

# Izazovi u zbrinjavanju bolesnika s bronhiektazijama

---

Grubeša, Maja

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:105:124689>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-16**



Repository / Repozitorij:

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



SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET

**Maja Grubeša**

# **Izazovi u zbrinjavanju bolesnika s bronhiektazijama**

**Diplomski rad**



Zagreb, 2024.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Zavodu za pulmologiju Kliničkog bolničkog centra Sestre Milosrdnice pod vodstvom mentorice doc.dr.sc. Marije Gomerčić Palčić i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS I OBJAŠNJENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU:

ABPA – alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (eng. *Allergic bronchopulmonary aspergillosis*)

BSI – eng. *Bronchiectasis Severity Index*

BTS – Britansko torakalno društvo (eng. *British Thoracic Society*)

CF – cistična fibroza (eng. *Cystic fibrosis*)

CFTR – regulator provodljivosti kanala za cističnu fibrozu (eng. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*)

CNA – kronična nekrotizirajuća aspergiloza (eng. *Chronic necrotising aspergillosis*)

CT – kompjuterizirana tomografija (eng. *Computed tomography*)

CVID – obična varijabilna imunodeficijencija (eng. *Common variable immunodeficiency*)

DKS – diferencijalna krvna slika

EMBARC – eng. *European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration*

ERS – Europsko respiratorno društvo (eng. *European Respiratory Society*)

FEV1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi (eng. *Forced expiratory volume in 1 second*)

FVC – forsirani vitalni kapacitet (eng. *Forced vital capacity*)

GERB – gastroezofagealna refluksna bolest

GOLD – Globalna inicijativa za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (eng. *Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (eng. *Human immunodeficiency virus*)

HRCT – kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (eng. *High-resolution computed tomography*)

ICS – inhalacijski kortikosteroidi (eng. *Inhaled corticosteroids*)

Ig – imunoglobulini (eng. *Immunoglobulins*)

IL – interleukin (eng. *Interleukin*)

IPA – invazivna plućna aspergiloza (eng. *Invasive pulmonary aspergillosis*)

ITM – indeks tjelesne mase

KOPB – kronična opstruktivna plućna bolest

MBL – lektin koji veže manozu (eng. *Mannose-binding lectin*)

NTHi – netipizirane bakterije *Haemophilus influenzae* (eng. *Nontypeable Haemophilus influenzae*)

NTM – netuberkulozne mikobakterije (eng. *Nontuberculous mycobacteria*)

PCD – primarna cilijarna diskinezija (eng. *Primary ciliary dyskinesia*)

PEP – pozitivni izdisajni tlak (eng. *Positive expiratory pressure*)

PH – plućna hipertenzija

PID – primarna imunodeficijencija (eng. *Primary immunodeficiency*)

RA – reumatoidni artritis (eng. *Rheumatoid arthritis*)

SGRQ – eng. *St. George's Respiratory Questionnaire*

TB – tuberkuloza (eng. *Tuberculosis*)

# Sadržaj:

## SAŽETAK

## SUMMARY

|                                                                     |           |
|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. Uvod.....</b>                                                 | <b>1</b>  |
| <b>2. Epidemiologija.....</b>                                       | <b>3</b>  |
| <b>2.1. Bronhiektazije u svijetu.....</b>                           | <b>3</b>  |
| <b>2.2. Bronhiektazije u Europi .....</b>                           | <b>3</b>  |
| <b>3. Etiologija.....</b>                                           | <b>5</b>  |
| <b>3.1. Infektivni uzroci.....</b>                                  | <b>6</b>  |
| <b>3.1.1. Postinfektivne bronhiektazije .....</b>                   | <b>6</b>  |
| <b>3.1.2. Tuberkuloza (TB).....</b>                                 | <b>6</b>  |
| <b>3.1.3. Infekcija netuberkuloznim mikobakterijama (NTM) .....</b> | <b>7</b>  |
| <b>3.2. Neinfektivni uzroci .....</b>                               | <b>7</b>  |
| <b>3.2.1. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) .....</b>      | <b>7</b>  |
| <b>3.2.2. Astma.....</b>                                            | <b>8</b>  |
| <b>3.2.3. Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA).....</b>   | <b>8</b>  |
| <b>3.2.4. Reumatoidni artritis (RA) .....</b>                       | <b>9</b>  |
| <b>3.2.5. Imunodeficijencije .....</b>                              | <b>9</b>  |
| <b>3.3. Nasljedne bolesti .....</b>                                 | <b>9</b>  |
| <b>3.3.1. Cistična fibroza (CF) .....</b>                           | <b>9</b>  |
| <b>3.3.2. Primarna ciliarna diskinezija (PCD) .....</b>             | <b>10</b> |
| <b>3.4. Idiopatske bronhiektazije.....</b>                          | <b>11</b> |
| <b>4. Čimbenici rizika za razvoj bronhiektazija .....</b>           | <b>12</b> |
| <b>5. Patogeneza .....</b>                                          | <b>13</b> |
| <b>5.1. Kronična upala .....</b>                                    | <b>14</b> |

|                                                               |    |
|---------------------------------------------------------------|----|
| 5.2. Oslabljena funkcija mukocilijarnog aparata.....          | 14 |
| 5.3. Kronična infekcija .....                                 | 14 |
| 5.4. Oštećenje strukture pluća .....                          | 15 |
| 6. Kliničke manifestacije .....                               | 16 |
| 7. Dijagnostika.....                                          | 17 |
| 8. Terapija.....                                              | 20 |
| 8.1. Edukacija .....                                          | 20 |
| 8.2. Nefarmakološke mjere .....                               | 20 |
| 8.3. Farmakološka terapija .....                              | 21 |
| 8.3.1. Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) .....               | 21 |
| 8.3.2. $\beta$ -agonisti.....                                 | 21 |
| 8.3.3. Antibiotici.....                                       | 22 |
| 8.4. Kirurške mjere .....                                     | 22 |
| 9. Izazovi u zbrinjavanju pacijenata s bronhiektazijama ..... | 24 |
| 10. Prognoza .....                                            | 25 |
| 11. Zaključak .....                                           | 27 |
| Zahvale .....                                                 | 28 |
| Literatura .....                                              | 29 |
| Životopis .....                                               | 34 |

# SAŽETAK

## Izazovi u zbrinjavanju bolesnika s bronhiektazijama

Maja Grubeša

Bronhiektazije su kronična respiratorna bolest karakterizirana trajnim proširenjem bronha. Bolest se manifestira kroničnim kašljem s produktivnim iskašljavanjem i ponavljajućim respiratornim infekcijama uz česte egzacerbacije. Može biti posljedica različitih infektivnih i neinfektivnih uzroka, uključujući preboljele infekcije poput upale pluća ili tuberkuloze, kao i genetske poremećaje poput cistične fibroze i primarne cilijarne diskinezije. Unatoč napretku u medicini, bronhiektazije često ostaju neprepoznate ili pogrešno dijagnosticirane, što otežava učinkovito liječenje. Heterogenost kliničkih manifestacija i uzroka bolesti dodatno komplicira dijagnostički proces i odabir odgovarajuće terapije. U posljednje vrijeme došlo je do porasta prevalencije bolesti, a najčešće pogađa stariju populaciju, iako može zahvatiti sve dobne skupine. Patogeneza uključuje kroničnu upalu, oslabljen mukocilijarni klirens i ponavljajuće infekcije, a sve to zajedno dovodi do strukturnih oštećenja pluća. Standard za postavljanje dijagnoze je kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije koja prikazuje proširenje bronha i druge karakteristične promjene. Liječenje bronhiektazija zahtijeva multimodalni pristup koji uključuje edukaciju pacijenata, nefarmakološke mjere poput fizikalne terapije za poboljšanje mukocilijarnog klirensa te farmakološku terapiju koja može uključivati inhalacijske kortikosteroide, bronhodilatatore i antibiotike za kontrolu infekcija. U nekim slučajevima može biti indiciran i kirurški zahvat ili transplantacija. Jedan od najvećih izazova u zbrinjavanju pacijenata s bronhiektazijama je prilagodba terapije individualnim potrebama pacijenata. Također postoji potreba za boljim razumijevanjem mehanizama nastanka bolesti kako bi se razvile ciljane terapijske strategije. Prognoza se može značajno razlikovati kod različitih pacijenata ovisno o težini bolesti i uspješnosti liječenja. Bronhiektazije predstavljaju kompleksan klinički entitet koji zahtijeva pažljivu dijagnostiku i individualizirani pristup liječenju kako bi se poboljšala kvaliteta života pacijenata i smanjio rizik od komplikacija.

**Ključne riječi:** bronhiektazije, ponavljajuće infekcije, kronična upala, kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije

# SUMMARY

## Challenges in managing bronchiectasis

Maja Grubeša

Bronchiectasis is a chronic respiratory disease characterized by permanent dilation of the bronchi. Patients usually present with chronic cough, sputum production, and recurrent respiratory infections, often with frequent exacerbations. It can be caused by various infectious and non-infectious factors, including previous infections such as pneumonia or tuberculosis, as well as genetic disorders like cystic fibrosis and primary ciliary dyskinesia. Despite development in medicine, bronchiectasis often remains unrecognized or misdiagnosed, thereby complicating effective treatment. The heterogeneity in clinical presentation and aetiology of the disease further complicates the diagnostic process and the selection of appropriate therapy. Recently, there has been an increase in the prevalence of the disease, most commonly affecting the elderly population, although it can affect all age groups. The pathogenesis includes chronic inflammation, impaired mucociliary clearance, and recurrent infections, all contributing to structural lung damage. The gold standard for diagnosis is high-resolution computed tomography, which reveals bronchial dilation and other characteristic changes. Treating bronchiectasis requires a multimodal approach that includes patient education, non-pharmacological measures such as physical therapy to improve mucociliary clearance, and pharmacological therapies, which may include inhaled corticosteroids, bronchodilators, and antibiotics to manage infections. In some cases, surgical intervention or transplantation may be indicated. One of the greatest challenges in the management of patients with bronchiectasis is personalizing therapy. Furthermore, there is a need for a better understanding of the underlying disease mechanisms to develop targeted therapeutic strategies. The prognosis can vary significantly among patients, depending on the severity of the disease and the treatment efficacy. Bronchiectasis represents a complex clinical entity that requires careful diagnosis and a personalized treatment approach to improve patients' quality of life and reduce the risk of complications.

