u zemljama uključenim u europski registar varira od 46,2% do 85,6% svrstavajući Hrvatsku u zemlje s posve komparabilno očuvanom plućnom funkcijom u ovoj životnoj dobi. U djece kod koje se može ispitati plućna funkcija spirometrijom u Hrvatskoj je utvrđen medijan FEV1% prediktivne vrijednosti od 83,0% što govori da je plućna funkcija dobro očuvana. Prema podacima iz europskog registra, plućna funkcija mlađih od 18 godina varira od umjereno narušene do odlično očuvane, a najbolji rezultati su u Grčkoj, gdje medijan FEV1% prediktivne vrijednosti iznosi 99,5%. Što se tiče kroničnih infekcija, među hrvatskim je pacijentima svih dobnih skupina najčešća infekcija bakterijom *Staphylococcus aureus* (52,87%), potom bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* (45,98%) i na kraju bakterijom

Burkholderia cepacia (1,15%). Od zemalja uključenih u europski registar samo su dvije imale veću učestalost kronične infekcije *pseudomonasom*, a to su Moldavija (54,0%) i Bugarska (62,16%), dok je najmanja zabilježena u Litvi (20,51%). Iako je među spomenutim kroničnim infekcijama ona uzrokovana *Staphylococcus aureusom* najčešća u Hrvatskoj, u Europi se kreće 15,42 – 84,38% što ukazuje kako Hrvatska zapravo bilježi dobre rezultate. Raščlambom prema dobi uočava se kako je u Hrvatskoj u dječjoj dobi češća kronična stafilokokna infekcija, dok u odrasloj dobi *pseudomonasna* infekcija zauzima prvo mjesto. Infekcije netuberkuloznim mikobakterijama i bakterijom *Stenotrophomonas maltophilia* su relativno rijetke. Učestalost infekcije netuberkuloznim mikobakterijama među svim bolesnicima u Hrvatskoj je 3,45%, među djecom 2,22% i među odraslima 4,76% dok je za infekciju bakterijom *Stenotrophomonas maltophilia* za sve bolesnike to 8,05%, za djecu 6,67% te za odrasle 9,52%.

Bolesnicima se redovito provode antropometrijska mjerenja, te je prema podacima 2017. godine medijan z-vrijednosti za visinu djece u Hrvatskoj je iznosio 0,3 što ju zajedno s Nizozemskom ubraja u zemlje s najboljom vrijednosti. U ostalim državama ta vrijednost je bila minimalno pozitivna, a u većini i negativna. S druge strane medijan z-vrijednosti za visinu odraslih iznosio je -0,3 odnosno bio je negativan kao i u većini drugih država dok je u Nizozemskoj opet iznosio 0,3 kao i kod njihove djece. Medijan z-vrijednosti za težinu djece bio je negativan (-0,2) kao i u svim državama Europe izuzev Grčke (0,1). U odraslih Hrvata je također bio negativan (-0,2), ali je ta vrijednost u drugim državama bila znatno niža (do -1,3). Pothranjenost se obično izražava pomoću indeksa tjelesne mase, odnosno kao BMI (prema engl. *Body Mass Index*), z vrijednost < 2. Prema ovom kriteriju je pothranjenost hrvatskih djevojčica s cističnom fibrozom najveća u dobnoj skupini od 2 do 7 godina i iznosi 22%, što je znatno veće od europskog prosjeka od 8% u toj dobnoj skupini. U dobnoj skupini od 8 do 10 godina je udio pothranjenih djevojčica također veći od europskog prosjeka, ali ne tako značajno. Nakon 10. godine života uhranjenost djevojčica se popravlja i u Hrvatskoj nema pothranjenih djevojčica u dobi 10 do 17 godina dok europski prosjek iznosi 7%. Za razliku od djevojčica, u Hrvatskoj nema pothranjenih dječaka dobne skupine 8 do 10 godina pri čemu europski prosjek iznosi 7%, dok su dječaci ostalih dobi u odnosu na svoje vršnjake u Europi lošije uhranjenosti. Uhranjenost odraslih pacijenata u Hrvatskoj je nešto bolja kod muškaraca nego kod žena (23).