**Keywords:** bronchiectasis, recurrent infections, chronic inflammation, high-resolution computed tomography

# 1. Uvod

Naša tijela, posebice pluća, stalno su izložena štetnim tvarima iz okoline. To mogu biti različiti alergeni, toksični i infektivni agensi koji mogu narušiti ravnotežu imunološke homeostaze. Kombinacija te neravnoteža između mnogih faktora, poput genetike, mikrobioma, aktivnosti imunološkog sustava i načina života, mogu utjecati na zdravlje i dovesti do bolesti. Bronhiektazije se mogu smatrati posljedicom disregulacije između navedenih (1).

Bolest je prvi opisao René Laennec 1819. godine, a otkriće je uslijedilo nakon njegova izuma stetoskopa 1816. godine (2). Naziv bolesti potječe od grčke riječi *Bronckos* što znači dišni put te grčke riječi *Ectasis* što znači proširenje te označava abnormalno proširenje dišnih puteva (3).

Bronhiektazije su kronična respiratorna bolest koja često ostaje neprepoznata ili krivo dijagnosticirana (1). Zbog toga se opisuje kao "jedna od najzapostavljenijih plućnih bolesti" (4). Karakterizirana je trajnim proširenjem bronha i manifestira se kliničkim sindromom kašlja, produktivnog iskašljavanja i ponavljajućih respiratornih infekcija (1). Nekoć se smatrala rijetkom bolešću, ali u posljednje vrijeme došlo je do porasta prevalencije bolesti (1, 5). Prevalencija bronhiektazija procjenjuje se između 53 i 566 slučajeva na 100.000 stanovnika ovisno o ispitivanoj populaciji (5). Bolest pogađa sve dobne skupine, od male djece do starijih, a klinička prezentacija može biti varijabilna. Heterogenost bronhiektazija jedan je od najvećih izazova u razvoju terapijskih mogućnosti liječenja (4).

Mnoge bolesti mogu dovesti do nastanka bronhiektazija, primjerice upala pluća ili tuberkuloza, a u mnogim slučajevima bolest koja je dovela do nastanka bronhiektazija ostaje neidentificirana (4). Unatoč tome, sve više se otkriva o uzročnim čimbenicima i dolazi do unaprjeđenja terapijskih mogućnosti. Bez obzira na uzrok, postoje četiri ključna čimbenika patofiziologije bolesti jednaka u svim podskupinama pacijenata, a to su: infekcija, upala, disfunkcija mukocilijarnog aparata i strukturno oštećenje pluća (1).

Danas se kompjuterizirana tomografija visoke rezolucije (HRCT) koristi kao standard za postavljanje dijagnoze, a mnogi pacijenti prvotno mogu biti dijagnosticirani s drugim respiratornim bolestima, poput kronične opstruktivne plućne bolesti (KOPB) i astme (1, 5). Također, ne postoji standardizirana terapija, nego se odluka o načinu liječenja najvećim dijelom temelji na mišljenju stručnjaka i dokazima iz randomiziranih kontroliranih istraživanja. Uz to,

pacijenti se razlikuju po karakteristikama ovisno o geografskom položaju i zbog toga primaju različitu zdravstvenu skrb i terapiju u različitim dijelovima svijeta (4). Usprkos tome, ciljevi liječenja su jednaki i obuhvaćaju: očuvanje plućne funkcije, zaustavljanje progresije bolesti, poboljšanje kvalitete života, smanjenje hospitalizacija i sprječavanje prerane smrti (1).

## **2. Epidemiologija**

### **2.1. Bronhiektazije u svijetu**

U pozadini nastanka bronhiektazija često se nalaze druge bolesti. Prevalencija bronhiektazija veća je kod pacijenata s autoimunim bolestima, bolestima vezivnog tkiva, kroničnim infekcijama i kroničnim plućnim bolestima, poput KOPB-a i astme. Rizični čimbenici za nastanak bronhiektazija ovise o podležućoj bolesti (6). Prevalencija bronhiektazija je u porastu, ali postoje određene geografske razlike. Procjenjuje se između 53 i 566 na 100.000 stanovnika, ovisno o populaciji. Ne može se sa sigurnošću znati je li taj porast prevalencije stvarni odraz stanja ili je to posljedica dugog perioda zanemarivanja bolesti i porasta svijesti o bolesti (5). Naime, bronhiektazije su uz KOPB i astmu jedna od tri najčešće kronične upalne plućne bolesti i upravo im se zbog tog razloga posvećuje sve više pažnje (7). Prevalencija raste s dobi, a prosječna dob bolesnika s bronhiektazijama je između 60 i 70 godina, no mogu se pojaviti u bilo kojoj dobi (8). U razdoblju od 2000. do 2007. godine u SAD-u je zabilježen godišnji porast prevalencije od 8.7%, uz višu prevalenciju među Azijatima (9). Incidencija 2013. godine bila je 29 novooboljelih na 100.000 stanovnika, a bila je veća među ženama (34/100.000) nego muškarcima (23/100.000). U istom istraživanju prevalencija je iznosila 139 na 100.000 stanovnika SAD-a starijih od 18 godina, a također je bila veća među ženama (180/100.000) nego muškarcima (95/100.000) (10). Prema dobivenim rezultatima možemo zaključiti kako starija dob, ženski spol i rasa imaju ulogu kao rizični čimbenici za nastanak bolesti.

### **2.2. Bronhiektazije u Europi**

*European Multicentre Bronchiectasis Audit and Research Collaboration (EMBARC)* 2015. godine uspostavila je Europski registar bronhiektazija s ciljem boljeg spoznavanja karakteristika pacijenata, utvrđivanja opterećenja bolešću i prikupljanja dugoročnih podataka praćenja. Između 2015. i 2022. godine prosječna dob pacijenata bila je 67 godina, a od toga su 60.9% bile žene. Prevalencija je iznosila 68 na 100.000 žena u Njemačkoj, a u Ujedinjenom Kraljevstvu je iznosila 566 na 100.000 žena. Malo je vjerojatno da ovo odražava stvarnu razliku u prevalenciji, već je razlika vjerojatno prisutna zbog različitih metodologija istraživanja, manje osviještenosti u nekim zemljama te različite organizacije zdravstvene skrbi. Podatci su pokazali visoko opterećenje bolešću u Europi s medijanom od dvije egzacerbacije godišnje po pacijentu. Više od trećine

pacijenata u svim regijama klasificirani su kao pacijenti s čestim egzacerbacijama. To su pacijenti koji imaju najmanje tri egzacerbacije godišnje, povećanu smrtnost, povećanu stopu budućih hospitalizacija i smanjenu kvalitetu života. Hospitalizacije su stoga česte u bolesnika s bronhiektazijama i doprinose visokom ekonomskom opterećenju zdravstvenog sustava. Prikupljeni podatci za EMBARC registar o pacijentima iz Kliničkog bolničkog centra Zagreb koji boluju od bronhiektazija koje nisu uzrokovane cističnom fibrozom (CF) u skladu su s podacima iz prethodno objavljenih istraživanja. Od ukupno 137 pacijenata prosječne dobi 61.1 godina 58% bile su žene. Najčešća etiologija bila je postinfektivna (27%), astma (17.5%) i KOPB (13.9%), a kod 5.8% pacijenata bolest je bila idiopatska. Unatoč tome što većina pacijenata (62.8%) nije bila hospitalizirana prije uključivanja u istraživanje, 27.7% pacijenata hospitalizirano je jedanput, a 9.5% dva ili više puta (4).

### 3. Etiologija

Bronhiektazije su heterogena bolest s mnogo uzroka i komorbiditeta. Kao standard u postavljanju dijagnoze koristi se HRCT prsnog koša, a njime ponekad možemo otkriti i uzročnu bolest ako ona postoji. Poznate etiologije uključuju infektivne uzroke, KOPB, primarnu cilijarnu diskineziju (PCD), alergijsku bronhopulmonalnu aspergilozu (ABPA), infekcije uzrokovane netuberkuloznim mikobakterijama (NTM), imunodeficijencije i bolesti vezivnog tkiva (5). Međutim, unatoč opsežnim dijagnostičkim pretragama kod čak 53% pacijenata ne može se otkriti uzrok i bolest ostaje idiopatska (11). Poznavanje etiologije je bitno jer može utjecati na način liječenja kod 7-37% odraslih bolesnika (5). **Tablica 1** prikazuje zastupljenost pojedinih uzročnika prema istraživanju A. Shoemarka, L. Ozerovitcha i R. Wilsona. Ukupan broj ispitanika iznosio je 240 pacijenata koji su u povijesti bolesti imali simptome karakteristične za bronhiektazije, a kod 165 pacijenata dijagnoza je potvrđena CT-om (12).

**Tablica 1.** Etiologija bronhiektazija

(Preuzeto i modificirano prema: Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis) (12)

| Uzročnik                         | Broj ispitanika (%) |
|----------------------------------|---------------------|
| <b>Infekcija</b>                 | 52 (31.5)           |
| <b>Idiopatski</b>                | 43 (26.1)           |
| <b>PCD</b>                       | 17 (10.3)           |
| <b>ABPA</b>                      | 13 (7.9)            |
| <b>Imunodeficijencije</b>        | 11 (6.7)            |
| <b>Ulcerozni kolitis</b>         | 5 (3)               |
| <b>Youngov sindrom</b>           | 5 (3)               |
| <b>Panbronhiolitis</b>           | 4 (2.4)             |
| <b>Sindrom žutih noktiju</b>     | 4 (2.4)             |
| <b>Infekcija mikobakterijama</b> | 4 (2.4)             |
| <b>Reumatoidni artritis (RA)</b> | 3 (1.8)             |
| <b>Aspiracija</b>                | 2 (1.2)             |
| <b>Cistična fibroza (CF)</b>     | 2 (1.2)             |
| <b>Ukupno</b>                    | 165                 |

### **3.1. Infektivni uzroci**

Infekcije uzrokovane bakterijama, virusima, gljivicama i mikobakterijama mogu biti uzrok nastanka bronhiektazija, ali isto tako imaju utjecaj i na egzacerbacije (1). Vanjski čimbenici, posebice respiratorne infekcije u dječjoj dobi, u prošlosti su se smatrali glavnim uzrokom trajnog oštećenja bronha. Zbog rane imunizacije i široke upotrebe antibiotika u djetinjstvu, oštećenje nakon infekcije danas je manje vjerojatno (11).

#### **3.1.1. Postinfektivne bronhiektazije**

Bronhiektazije mogu biti uzrokovane teškom infekcijom, poput upale pluća ili hripavca te ih u tom slučaju klasificiramo kao postinfektivne bronhiektazije (13). Sprječavanje teških bakterijskih upala pluća kod djece može smanjiti rizik nastanka bronhiektazija, a kod osoba s već utvrđenom dijagnozom može smanjiti smrtnost i daljnje oštećenje pluća. Zbog toga je bitno cijepljenje kao profilaktička i terapijska mjera (14). Dijagnoza postinfektivnih bronhiektazija u većini slučajeva postavlja se isključenjem drugih mogućih uzroka. Period između infekcije koja je potencijalni uzročnik i nastanka bronhiektazija može biti dug. Naime, neke infekcije javljaju se u djetinjstvu, a dijagnoza bronhiektazija postavlja se tek u odrasloj dobi (15).

#### **3.1.2. Tuberkuloza (TB)**

Tuberkuloza (TB) je kronična bolest koju uzrokuje bacil *Mycobacterium tuberculosis* (16). Prenosi se kapljičnim putem i najčešće zahvaća pluća. U endemskim područjima snažno je povezana s prisutnošću kroničnih respiratornih bolesti, poput KOPB-a i bronhiektazija (17). Bronhiektazije su prepoznate kao posljedica TB-a, no TB više nije glavni uzrok bronhiektazija u razvijenom svijetu. To je rezultat učinkovite terapije protiv TB-a i unaprjeđenja dijagnostičkih metoda (18). U postavljanju sumnje na bronhiektazije uzrokovane TB-om mogu nam pomoći prethodne radiološke snimke s dokazanom TB. Podudaranje prethodno zahvaćenih plućnih režnjeva, posebice gornjih, i kasnije lokalizacije bronhiektazija ukazuje na uzročnu povezanost ove dvije bolesti. Bitno je razlikovati bronhiektazije uzrokovane TB-om od postinfektivnih bronhiektazija, uzimajući u obzir da je TB najčešći infektivni uzročnik kod odraslih (15).

### 3.1.3. Infekcija netuberkuloznim mikobakterijama (NTM)

Netuberkulozne mikobakterije (NTM) su ubikvitarni organizmi koje u tijelo unosimo inhalacijom ili ingestijom (5). Sve češće se prepoznaju kao važni oportunistički patogeni kod ljudi. Infekcija najčešće pogađa pluća i može izazvati progresivnu bolest, posebice kod bolesnika s kroničnim plućnim bolestima, poput KOPB-a, bronhiektazija, CF-a i prethodne TB infekcije (19). Najčešća vrsta NTM-a koja uzrokuje plućnu bolest je *Mycobacterium avium complex* (MAC), a uključuje *Mycobacterium intracellulare*, *Mycobacterium avium* i *Mycobacterium chimaera*. Infekcija NTM-om može biti uzrok, ali i posljedica bronhiektazija. Dijagnoza plućne bolesti uzrokovane NTM-om temelji se na prisutnosti kliničkih i mikrobioloških kriterija, radioloških značajki te isključenju drugih dijagnoza (5).

## 3.2. Neinfektivni uzroci

### 3.2.1. Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB)

Kronična opstruktivna plućna bolest (KOPB) je učestala plućna bolest koju karakterizira progresivna opstrukcija dišnih puteva. Promjene na plućima nastaju kao posljedica kronične upale uzrokovane izloženošću štetnim česticama i plinovima, najčešće cigaretnom dimu. Kako bolest napreduje dolazi do smanjenja elastičnosti pluća i suženja dišnih puteva. Klasični simptomi bolesti uključuju zaduhu, kašalj i produkciju sputuma (20). Dijagnostički algoritam ispitivanja plućne funkcije kod sumnje na KOPB započinje spirometrijom, najosjetljivijim načinom za otkrivanje opstrukcije dišnih puteva. Prema smjernicama Globalne inicijative za kroničnu opstruktivnu plućnu bolest (GOLD) ako je postbronhodilatacijski omjer FEV1/FVC (poznat još kao *Tiffeneau* indeks)  $<0.7$  govorimo o opstrukciji dišnih puteva. Veličina FEV1 označava forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, a veličina FVC forsirani vitalni kapacitet (21). Prevalencija bronhiektazija kod pacijenata s KOPB-om je visoka, no uzročna povezanost još se istražuje te se ponekad te dvije bolesti i dalje smatraju komorbiditetima (22). Povećanom primjenom HRCT-a u evaluaciji pacijenata s KOPB-om, češće se otkrivaju prethodno neprepoznate bronhiektazije. Bronhiektazije nepovoljno utječu na kliničko stanje pacijenata s KOPB-om, smanjuju kvalitetu života, kondiciju, utječu na psihičko stanje i uzrokuju lošiju prognozu. Zato je bitno prepoznati potencijalne čimbenike rizika koji mogu dovesti do nastanka bronhiektazija kod pacijenata s KOPB-om kako bi ih ranije dijagnosticirali i prilagodili način liječenja (23).

### 3.2.2. Astma

Astma je kronična upalna respiratorna bolest (24). Pacijenti se najčešće prezentiraju respiratornim simptomima poput zviždanja ili piskanja u prsima (eng. *wheezing*), kratkoće daha, stezanja u prsima i kašlja uz varijabilnu opstrukciju dišnih puteva i bronhalnu hiperreaktivnost, a auskultacijski se nad plućima mogu čuti zvižduci (25). Mnogi čimbenici mogu pogoršati simptome, poput infekcija, vježbanja, hladnog zraka i okolišnih čimbenika. Prema istraživanju, prevalencija bronhiektazija kod pacijenata s teškom astmom visoka je i otprilike iznosi 56%. Bronhiektazije mogu biti okidač egzacerbacija astme. Naime, kod pacijenata s astmom i bronhiektazijama veća je godišnja incidencija egzacerbacija i češći su dolasci na hitnu nego kod pacijenata koji imaju samo astmu (24). Unatoč povezanosti ove dvije bolesti astma nije univerzalno prihvaćena kao uzrok bronhiektazija te se često smatra komorbiditetom (5).

### 3.2.3. Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA)

Gljivice iz roda *Aspergillus* široko su rasprostranjene u okolišu i često se izoliraju iz njega. Plućne bolesti najčešće su uzrokovane vrstom *Aspergillus fumigatus*, a prezentiraju se različitim kliničkim sindromima. Dijele se na invazivnu plućnu aspergilozu (IPA), kroničnu nekrotizirajuću aspergilozu (CNA) i neinvazivne oblike, ABPA-u i aspergilom (26). S jedne strane, IPA je obično povezana s imunodeficiencijom i imunosupresijom, a ABPA s atopijom (2). ABPA je upalna bolest uzrokovana preosjetljivošću na ubikvitarnu gljivicu *Aspergillus fumigatus*, a obično zahvaća ljude u trećem i četvrtom desetljeću života (5). Primarno se javlja kod pacijenata s astmom (1-2% pacijenata s dijagnozom astme) i CF-om (1-15% pacijenata s CF dijagnozom) (27). U otprilike 10% slučajeva može biti uzrok bronhiektazija, ali isto tako može biti i komplikacija bolesti (11). Pacijenti se prezentiraju kliničkom slikom malaksalosti, gubitkom težine, blago povišenom temperaturom, gnojnim iskašljajem s primjesama smečkasto-crne sluzi, pleuritčnim bolovima i hemoptizom. Ne postoje priznati kriteriji i jedan test kojim se može potvrditi dijagnoza ABPA-e, već je za dijagnozu potrebno u obzir uzeti povijest bolesti pacijenta te kliničke, radiološke i serološke značajke. Uobičajeni nalaz na HRCT-u su centralne bronhiektazije najčešće prisutne u gornjim plućnim režnjevima. Klinički tijek bolesti je varijabilan, a prepoznato je 5 različitih stadija bolesti (5). Bitno je što prije dijagnosticirati bolest jer terapija kortikosteroidima može dovesti do smanjenja simptoma i značajnog poboljšanja plućne funkcije (11).

### **3.2.4. Reumatoidni artritis (RA)**

Reumatoidni artritis (RA) je multifaktorijalna autoimuna bolest nepoznate etiologije. Prvenstveno zahvaća zglobove, ali kasnije se mogu javiti i ekstraartikularne manifestacije (28). Dijagnoza RA temelji se na prisutnosti upale zglobova, serološkim testovima i trajanju simptoma (29). Jedna od ekstraartikularnih manifestacija mogu biti bronhiektazije. Bronhiektazije kod pacijenata s RA mogu dovesti do smanjene kvalitete života, povećavaju rizik nastanka infekcije i povećavaju mortalitet (30).