Komplikacije bolesti kao što su alergijska bronhopulmonalna aspergiloza, šećerna bolest povezana s cističnom fibrozom i jetrena bolest pogoršavaju plućnu funkciju te ukazuju na uznapredovalost kliničke slike. Njihovim se liječenjem poboljšava plućna funkcija te ih je bitno na vrijeme dijagnosticirati i uvesti potrebnu terapiju (32). U Hrvatskoj je 2017. godine udio

bolesnika s alergijskom bronhopulmonalnom aspergilozom relativno nizak i iznosi 2,3%. Najviše oboljelih bilo je u Luksemburgu (13,89%), a najmanje u Mađarskoj (0,6%). Šećernu bolest povezanu s cističnom fibrozom (CFRD) imalo je 16,67% odraslih pacijenata u Hrvatskoj dok se u Europi taj postotak kretao od 4,0% u Ukrajini do 40,91% Luksemburgu. Ističe se kako je učestalost navedenih komplikacija najveća u Luksemburgu. Jetrena bolest bez ciroze bila je prisutna u 11,49% Hrvata s cističnom fibrozom svih dobni skupina, cirozu jetre s portalnom hipertenzijom imalo je 8,05% pacijenata dok je najveći postotak bolesnika, njih 79,31% bio bez jetrene bolesti. To ukazuje kako je funkcija jetre dobro očuvana, a u onih pacijenata gdje je narušena, češća je jetrena bolest bez ciroze. Najbolje rezultate u Europi pokazuje Litva u kojoj svi pacijenti imaju zdravu jetru. S druge strane, najlošiji su rezultati zabilježeni u Ukrajini gdje 59,39% pacijenata ima jetrenu bolest bez ciroze i Mađarskoj u kojoj 13,29% bolesnika ima cirozu jetre s portalnom hipertenzijom (23).

Plućna bolest je glavni uzrok smrti bolesnika s cističnom fibrozom, a slijedi ju jetrena bolest (15). Transplantacija je posljednja opcija liječenja i dostupna je i hrvatskim bolesnicima. U Hrvatskoj je u 2017. godini bilo 5 živih pacijenata s transplantiranim plućima, odnosno 5,7% (5/87) dok je u Europi bilo njih 5,6%. Ovo indirektno također potvrđuje da su standardi liječenja bolesnika u terminalnim stadijima plućne bolesti kod nas komparabilni s praksom u drugim europskim zemljama. U Hrvatskoj je do sada jetra transplantirana samo jednom bolesniku s cističnom fibrozom što čini 1,1% (1/87), a i u Europi je njihov broj relativno mali, jer je registrirano 0,58% pacijenata s transplantiranom jetrom. Glavni razlog veće učestalosti transplantacije pluća u odnosu na transplantaciju jetre jest taj što se kronična plućna bolest nalazi gotovo u svih bolesnika s cističnom fibrozom i često progredira prema respiratornoj insuficijenciji, dok se jetrena bolest koja zahtijeva transplantacijsko liječenje nalazi samo kod nekih (23).

5. ZAKLJUČAK

Tranzicija bolesnika iz pedijatrijske u adultnu medicinsku skrb danas je vrlo aktualna tema. Njezino ostvarivanje bitno je kod pacijenata s cističnom fibrozom, ali i u brojnim drugim kroničnim bolestima kao što su šećerna bolest tip I, reumatološke bolesti, upalne bolesti crijeva, prirođene srčane greške i mnoge druge. Ulaskom u odraslu dob više nije prikladno da o pacijentu brine pedijatar, a uz to se javljaju i nove manifestacije bolesti te komplikacije već postojećih. Sve to ukazuje na potrebu da skrb o bolesniku preuzme liječnik adultne medicine, odnosno internist. Cistična fibroza primjer je bolesti u kojoj se sve češće ostvaruje prijelaz iz pedijatrijske u adultnu skrb.