### **3.2.5. Imunodeficijencije**

Imunodeficijencije su rezultat nedostatka elemenata imunološkog sustava, a dijele se na primarne i sekundarne (31). Primarne imunodeficijencije (PID) su heterogena skupina poremećaja koji nastaju uslijed poremećaja u razvoju ili funkciji imunološkog sustava. To mogu biti poremećaji urođene i stečene imunosti, ovisno koji dio imunološkog sustava zahvaćaju (32). PID se svrstavaju u najčešće uzročnike bronhiektazija kod djece, uz CF i PCD. Bronhiektazije se često pojavljuju kao jedna od glavnih komplikacija kod obične varijabilne imunodeficijencije (CVID) s ranim nastankom (33). CVID je česta PID karakterizirana neuspješnom diferencijacijom B-limfocita i posljedično smanjenom proizvodnjom imunoglobulina (Ig). Javlja se kod djece i kod odraslih, a dijagnoza se obično postavlja između 20. i 40. godine života (34). Bronhiektazije kod pacijenata s PID-om najčešće su lokalizirane u donjim i srednjem plućnom režnju, a nešto rjeđe u gornjim plućnim režnjevima. Redovna slikovna dijagnostika (HRCT) preporučuje se kako bi se što ranije otkrile plućne komplikacije kod pacijenata s CVID-om i ostalim poremećajima nedostatka antitijela. Prisustvo bronhiektazija pri prognozi predviđa lošiji ishod, dok rana dijagnoza i agresivno liječenje predviđaju dobar ishod (33).

## **3.3. Nasljedne bolesti**

### **3.3.1. Cistična fibroza (CF)**

Cistična fibroza (CF) je autosomno recesivna bolest uzrokovana mutacijama u genu koji kodira protein regulatora provodljivosti cistične fibroze (CFTR), kloridni kanal epitelnih stanica (35). Od 1989. godine do danas identificirano je više od 2500 mutacija CFTR-a (36). Bronhiektazije koje se prezentiraju kašljem, produkcijom sputuma i ponavljajućim respiratornim infekcijama obilježja su plućne bolesti kod CF-a. Karakteristična raspodjela cilindričnih, cističnih i varikoznih

bronhiektazija, pretežito u gornjim režnjevima pluća uz zadebljanje stijenki dišnih puteva, začepljenje sluzi i zamućenost parenhima na HRCT-u, treba pobuditi sumnju na CF. Prisutnost nosne polipoze i/ili kroničnog rinosinuitisa, ponavljajućih pankreatitisa, malapsorpcije, dijabetesa, osteoporoze i muške neplodnosti također su tipične značajke CF-a. Dijagnozu CF-a treba razmotriti kod svakog odraslog pacijenta s ovim znakovima i simptomima, posebno ako su se pojavili u djetinjstvu (5). CF u odrasloj dobi najčešće se dijagnosticira zbog ponavljajućih plućnih infekcija i gastrointestinalnih simptoma. Istraživanjem difuznih bronhiektazija kod odraslih u 7.6% slučajeva otkrivena je atipična CF (37). Stoga je važno provesti dijagnostičke testove za CF kod pacijenata s bronhiektazijama. Pacijenti s CF-om trebali bi biti upućeni u specijalizirani centar za CF jer bolest ima specifičnu patofiziologiju, prognozu i način liječenja. U mnogim zemljama pacijenti s bronhiektazijama uzrokovanim CF-om imaju veći pristup terapijskim mogućnostima nego pacijenti s bronhiektazijama koje nisu uzrokovane CF-om. Nadalje, nove terapijske mogućnosti, poput terapije modulatorima CFTR-a, mogu se pružiti pacijentima s određenim mutacijama i tako poboljšati klinički ishod (5).

### **3.3.2. Primarna cilijarna diskinezija (PCD)**

Primarna cilijarna diskinezija (PCD) je genetska i heterogena bolest karakterizirana abnormalnom pokretljivošću cilija. Bolest je rijetka i zahvaća 1 na 10.000 osoba (38). U većini slučajeva nasljeđuje se autosomno recesivno i uzrokuje ponavljajuće i kronične infekcije respiratornog sustava (39). Poremećena funkcija cilija dovodi do kroničnog rinosinuitisa, upale srednjeg uha, progresivne opstrukcije dišnih puteva, bronhiektazija i naposljetku do respiratorne insuficijencije. Kod novorođenčadi se može prezentirati respiratornim distres sindromom, a u 26% slučajeva uz njega postoji i *situs inversus* (40). Trijas kada uz *situs inversus* postoje kronični rinosinitis i bronhiektazije naziva se Kartagenerov sindrom. Dijagnostički postupak je kompleksan i dio testova potrebnih za dijagnozu je skup i zahtjeva visoku razinu stručnosti te ih provodi samo dio tercijarnih centara. Zbog toga je prema smjernicama Europskog respiratornog društva (ERS) obradu za PCD potrebno ograničiti na pacijente koji imaju tipične kliničke značajke. Značajke na HRCT-u poput bronhiektazija koje zahvaćaju srednji i donje plućne režnjeve te lingulu može pomoći u postavljanju sumnje na PCD (5).

### **3.4. Idiopatske bronhiektazije**

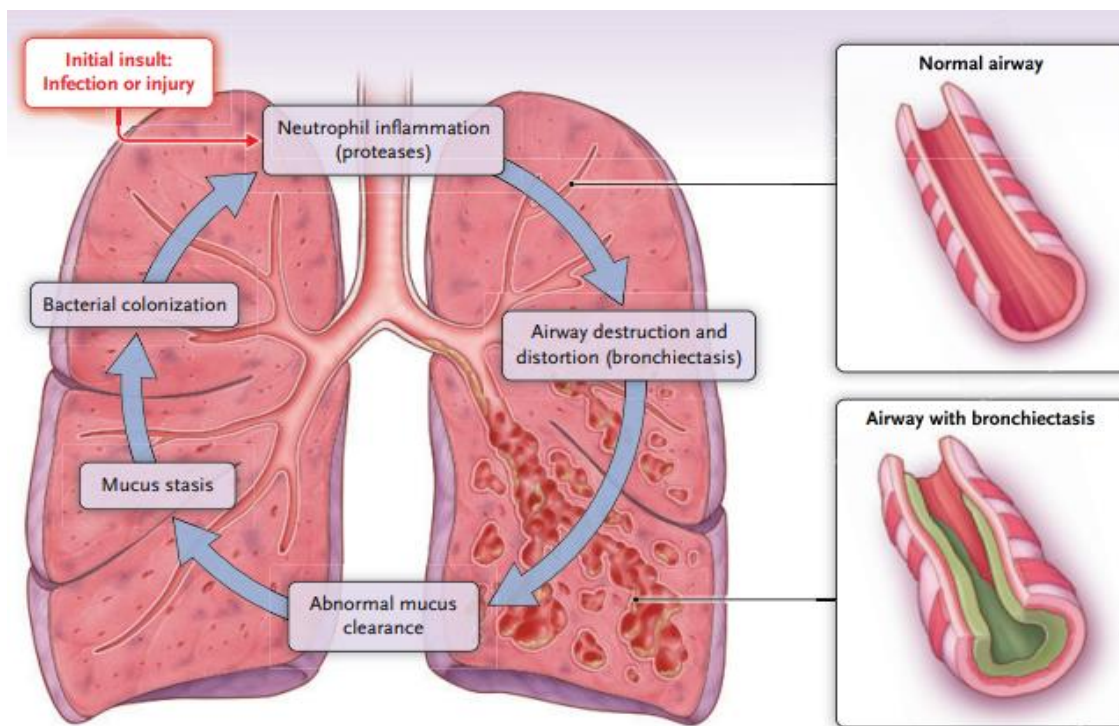
Pojam "idiopatske" koristi se za bronhiektazije nepoznatog porijekla. To ne znači da uzrok ili pridružena osnovna bolest ne postoji, već samo da još nisu dijagnosticirani (15). U otprilike 50% slučajeva bronhiektazije se klasificiraju kao idiopatske. Možda bi bolji naziv bio patoinflamatorne bronhiektazije jer vjerojatno zbog disfunkcionalnog imunološkog odgovora domaćina na bakterije, viruse i gljivice dolazi do kronične upale, remodeliranja i oštećenja pluća (2). Međunarodne smjernice inzistiraju na provođenju iscrpne anamneze i određenih etioloških testova kod svih pacijenata s bronhiektazijama. Uz to, treba provesti i dodatna testiranja ovisno o etiološkoj sumnji te se tek nakon toga bronhiektazije mogu proglasiti idiopatskim (15). Otkrivanje osnovnog uzroka bitno je zbog odabira načina liječenja i prognoze (5).

## 4. Čimbenici rizika za razvoj bronhiektazija

Rizični čimbenici koji uzrokuju bolest dijele se na nepromjenjive i promjenjive. Prema istraživanjima, iako postoje određene geografske razlike, nepromjenjivi čimbenici rizika za razvoj bronhiektazija su starija dob i ženski spol (8, 10). Rizični čimbenici za nastanak bronhiektazija razlikuju se ovisno o podležućoj bolesti, no nisu u potpunosti istraženi. Prevalencija bronhiektazija veća je kod pacijenata s autoimunim bolestima, bolestima vezivnog tkiva, kroničnim infekcijama poput infekcije virusom humane imunodeficijencije (HIV) te kroničnim plućnim bolestima, poput KOPB-a i astme. Rinosinuitis i gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) također su česti kod pacijenata s bronhiektazijama (6). Prema rezultatima nekoliko opažajnih istraživanja, kod pacijenata s KOPB-om rizični čimbenici za nastanak bronhiektazija mogu uključivati tuberkulozu u povijesti bolesti, pušenje, boravak u bolnici, hospitalizaciju u posljednjih godinu dana i trajanje simptoma. Lumen dišnih puteva i parenhim pluća uništeni su kod pacijenata s KOPB-om koji imaju tuberkulozu u povijesti bolesti. To može dovesti do produljene upale dišnih puteva, bržeg oštećenja pluća i opstrukcije protoka zraka, što pogoduje nastanku bronhiektazija (23). Kod pacijenata s astmom rizični čimbenici uključuju stariju dob, težinu bolesti i učestale egzacerbacije (24). Istraživanjima bronhiektazija uzrokovanih RA-om, kao rizični čimbenici identificirani su starija dob, dulje trajanje bolesti, genetika i nemjerljiv lektin koji veže manozu (MBL). No unatoč tome, zbog veličine uzorka i starosti istraživanja potrebno je provesti nova istraživanja (30).

## 5. Patogeneza

Razumijevanje patofiziologije bronhiektazija je ograničeno, no ključna ostaje "hipoteza začaranog kruga" koju je 1986. godine predložio Cole (5). Prema Coleu, kronična infekcija započinje narušenim mukocilijarnim klirensom što omogućuje kolonizaciju dišnih puteva mikroorganizmima. Kolonizacija izaziva nespecifični upalni odgovor koji ne uklanja mikrobe, već oštećuje pluća. Time se dodatno pogoršava mukocilijarni klirens i stvara začarani krug koji vodi do progresivnog oštećenja pluća (2). Glavne komponente bolesti su: kronična upala, oslabljena funkcija mukocilijarnog aparata, kronična infekcija i oštećenje strukture pluća (5). **Slika 1** prikazuje "začarani krug" patogeneze bronhiektazija te normalan dišni put i dišni put opstruiran sluzi, što je patognomonično za bronhiektazije (41).



**Slika 1.** Patobiološki mehanizam bronhiektazija

(Preuzeto iz: O'Donnell AE. Bronchiectasis - A Clinical Review) (41)

## 5.1. Kronična upala

Neutrofilna upala povezana je s trajnom bakterijskom infekcijom (42). Jedan od načina na koji neutrofili doprinose oštećenju tkiva je oslobađanje upalnih medijatora, poput upalnih citokina i proteaza. Ovi spojevi razgrađuju elastin i druge potporne strukture u plućima što na kraju rezultira trajnim proširenjem bronha. Uz to, neutrofili utječu na funkciju cilijarnog epitela i dovode do promjene u frekvenciji pomicanja cilija i hipersekrecije sluzi iz žlijezda. Oba procesa negativno utječu na mukocilijarni klirens (43). Upala povećava učestalost egzacerbacija i uzrokuje razgradnju elastičnih vlakana dišnih puteva čime ubrzava pogoršanje plućne funkcije. Dostupni podatci također ukazuju na ulogu stanično posredovane imunosti, točnije T-limfocita, u patofiziologiji bronhiektazija (42). Upala pluća uzrokovana bakterijama karakterizirana je visokim razinama neutrofilne elastaze, interleukina-17 (IL-17) i IL-8 u sputumu (2).

## 5.2. Oslabljena funkcija mukocilijarnog aparata

Mukocilijarni klirens i kašalj čine prirodne mehanizme čišćenja pluća. Neuspjeh jednog od njih može dovesti do zadržavanja sputuma u dišnim putevima što može dovesti do lokalne infekcije i/ili upale (44). Strukturne promjene kod bronhiektazija, dehidracija dišnih puteva, povećan volumen i viskoznost sluzi narušavaju funkciju mukocilijarnog klirensa. Više od 70% pacijenata s bronhiektazijama svakodnevno iskašljava sputum varijabilnog volumena. Liječenjem se nastoji spriječiti zastoj sluzi, a time i posljedična opstrukcija dišnih puteva, smanjenje protoka zraka i progresivno oštećenje pluća (42).

## 5.3. Kronična infekcija

Kronična infekcija dišnih puteva, najčešće uzrokovana bakterijama *Haemophilus influenzae* i *Pseudomonas aeruginosa*, a rjeđe bakterijama *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus* i *Enterobacteriaceae*, stimulira i održava upalu pluća (42). Neutrofilna upala dovodi do hipersekrecije sluzi što olakšava daljnju kolonizaciju. *Haemophilus influenzae* najčešće je izolirana vrsta bakterija u istraživanjima o mikrobiologiji sputuma i često je povezana s težinom bolesti. Većina infekcija *Haemophilus influenzae* ove skupine su netipizirane (NTHi), dakle nemaju kapsulu i na njih ne utječe cjepivo protiv *Haemophilus influenzae* tip B. NTHi je ubikvitarna bakterija koja u normalnim uvjetima nije patogena, ali kod pacijenata s bronhiektazijama pretpostavlja se da ima ulogu kao pokretač neutrofilije. Kolonizacija bakterijom

*Pseudomonas aeruginosa* prisutna je u nešto manjem broju, ali povezana je s najtežim oblicima bolesti (2). Kronična infekcija povezana je s većom učestalošću egzacerbacija, lošijom kvalitetom života i povećanim mortalitetom. Kod infekcije bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* dolazi do trostrukog povećanja mortaliteta i sedmerostrukog povećanja hospitalizacija (5).

#### **5.4. Oštećenje strukture pluća**

Aktivnost proteaza, koja je najčešće povećana kod ovih pacijenata, povezana je s gubitkom elastina i kolagena u plućnom tkivu (1). Strukturne promjene pluća uključuju dilataciju bronha, zadebljanje bronhijalnog zida i začepljenje dišnih puteva sluzi, kao i bolesti malih dišnih puteva i plućni emfizem. Kod više od 50% pacijenata dolazi do opstrukcije protoka zraka, no često plućna funkcija može biti očuvana ili se pojavljuju restriktivni ili miješani ventilacijski uzorak. Kao rezultat opstrukcije protoka zraka, poremećenog prijenosa plinova preko alveolo-kapilarne membrane, smanjene kondicije i utjecaja komorbiditeta dolazi do kratkoće daha, a ona je jedan od najjačih pokazatelja smrtnosti (42). Čak i u slučaju kada uzrok bolesti nije infekcija, promjene u strukturi dišnih puteva doprinose nakupljanju sluzi što pokreće "začarani krug" infekcije i upale, a u konačnici dovodi do progresivnog oštećenja pluća i ponavljajućih infekcija (43).

## 6. Kliničke manifestacije

Pacijenti s bronhiektazijama obično se prezentiraju kroničnim kašljem i produkcijom sputuma, a tipične su i egzacerbacije tijekom bolesti. Kašalj može biti suh, blago produktivan ili izrazito težak s produkcijom velike količine purulentnog sputuma. Od ostalih simptoma može biti prisutna bol u prsima i teškoće prilikom disanja, to jest kratkoća daha. Kod nekih pacijenata može se javiti i povremena hemoptiza, iako to nije uobičajeno. Mogu biti prisutni i opći simptomi, poput intermitentne vrućice, noćnog znojenja, gubitka tjelesne težine i umora (41). Međutim, ponekad bolest može biti samo radiološki nalaz kod zdravih, asimptomatskih osoba. To može biti slučaj kod starijih osoba, ili se bronhiektazije mogu pojaviti zbog trakcije kod intersticijske bolesti pluća (42).

Pri auskultacijskom pregledu zvučni fenomeni mogu biti prisutni na jednoj ili obje strane, a na njih utječe količina sekreta unutar bronha. U slučaju kada su dišni putevi čisti i nema kolapsa plućnih reznjeva mogu biti odsutni. Ako je prisutna velika količina sputuma mogu se čuti grube krepitacije iznad određenog područja pluća (43).

Diferencijalno dijagnostički u obzir mogu doći mnoge druge plućne bolesti, no kroničan kašalj popraćen egzacerbacijama može nas navesti da pomislimo na dijagnozu bronhiektazija. Iako se dijagnoza može potvrditi HRCT snimkom prsnog koša, često je odgođena jer se u obzir prvo uzimaju neki drugi uzroci kroničnog kašlja, poput kroničnog rinosinitisa ili kroničnog bronhitisa. Karakteristična značajka bronhiektazija je sklonost egzacerbacijama. Egzacerbacija je pogoršanje bolesti, a karakterizira ju postojanje tri ili više sljedećih čimbenika: pogoršanje kašlja i volumena ili konzistencije sputuma tijekom najmanje 48 sati, povećanje purulentnosti sputuma, nedostatak zraka ili intolerancija napora, umor ili malaksalost, hemoptiza tijekom najmanje 48 sati i potrebna promjena terapije prema procjeni kliničara (41).

Klinički tijek bolesti je varijabilan, ali razvijene su dvije ljestvice pomoću kojih se procjenjuje težina bolesti. Te dvije ljestvice su *Bronchiectasis Severity Index* (BSI) i FACED ljestvica (41). Kako bi što ranije dijagnosticirali bolest potrebno je poznavati karakteristične značajke i simptome bolesti koji nas mogu navesti na daljnju dijagnostiku u smjeru bronhiektazija.