Tranzicija je sveobuhvatan i strukturiran proces koji treba biti dobro osmišljen i unaprijed planiran kako bi omogućio svrsishodan i neopterećen prelazak u skrb novom liječniku i njegovom timu. U tom periodu pacijent uči o svojoj bolesti, njezinoj kontroli, primjeni terapije, a uz to stječe sve potrebne vještine i usvaja znanja kako bi mogao samostalno funkcionirati, što je vrlo važno jer se promjenom medicinske skrbi mijenja i pristup pacijentu. Riječ je o procesu u kojem su naglašene edukacijska i terapijska komponenta dok je administrativan prelazak u skrb adultnom liječniku, odnosno transfer, zadnja etapa tranzicije. Iako je prisutno mnoštvo izazova i prepreka, odgovarajućim planiranjem, pripremom i komunikacijom pedijatrijskog i adultnog liječničkog tima, moguće je postići uspješan prelazak u sustav skrbi za odrasle.

Cistična fibroza je nasljedna monogenska progresivna bolest s glavnim kliničkim obilježjem – stvaranjem gustog, ljepljivog sekreta na svim mjestima gdje ima žlijezda s vanjskim izlučivanjem što je najviše izraženo u dišnim putevima, gušterači, crijevu, žučnom sustavu, reproduktivnom sustavu i znojnim žlijezdama. Izrazito je varijabilan klinički tijek i ekspresija bolesti od bolesnika do bolesnika i u istog bolesnika tijekom života. Prvotno je opisana kao bolest probavnog sustava te su nekada djeca umirala prije kraja prve godine života zbog malapsorpcije i proljeva. Iako je i danas riječ o neizlječivoj bolesti, ona je itekako liječiva te se napretkom medicine životni vijek znatno produžio i iz dječje dobi pomaknuo u odraslu dob. Bitan doprinos tome ostvaren je zahvaljujući strukturiranom pristupu i multidisciplinarnom liječenju u specijaliziranim centrima za cističnu fibrozu. Taj pristup postoji i u Hrvatskoj. Kontinuitet kvalitetne zdravstvene skrbi ostvaren je procesom tranzicije koji je organiziran u sklopu Centra za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb.

6. ZAHVALE

Zahvaljujem svom mentoru prof. dr. sc. Dorianu Tješiću-Drinkoviću na prilici da obradim ovu izrazito suvremenu temu u svom diplomskom radu te na svim danim savjetima.

Veliko hvala mojim roditeljima Božici i Josipu te bratu Kristijanu koji su bili uz mene tijekom čitavog fakultetskog obrazovanja, pružali mi potporu i riječi ohrabrenja uvijek kad je to bilo potrebno te sa mnom proživjeli i suze i smijeh, padove i uspone.

Zahvala i prijateljima na pomoći oko učenja, podršci i svim divnim trenucima koje smo zajedno proveli.