## 7. Dijagnostika

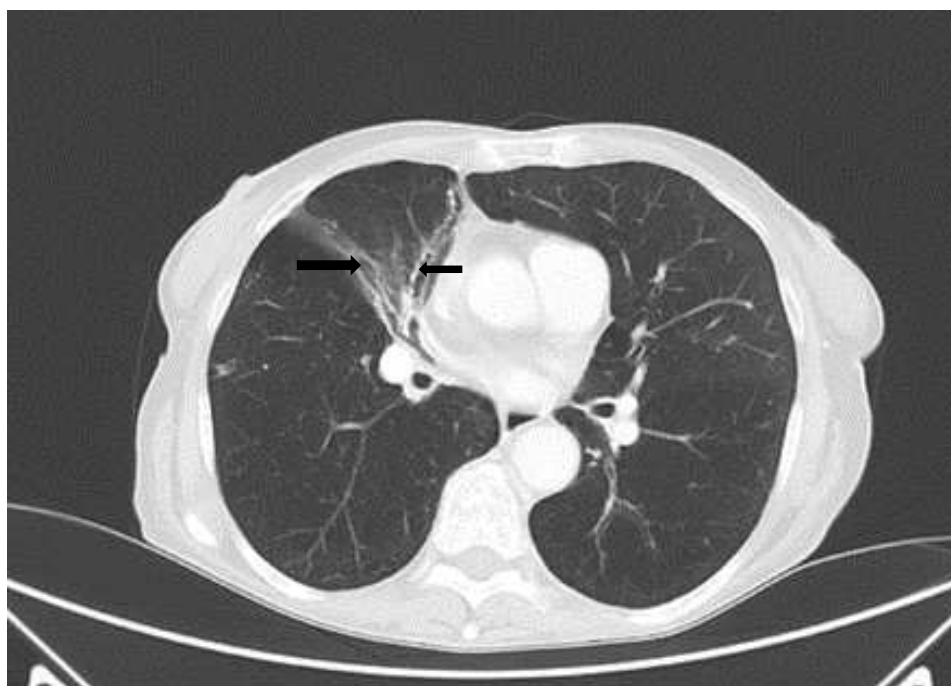
Za postavljanje dijagnoze, pacijent mora imati kašalj uz produkciju sputuma većinu dana u tjednu, povijest egzacerbacija i barem jedan od sljedećih nalaza na HRCT-u: omjer promjera unutarnjeg lumena bronha prema promjeru susjedne plućne arterije  $\geq 1$ , nedostatak suženja dišnih puteva i radiografski vidljive dišne puteve na periferiji (41). Danas je HRCT prihvaćen kao standard za postavljanje dijagnoze (5). Ostali znakovi na HRCT-u uključuju: začepljenje dišnih puteva sluzi, nodularni uzorak "propupalog drveta" (eng. *"tree in bud"*) i variranje veličine nodula. Kod uznapredovalih bronhiektazija mogu se vidjeti cistične promjene i kavitacije. Iako ne postoje patognomonični nalazi na HRCT-u za određene uzroke, zahvaćenost različitih dijelova pluća može biti povezana s različitim podležećim bolestima. Primjerice, bolest pretežito gornjih reznjeva pluća uz tipičnu anamnezu može ukazivati na CF, centralne bronhiektazije često su uzrokovane ABPA-om, a zahvaćenost lingule i srednjeg reznja desnog pluća može ukazivati na NTM infekciju (41).

Prema histološkim karakteristikama, mogu se podijeliti u četiri skupine: tubularne ili cilindrične, varikozne, cistične ili sakularne i folikularne bronhiektazije. Iako ova podjela proizlazi iz patoloških opisa, sada se uglavnom koristi prilikom opisivanja radioloških snimki. Kod tubularnih bronhiektazija prisutne su dilatacije bronha i bronhiola ujednačenog, tubularnog izgleda koje se protežu prema periferiji pluća. Kod varikoznih bronhiektazija bronhi su nepravilnog oblika uz naizmjenična područja proširenja i suženja. Kod cističnih bronhiektazija bronhi su izrazito prošireni i formiraju velike ciste ispunjene zrakom i tekućinom. Kod folikularnih bronhiektazija dolazi do pretjeranog stvaranja limfoidnih folikula oko zidova bronha i bronhiola te do intersticijske pneumonije. Međutim, istraživanjima nije dokazan klinički i patofiziološki značaj ove klasifikacije. U slučajevima s cističnim oblikom češći su folikularni bronhiolitis, infekcije gljivicama iz roda *Aspergillus*, bronhopneumonija i intersticijska pneumonija. Zbog toga bi kod cističnih oblika trebalo posvetiti veću pažnju kliničkoj i patohistološkoj procjeni (45).

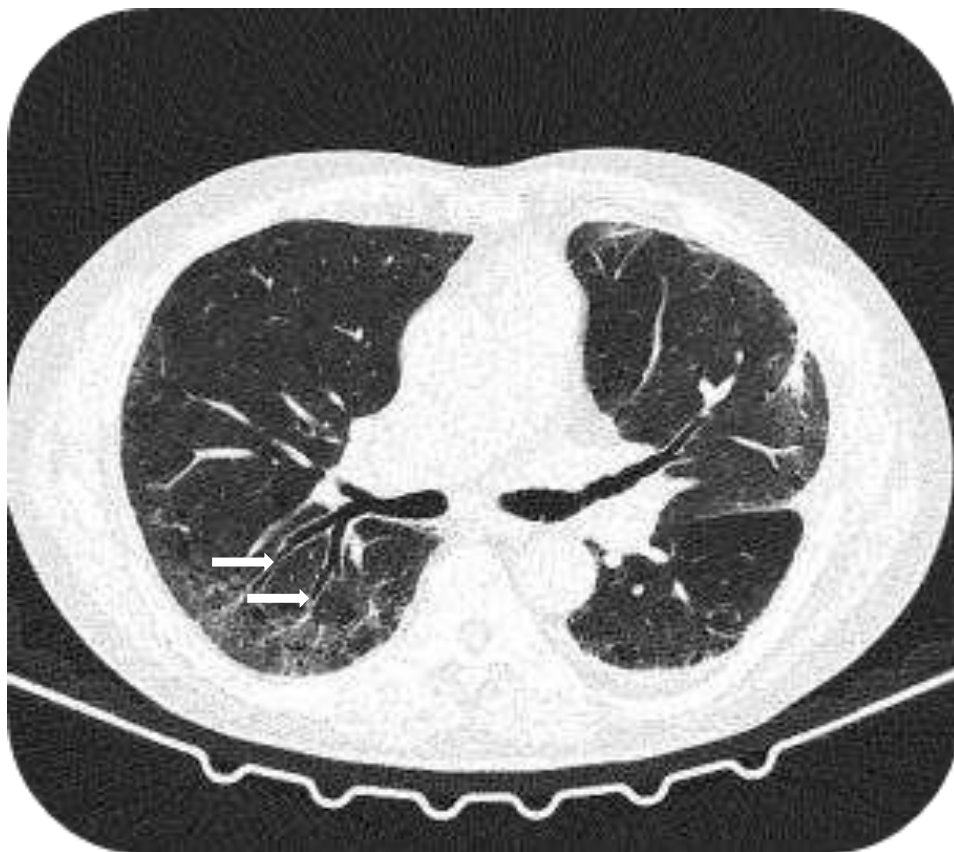
Nakon što se dijagnoza potvrdi HRCT-om potrebno je provesti sustavnu obradu na temelju kliničke slike pacijenta i povijesti bolesti. Evaluacija se sastoji od etiološkog testiranja, testiranja plućne funkcije i nalaza respiratornih kultura (41). Testovi plućne funkcije uključuju spirometriju kojom dobijemo vrijednosti FEV1 i FVC, pletizmografiju kojom možemo procijeniti plućne volumene i mjerenje difuzijskog kapaciteta (6). Kod svih pacijenata treba procijeniti postojanje

popratnih bolesti i predisponirajućih poremećaja, kao što su KOPB, astma, GERB ili aspiracija, reumatološke bolesti i upalne bolesti crijeva (41).

Prema ERS preporukama minimum potrebnih etioloških testova kod novodijagnosticiranih odraslih pacijenata uključuje: diferencijalnu krvnu sliku (DKS), serumske Ig (ukupni IgG, IgA i IgM) i testiranje na ABPA-u. Za praćenje bakterijske infekcije uzima se kultura sputuma, a u slučajevima gdje se sumnja na infekciju NTM-om može se uzeti mikobakterijska kultura. Dodatni testovi mogu se provesti s obzirom na specifične karakteristike kojima se pacijent prezentira ili kod pacijenata s teškom ili brzo progresivnom bolešću. Ove smjernice primjenjuju se samo kod pacijenata s klinički značajnim bronhiektazijama. One su definirane nalazom trajnog proširenja bronha na HRCT-u i tipičnom kliničkom slikom. Smjernice također nisu primjenjive za stanja koja zahtijevaju specifičan pristup i način liječenja, a to su bronhiektazije povezane s CF-om, bronhiektazije kod djece, u terapiji PID-a i infekcija NTM-om (42). Otkrivanje uzroka bronhiektazija bitno je jer dovodi do promjena u liječenju u 7-37% slučajeva (5).



**Slika 2.** HRCT toraksa. Idiopatske bronhiektazije



**Slika 3.** HRCT toraksa. Bronhiektazije kod intersticijske bolesti pluća povezane s RA

## **8. Terapija**

Liječenje bronhiektazija ostaje izazov zbog brojnih uzroka i aspekata bolesti. Istraživanja naglašavaju važnost nefarmakoloških mjera, to jest promjenu životnog stila i fizikalnu terapiju. Nakon otkrivanja uzroka, farmakološka terapija usmjerena je na smanjenje mikrobne invazije antibioticima, kao i na olakšavanje simptoma protuupalnim lijekovima i mukolitikima (43). Ciljevi liječenja su sprječavanje egzacerbacija, ublažavanje simptoma, poboljšanje kvalitete života i zaustavljanje progresije bolesti (42). U liječenju sudjeluje multidisciplinarni tim koji uključuje pulmologa, infektologa, imunologa, fizioterapeuta i farmakologa, a svi na neki način doprinose liječenju bolesti (46).

### **8.1. Edukacija**

Nekoliko promjenjivih čimbenika može utjecati na prognozu bolesti, stoga je važno savjetovati pacijente o promjeni životnog stila ako on nije prikladan. Ti čimbenici uključuju: pušenje, prehranu, unos vitamina D, tjelesnu aktivnost i cijepljenje. Pacijentima treba savjetovati prestanak pušenja jer duhan predstavlja izravnu prijetnju dišnim putevima, a pušenje je neovisni čimbenik rizika za smrtnost kod bronhiektazija. Prehrana također igra ključnu ulogu, s nižim indeksom tjelesne mase (ITM) kao neovisnim čimbenikom rizika za smrtnost. Pacijentima bi se trebao osigurati dovoljan unos vitamina D prehranom jer se kroz kohortna istraživanja pokazalo da je nedostatak vitamina D čest kod bronhiektazija, kao i da je povezan s težim simptomima i kroničnom infekcijom dišnih puteva. Pacijente treba poticati na tjelesnu aktivnost jer dokazano je da se treningom poboljšava kondicija, smanjuje težina dispneje i smanjuje broj egzacerbacija. Pogoršanje simptoma može upućivati na egzacerbaciju i zahtjeva pregled što prije. Sezonska cjepiva, poput cjepiva protiv gripe i pneumokoka mogu smanjiti broj egzacerbacija (6).