7. LITERATURA

1. Bralić I, Katija K. Tranzicija i transfer zdravstvene skrbi. U: Bralić I, ur. Tranzicijska medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 1–9.
2. Schor EL. Transition: changing old habits. *Pediatrics* 2015;135(6):958–60.
3. Blum RW, Garell D, Hodgman CH, Jorissen TW, Okinow NA, Orr DP i sur. Transition from child-centred to adult health-care systems for adolescents with chronic conditions. A position paper of the Society for Adolescent Medicine. *J Adolesc Health* 1993;14:570–6.
4. Aldiss S, Cass H, Ellis J, Gibson F. „We sometimes hold on to ours“ – professionals views on factors that both delay and facilitate transition to adult care. *Front Pediatr.* 2016;4:1–12.
5. Chandra S, Luetkemeyer S, Romero R, Gupta NA. Growing up: not an easy transition – perspectives of patients and parents regarding transfer from pediatric liver transplant center to adult care. *Inht J hepatol.* 2015 Nov 22;765957. doi: 10.1155/2015/765957
6. Bregnballe V, Boisen KA, Schitz PO, Pressler T, Lomborg K. Flying the nest: a challenge for young adults with cystic fibrosis and their parents. *Patient Prefer Adherence.* 2017;11:229–36.
7. Gerten A, Hensley M. Transition – age children with mental illness: hearing the voice of mothers. *Soc Work Health Care* 2014;53(3):233–49.
8. Molster C, Urwin D, Di Pietro L, Fookes M, Petrie D, van der Laan S i sur. Survey of healthcare experiences of Australian adults living with rare diseases. *Orphanet J Rare Dis.* 2016;11:30
9. Sharma N, O’Hare K, Antonelli RC, Sawicki GS. Transition care: future directions in education, health policy and outcomes research. *Actad Pediatr.* 2014;14(2):120–7.
10. Pinzon JL, Jacobson K, Reiss J. Say goodbye and say hello: the transition from pediatric to adult gastroenterology. *Can J Gastroenterol* 2004;18(12):735–42.
11. Viner R. Transition from paediatric to adult care. Briding the gaps or passing the buck? *Arch Dis Child.* 1999;81(3):271–5.
12. Trbojević T, Hojsak I, Ivković L, Kolaček S. Uloga tranzicijske klinike u zdravstvenoj zaštiti adolescenata s kroničnom upalnom bolesti crijeva. *Liječ Vjesn.* 2016;138:93–8.
13. de Silva PS, Fishman LN. Transition of the patient with IBD from pediatric to adult care – an assessment of current evidence. *Inflamm Bowel Dis.* 2014;20(8):1458–64.

14. The National Alliance to Advance Adolescent Health [Internet]. Washington: Got transition; c2014-2020 [pristupljeno 26.03.2020.]. Six core elements of health care transition 2.0 Dostupno na: <https://www.gottransition.org/resourceGet.cfm?id=206>
15. Mardešić D, Tješić-Drinković D. Bolesti dišnih organa. U: Mardešić D, Barić I, ur. Pedijatrija. 8. izd. Zagreb: Školska knjiga; 2016. str. 796–802.
16. Tješić-Drinković Do, Omerza L, Tješić-Drinković Du, Kelečić J, Čaleta D. Osobitosti cistične fibroze u adolescentnoj i odrasloj dobi. Paediatr Croat. 2014;58(1):66–71.
17. Tješić-Drinković Do. Cistična fibroza i bronhiektazije. Medicus. 2013;22(2):103–10.
18. Tješić-Drinković Du, Kelečić J, Vukić-Dugac A, Tješić-Drinković Do. Strukturirana briga o bolesniku s cističnom fibrozom. U: Tješić-Drinković Du, Senečić-Čala I, Vuković J, ur. Pedijatrija danas: Od šume informacija do stabla pedijatrijskog znanja. Zagreb: Medicinska naklada; 2019. str. 129–37.
19. Tješić-Drinković Du, Tješić-Drinković Do, Votava-Raić A. Gastrointestinalne manifestacije cistične fibroze. Paediatr Croat. 2006;50(1):51–9.
20. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du, Kelečić J, Votava-Raić A, Cistična fibroza: varijabilnost kliničke slike. Paediatr Croat. 2008;4(1):23–32.
21. R. Marshal B, Faro A, Elbert A, Fink A, Sewall, Loeffler D i sur. 2016 Patient Registry Annual Data Report [Internet]. Cystic Fibrosis Foundation [pristupljeno 01.05.2020.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/research/researcher-resources/patient-registry/2016-patient-registry-annual-data-report.pdf>
22. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du, Vukić-Dugac A. Cistična fibroza: tranzicija iz dječje u odraslu zdravstvenu skrb. U: Bralić I, ur. Tranzicijska medicina. Zagreb: Medicinska naklada; 2018. str. 128–35.
23. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, van Rens J, Fox A, Krsnyk i sur. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2017 [Internet]. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry [pristupljeno 17.04.2020.]. Dostupno na: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf
24. Bono-Neri F, Romano C, Isedeh A. Cystic fibrosis: advancing along the continuum. J Pediatr Health Care. 2019;33:242–54.
25. Rommens JM, Iannuzzi MC, Kerem B, Drumm ML, Melmer G, Dean M i sur. Identification of the cystic fibrosis gene: chromosome walking and jumping. Science. 1989;245(4922):1059–65.
26. Banac S. Cistična fibroza: pomak prema uzročnom liječenju?. Medicus. 2018;27(1):101–6.

27. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du. Osobitosti cistične fibroze odrasle dobi. *Paediatr Croat.* 2015;59:74–80.
28. Farrell PM, White TB, Ren CL, Hempstead SE, Accurso F, Derichs N i sur. Diagnosis of cystic fibrosis: Consensus guidelines from the Cystic Fibrosis Foundation. *J Pediatr.* 2017 May;181S:S4-S15.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2016.09.064
29. Sukupová M, Dhaifalah I, Adamík Z, Havalová J. Hyperechogenic fetal bowel as a marker of fetal cystic fibrosis. *Ceska Gynekol.* 2015;80(1):20–4.
30. Evans AK, Fitzgerald DA, McKay KO. The impact of meconium ileus on the clinical course of children with cystic fibrosis. *Eur Respir J.* 2001;18(5):784–9.
31. Peršić M. Kliničke manifestacije gastrointestinalnih poremećaja u djece s mukoviscidozom. *Paediatr Croat.* 2001;45(1):83–7.
32. Midulla F, Lombardi E, Lodrup-Carlsen KC, Regamey N, Grigg J, Ross-Russel RI i sur. Paediatrics in Vienna. *Eur Respir J.* 2013;42:1092–104.
33. Lanng S, Thorsteinsson B, Nerup J, Koch K. Diabetes mellitus in cystic fibrosis: effect of insulin therapy on lung function and infections. *Acta Paediatr.* 1994;83(8):849–53.
34. Schwarzenberg SJ, Thomas W, Olsen TW, Grover T, Walk D, Milla C i sur. Microvascular complications in cystic fibrosis-related diabetes. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1056–61.
35. van den Berg JM, Morton AM, Kok SW, Pijl H, Conway SP, Heijerman HG. Microvascular complications in patients with cystic fibrosis-related diabetes (CFRD). *J Cyst Fibros.* 2008;7(6):515–9.
36. Aris RM, Merkel PA, Bachrach LK, Borowitz DC, Boyle MP, Elkin SL i sur. Guide to bone health and disease in cystic fibrosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(3):1888–96.
37. Maisonneuve P, FitzSimmons SC, Neglia JP, Campbell PW 3rd, Lowenfels AB. Cancer risk in nontransplanted and transplanted cystic fibrosis patients: a 10-year study. *J Natl Cancer Inst.* 2003;95(5):381–7.
38. Neglia JP, Wielinski CL, Warwick WJ. Cancer risk among patients with cystic fibrosis. *J Pediatr.* 1991;119(5):764–6.
39. Vella M, Cartwright R, Cardozo L, Parsons M, Madge S, Burns Y. Prevalence of incontinence and incontinence-specific quality of life impairment in women with cystic fibrosis. *Neurourol Urodyn.* 2009;28(8):986–9.
40. Baiardini I, Steinhilber G, DI Marco F, Braido F, Solodoro P. Anxiety and depression in cystic fibrosis. *Minerva Med.* 2015;106(5):1–8.