### **8.2. Nefarmakološke mjere**

Kao rezultat narušenih patofizioloških mehanizama uklanjanje sekreta iz dišnih puteva otežano je kod pacijenata s bronhiektazijama. Ključno za upravljanje bolešću je olakšavanje iskašljavanja zadržanih sekreta uz potpurnu fizioterapiju. Uz to, korisne učinke pokazalo je sudjelovanje u programu vježbanja, točnije plućne rehabilitacije. Fizioterapija dva puta dnevno pokazala se korisnom u smanjenju težine kašlja, povećala je sposobnost za tjelesnu aktivnost i povećala je volumen produkcije sputuma. Postoje različite metode plućne fizioterapije, poput učenja tehnika

disanja, posturalne drenaže, pozitivnog izdisajnog tlaka (PEP) i oscilirajućih PEP uređaja. Kako bi se poboljšala suradljivost pacijenta u odabiru izbora tehnike treba uzeti u obzir sposobnosti i želje pacijenta. Svi pacijenti trebali bi biti pregledani od strane fizioterapeuta, čiji je zadatak poučiti ih kako provoditi fizioterapiju te pratiti tehniku i suradljivost pacijenata. Ovlaživanje dišnih puteva također može biti korisno u terapiji, ali trenutni dokazi nisu dovoljni da bi se preporučilo u rutinskoj upotrebi. Smatra se da terapija nebuliziranom fiziološkom otopinom mijenja koncentraciju vode u sluzi i olakšava iskašljavanje, ali nema dovoljno dokaza koji bi potaknuli rutinsko propisivanje (6). Internetska stranica "*Bronchiectasis Toolbox*" sadrži upute za pacijente o čišćenju dišnih puteva (46).

### **8.3. Farmakološka terapija**

Nema dovoljno dokaza koji bi podržali rutinsko propisivanje inhalacijskih kortikosteroida (ICS) i  $\beta$ -agonista pacijentima s bronhiektazijama bez komorbiditeta poput astme ili KOPB-a. Više čimbenika treba uzeti u obzir pri upotrebi ovih lijekova kod pacijenata bez komorbiditeta, a to su: prisutnost opstrukcije dišnih puteva, hiperreaktivnost dišnih puteva, prekomjerna produkcija sputuma te mogućnost nuspojava (6).

#### **8.3.1. Inhalacijski kortikosteroidi (ICS)**

Inhalacijski kortikosteroidi (ICS) često se propisuju pacijentima s bronhiektazijama. Prema istraživanju, u SAD-u 17% pacijenata s bronhiektazijama također ima dijagnosticiranu astmu, a 19% KOPB. Međutim, 55% ispitivane skupine koristilo je kroničnu ICS terapiju unatoč oskudnim dokazima za svakodnevnu primjenu ICS-a. Ova terapija potencijalno može biti štetna jer može povećati stopu upale pluća, a prema istraživanju iz Kanade pokazalo se da je uporaba ICS-a povezana s povećanim rizikom infekcije NTM-om (46).

#### **8.3.2. $\beta$ -agonisti**

ERS smjernice predlažu primjenu bronhodilatatora kod pacijenata sa značajnom kratkoćom daha zbog lakoće primjene, dostupnosti na primarnoj razini zdravstvene zaštite, niskih troškova i pretpostavljenog pozitivnog omjera koristi u odnosu na neželjene događaje. Ako liječenje bronhodilatatorima ne dovede do olakšanja simptoma treba ga prekinuti. Nema dokaza koji podržavaju svakodnevnu primjenu bronhodilatatora ako ne postoji simptom otežanog disanja (42).

### 8.3.3. Antibiotici

Dugotrajna antibiotska terapija razmatra se kao terapijska opcija jer smanjenje bakterijske infekcije i smanjenje upale dišnih puteva može potaknuti cijeljenje, olakšati simptome, smanjiti broj egzacerbacija, smanjiti smrtnost i poboljšati kvalitetu života. Unatoč tome, proveden je mali broj istraživanja o utjecaju dugotrajne antibiotske terapije na bolest. Provedena su tri randomizirana kontrolirana istraživanja o učinku dugotrajne terapije makrolidima kod pacijenata s čestim egzacerbacijama. Terapija makrolidima mogla bi imati dugoročno pozitivan učinak zbog svojih imunomodulatornih svojstava. Makrolidi smanjuju kemotaksiju upalnih stanica, smanjuju stvaranje superoksida i ometaju hipersekreciju sluzi. Prije razmatranja dugotrajne antibiotske terapije važno je provjeriti kulturu sputuma i postojanje infekcije mikobakterijama, pokušati ukloniti sekrete iz dišnih puteva i uzeti u obzir komorbiditete. Pri odabiru antibiotika u obzir treba uzeti podnošljivost, kolonizaciju patogenima i troškove liječenja. Preporučuje se svakih šest mjeseci obaviti pregled i procijeniti kliničku učinkovitost, toksičnost i napraviti kulturu sputuma kako bi se utvrdila daljnja potreba i korist terapije (6). Smjernice Britanskog torakalnog društva (BTS) predlažu dugotrajnu primjenu oralnih antibiotika kod pacijenata s tri ili više egzacerbacija godišnje ili kod kojih postoji kronična kolonizacija bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* (43). ERS smjernice preporučaju razmatranje primjene inhalacijskih antibiotika kod pacijenata s kroničnom infekcijom bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i čestim egzacerbacijama. Egzacerbacije se liječe prema rezultatima kulture sekreta donjih dišnih puteva. Blage do umjerene egzacerbacije mogu se liječiti oralnim antibioticima, ali ako je pacijent zaražen rezistentnim sojem *Pseudomonas aeruginosa* ili drugim sličnim patogenom može biti prikladna i intravenska primjena antibiotika. Prema stručnim mišljenjima liječenje bi trebalo trajati 14 dana, ali za svakog pacijenta konačnu odluku o trajanju terapije donosi kliničar (46).

### 8.4. Kirurške mjere

Kirurška resekcija uzima se u obzir kod lokalizirane bolesti koja je otporna na druge načine liječenja i uzrokuje značajan morbiditet, primjerice ponavljajuća ili životno ugrožavajuća hemoptiza. Prema rezultatima retrospektivnih istraživanja ishodi nakon operacije bili su dobri. U jednom istraživanju 15.3 mjeseci nakon operacije 84% pacijenata bilo je bez simptoma, a 10.7% je opisalo značajno kliničko poboljšanje. Drugo istraživanje pokazalo je da je 68.5% pacijenata bilo bez simptoma 4.5 godina nakon operacije. Kod pacijenata s uznapredovalom bolešću, unatoč

pridržavanju svim terapijskim mjerama, treba razmotriti mogućnost transplantacije. Prema smjernicama, transplantacija se preporučuje kod pacijenata čiji je FEV1  $\leq 30\%$  predviđene vrijednosti zbog visokog rizika smrtnosti unutar jedne godine. Također se preporučuje kod pacijenata čiji je FEV1  $>30\%$  predviđene vrijednosti uz brzi pad FEV1, česte hospitalizacije, pogoršanje kaheksije, masivnu hemoptizu, hipoksemiju i hiperkapniju. Prema retrospektivnom istraživanju od 1992. do 2014. godine jednogodišnje preživljenje nakon transplantacije iznosilo je 85%, a petogodišnje preživljenje iznosilo je 73% (6).

## 9. Izazovi u zbrinjavanju pacijenata s bronhiektazijama

Prirodni tijek bolesti je varijabilan. Neki pacijenti imaju samo nekoliko infekcija pluća godišnje bez napredovanja bolesti tijekom vremena. Za razliku od njih, neki pacijenti imaju češće i dugotrajnije infekcije te bolest brže napreduje prema respiratornom zatajenju uz povećan rizik od smrti. Kliničke značajke koje bi mogle pomoći u identificiranju pacijenata s većim rizikom napredovanja bolesti nisu još dovoljno proučene, a fokus liječenja je i dalje na sprječavanju daljnjih oštećenja dišnih puteva i očuvanju funkcije pluća. Procjena težine bolesti može pomoći u donošenju odluka o liječenju. Iako se sve više zna o ovoj bolesti, potrebna su dodatna istraživanja kako bi unaprijedili razumijevanje, kao i liječenje (6).

Heterogena priroda bolesti smatra se glavnim kliničkim izazovom. Dva pacijenta sa sličnim simptomima mogu imati potpuno različite etiološke čimbenike, komorbiditete, funkciju pluća, radiološke nalaze, mikrobiološke karakteristike, težinu bolesti, intenzitet upale, očekivanja i sklonost pridržavanju terapiji, kao i socijalnu situaciju. Multidimenzionalne ljestvice za određivanje težine bolesti, kao što je BSI, dijele pacijente u skupine s obzirom na budući rizik, ali ne mogu odrediti vjerojatnost da će određene skupine pacijenata odgovoriti na specifičnu terapiju. Potrebna su bolja rješenja za stratifikaciju bolesti, a ona mogu uključivati kliničku procjenu, biomarkere i slikovnu dijagnostiku (1).

Odgovori na liječenje nisu dosljedni, što pokazuje neuspjeh terapije inhalacijskim antibioticima i mukolitikima u nekoliko randomiziranih istraživanja. Stoga, bitno je bolje razumijevanje čimbenika patogeneze, poput upale i mikrobioloških učinaka, kako bi mogli podijeliti pacijente u različite endotipove ovisno o tome odgovaraju li na ciljano liječenje (47).

## 10. Prognoza

U velikom kohortnom istraživanju, pacijenti s tri ili više egzacerbacija godišnje imali su veću stopu egzacerbacija u budućnosti i veću petogodišnju smrtnost u odnosu na pacijente s manjim brojem egzacerbacija godišnje (48). 64-79% pacijenata ima perzistentnu bakterijsku infekciju respiratornog sustava čak i kada su stabilni. Uz to, pokazalo se da je kronična infekcija određenim uzročnicima povezana s kliničkim značajkama bolesti (6). Primjerice, kolonizacija bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* povezana je s lošijom kvalitetom života i lošijom funkcijom pluća (49).