41. Tješić-Drinković Du, Percl M, Tješić-Drinković Do, Čohar B, Dujšin M, Hegeduš-Jungvitrh M i sur. Postupnik za dijagnozu cistične fibroze Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog Zbora. *Paediatr Croat.* 2004;48:141–5.
42. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du. Cistična fibroza. U: Čulić V, Pavelić J, Radman M, ur. *Genetičko informiranje u praksi.* Zagreb: Medicinska naklada; 2015. str. 125–9.
43. Tješić-Drinković Do, Grizelj R, Tješić-Drinković Du, Kelečić J, Gagro A, Vraneš J i sur. Značenje novorođenačkog probira na cističnu fibrozu. *Gynaecol Perinatol.* 2006;15(1):37–43.
44. Čule AM. Individualizirani pristup liječenju cistične fibroze [specijalistički rad]. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2017.
45. Lopes-Pacheco M. CFTR modulators: the changing face of cystic fibrosis in the era of precision medicine. *Front Pharmacol.* 2020;10:1–29.
46. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du. Cystic fibrosis. *Med Sci.* 2015;41:65–75.
47. Praprotnik M, Kotnik-Pirš A, Breclj J, Bratanič N, Šmigoc-Schweiger D, Stefanova V i sur. Uloga multidisciplinarnoga tima, U: Praprotnik M, Kotnik-Pirš A, Krivec U, Breclj J, ur. *Priručnik za liječenje djece i adolescenata s cističnom fibrozom.* Ljubljana: Narodna in univerzitetna knjižnica v Ljubljani; 2019. str. 28–32. [Internet]. [pristupljeno 27.03.2020.]. Dostupno na: https://www.kclj.si/dokumenti/Prirucnik_za_lijecenje_djece_s_cisticnom_fibrozom.pdf
48. Lands LC, Stanojevic S. Oral non-steroidal anti-inflammatory drug therapy for lung disease in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev.* [Internet]. 2019 [pristupljeno 16.04.2020.]. Dostupno na: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD001505.pub5/full>
49. Tješić-Drinković Do, Tješić-Drinković Du. Transplantacija pluća u bolesnika sa cističnom fibrozom. *Paediatr Croat.* 2015;59:81–7.
50. Tješić-Drinković Du, Tješić-Drinković Do, Omerza L, Senečić-Čala I, Vuković J, Dujšin M. Uloga prehrane u kroničnoj plućnoj bolesti. *Paediatr Croat.* 2014;58(1):72–8.
51. Tješić-Drinković Du, Tješić-Drinković Do. Neishranjenost u cističnoj fibrozi – više od insuficijencije gušterače. *Paediatr Croat.* 2015;59:69–73.
52. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG i sur. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. *J Cystic Fibros.* 2002;1(2):51–75.

53. Westwood A, Henley L, Willcox P. Transition from paediatric to adult care for persons with cystic fibrosis: patient and parent perspectives. *J Paediatr Child Health*. 1999;35(5):442–5.
54. Lalić I, Vukić-Dugac A, Zovko A, Sajnić A, John V, Mustač A i sur. Anxiety and depression in adult patients with cystic fibrosis in Croatia: results from adult CF centre. *Eur Respir J*. 2018;52 Suppl 62:1506.
55. Goralski JL, Nasr SZ, Uluer A. Overcoming barriers to a successful transition from pediatric to adult care. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52:S52–S60.
56. Tuchman LK, Schwartz LA, Sawicki GS, Britto MT. Cystic fibrosis and transition to adult medical care. *Pediatrics*. 2010;125:566–73.
57. Kreindler JL, Miller VA. Cystic fibrosis: addressing the transition from pediatric to adult-oriented health care. *Patient Prefer Adherence*. 2013;7:1221–6.
58. Conway S, Balfour-Lynn IM, De Rijcke K, Drevinek P, Foweraker J, Havermans T i sur. European Cystic Fibrosis Society standards of care: framework for the cystic fibrosis centre. *J Cyst Fibros*. 2014;13 Suppl 1:S3–22.

8. ŽIVOTOPIS

OSOBNI PODATCI:

Ime i prezime: Valentina Pongračić

Datum rođenja: 14.01.1995.

Mjesto rođenja: Varaždin

OBRAZOVANJE:

2014. – 2020. Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu

2010. – 2014. Prva gimnazija Varaždin

2002. – 2010. Osnovna škola Cestica

NAGRADE:

2019. Dekanova nagrada za najbolju studenticu pete godine studija medicine

2013. 1. mjesto na XIV. državnom Natjecanju iz povijesti u kategoriji samostalnih istraživačkih radova

DODATNE AKTIVNOSTI:

2019. – 2020. edukatorica u projektu „Promicanje mentalnog zdravlja - pogled u sebe“

2018. – 2020. članica Studentske sekcije za pedijatriju