Kako bi se bolje predvidjeli ishodi, razvijene su dvije ljestvice za određivanje težine bolesti. Te dvije ljestvice, BSI i FACED ljestvica, uključuju komponente za predviđanje kratkoročnih i dugoročnih ishoda, uključujući smrtnost tijekom 15-godišnjeg razdoblja. Čimbenici koji se uzimaju u obzir u ljestvici BSI su: FEV1, dob, kronična infekcija bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*, broj zahvaćenih plućnih režnjeva, težina dispneje, hospitalizacije, broj godišnjih egzacerbacija, kolonizacija ostalim mikroorganizmima i ITM. Rezultat od 0 do 4 ukazuje na blagu bolest, rezultat od 5 do 8 na umjerenu bolest, a rezultat veći ili jednak 9 ukazuje na tešku bolest. Četverogodišnja smrtnost iznosi 0-5.3% za blagu bolest, 4-11.3% za umjerenu bolest i 9.9-29.2% za tešku bolest. FACED ljestvica u obzir uzima FEV1, dob, kroničnu infekciju bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*, broj zahvaćenih plućnih režnjeva i težinu dispneje. Rezultat od 0 do 2 ukazuje na blagu bolest, 3 ili 4 na umjerenu bolest, a rezultat od 5 do 7 ukazuje na tešku bolest. Petogodišnja smrtnost iznosi 3.7% za blagu bolest, 20.5% za umjerenu bolest i 48.5% za tešku bolest (41).

Pogoršanje kvalitete života kod ovih pacijenata prema upitniku *St. George's Respiratory Questionnaire* (SGRQ) jednakog je intenziteta kao kod pacijenata s teškim KOPB-om, idiopatskom plućnom fibrozom i drugim onesposobljavajućim plućnim bolestima (42).

Bolest može dovesti do ponavljajućih infekcija donjih dišnih puteva, pogoršanja plućne funkcije, respiratornog zatajenja i arterijske plućne hipertenzije (PH). To sve rezultira povećanim morbiditetom i prijevremenom smrtnošću. Nema puno podataka o prevalenciji PH kod pacijenata s bronhiektazijama te klinička važnost PH nije još u potpunosti shvaćena (45).

Najvažniji faktor koji utječe na prognozu je rano otkrivanje bolesti kako bi se pokrenuo brz i učinkovit plan liječenja. Dostupni dokazi ukazuju da kod djece rani dijagnostički postupci i specijalizirani multidisciplinarni pristup mogu stabilizirati tijekom bolesti. Specijalistička i multidisciplinarna skrb u ranim fazama bolesti potencijalno može smanjiti učestalost egzacerbacija te očuvati plućnu funkciju. Odrasli s novodijagnosticiranim bronhiektazijama, ali simptomima iz djetinjstva imali su značajno više egzacerbacija, lošiju funkciju pluća i lošije nalaze na HRCT-u od onih čiji su simptomi počeli kasnije u životu (43).

## 11. Zaključak

Bronhiektazije su heterogena kronična plućna bolest koju karakterizira trajno proširenje i oštećenje dišnih puteva. U posljednje vrijeme došlo je do porasta prevalencije bronhiektazija te im se pridaje sve više važnosti, ali i dalje često budu krivo dijagnosticirane. Može ih se zamijeniti s drugim kroničnim plućnim bolestima, poput KOPB-a i astme, a često se pojavljuju zajedno. Ključni patofiziološki čimbenici koji sudjeluju u nastanku bolesti su infekcija, upala, disfunkcija mukocilijarnog aparata i oštećenje strukture pluća. Oni narušavaju imunološku homeostazu i dovode do progresije bolesti. Napredak dijagnostičkih tehnika, osobito uvođenje HRCT-a kao standarda za postavljanje dijagnoze, omogućio je precizniju dijagnostiku i razumijevanje bolesti. Međutim, zbog različite kliničke prezentacije i velikog broja uzročnih čimbenika, izbor terapije ostaje izazovan. Otkrivanje uzroka u određenom broju slučajeva dovodi do promjene načina liječenja te je zato bitno istražiti sve moguće etiološke čimbenike prije nego što se bolest proglasi idiopatskom. Liječnici bi trebali biti upoznati s ključnim kliničkim i HRCT značajkama koje mogu pobuditi sumnju na specifičan uzrok i dovesti do poboljšanja liječenja, a time i ishoda. Ciljevi liječenja su očuvanje plućne funkcije, usporavanje progresije bolesti, poboljšanje kvalitete života, smanjenje broja hospitalizacija i prevencija prerane smrti. U terapijske metode ubrajamo: edukaciju pacijenata, uklanjanje sekreta iz dišnih puteva, farmakološku terapiju i kirurške mjere. Bitno je savjetovati pacijente o promjeni životnog stila i provoditi tehnike plućne rehabilitacije uz farmakološku terapiju ako je potrebna. O načinu liječenja najčešće odlučuje multidisciplinarni tim, a ne postoji standardizirana terapija, već izbor terapije ovisi o iskustvu kliničara i dokazima iz istraživanja. Postoje dvije ljestvice, BSI i FACED ljestvica, koje pomažu u određivanju težine bolesti. Kako bi se osigurala optimalna skrb za sve oboljele, prioritet treba biti standardizacija liječenja i dodatna istraživanja kako bi bolje razumjeli bolest i unaprijedili terapijske mogućnosti.

## **Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Mariji Gomerčić Palčić na svim savjetima, velikoj pomoći te uloženom trudu i vremenu tijekom pisanja ovog diplomskog rada. Vaša predanost radu i želja za pomoći studentima mogu biti primjer drugima.

Neizmjerno sam zahvalna svojoj obitelji što su bili uz mene tijekom lijepih, ali i teških trenutaka školovanja. Uvijek su me gurali naprijed i bili velika podrška.

Zahvaljujem se i svojim prijateljima koji su uvijek bili tu kada ih zatrebam i učinili ovih šest godina jednim nezaboravnim i lijepim iskustvom.

Na kraju se želim zahvaliti dragom Bogu što je uvijek bio tu uz mene kroz ovih šest godina.

## Literatura

1. Chalmers JD, Elborn S, Greene CM. Basic, translational and clinical aspects of bronchiectasis in adults. *Eur Respir Rev.* 2023 Jun 30;32(168):230015.
2. Boyton RJ, Altmann DM. Bronchiectasis: Current Concepts in Pathogenesis, Immunology, and Microbiology. *Annu Rev Pathol Mech Dis.* 2016 May 23;11(1):523–54.
3. Tiddens HAWM, Meerburg JJ, Van Der Eerden MM, Ciet P. The radiological diagnosis of bronchiectasis: what's in a name? *Eur Respir Rev.* 2020 Jun 30;29(156):190120.
4. Chalmers JD, Polverino E, Crichton ML, Ringshausen FC, De Soyza A, Vendrell M, et al. Bronchiectasis in Europe: data on disease characteristics from the European Bronchiectasis registry (EMBARC). *Lancet Respir Med.* 2023 Jul;11(7):637–49.
5. Contarini M, Finch S, Chalmers JD. Bronchiectasis: a case-based approach to investigation and management. *Eur Respir Rev.* 2018 Sep 30;27(149):180016.
6. Smith MP. Diagnosis and management of bronchiectasis. *Can Med Assoc J.* 2017 Jun 19;189(24):E828–35.
7. Guan W jie, Han X rong, De La Rosa-Carrillo D, Martinez-Garcia MA. The significant global economic burden of bronchiectasis: a pending matter. *Eur Respir J.* 2019 Feb;53(2):1802392.
8. Chalmers JD. New Insights Into the Epidemiology of Bronchiectasis. *Chest.* 2018 Dec;154(6):1272–3.
9. Seitz AE, Olivier KN, Adjemian J, Holland SM, Prevots DR. Trends in Bronchiectasis Among Medicare Beneficiaries in the United States, 2000 to 2007. *Chest.* 2012 Aug;142(2):432–9.
10. Weycker D, Hansen GL, Seifer FD. Prevalence and incidence of noncystic fibrosis bronchiectasis among US adults in 2013. *Chron Respir Dis.* 2017 Nov;14(4):377–84.
11. Pasteur MC, Helliwell SM, Houghton SJ, Webb SC, Foweraker JE, Coulden RA, et al. An Investigation into Causative Factors in Patients with Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000 Oct 1;162(4):1277–84.

12. Shoemark A, Ozerovitch L, Wilson R. Aetiology in adult patients with bronchiectasis. *Respir Med.* 2007 Jun;101(6):1163–70.
13. Bronchiectasis. *Breathe.* 2018 Mar;14(1):73–80.
14. O’Grady KF, Cripps AW, Grimwood K. Paediatric and adult bronchiectasis: Vaccination in prevention and management. *Respirology.* 2019 Feb;24(2):107–14.
15. Martínez-García MÁ. Idiopathic and post-infectious bronchiectasis: take care with the diagnosis! *Int J Tuberc Lung Dis.* 2021 Dec 1;25(12):961–3.
16. Zaman K. Tuberculosis: A Global Health Problem. *J Health Popul Nutr.* 2010 Apr 23;28(2):111–3.
17. Byrne AL, Marais BJ, Mitnick CD, Lecca L, Marks GB. Tuberculosis and chronic respiratory disease: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2015 Mar;32:138–46.
18. Jordan TS, Spencer EM, Davies P. Tuberculosis, bronchiectasis and chronic airflow obstruction. *Respirology.* 2010 May;15(4):623–8.
19. Dahl VN, Mølhave M, Fløe A, Van Ingen J, Schön T, Lillebaek T, et al. Global trends of pulmonary infections with nontuberculous mycobacteria: a systematic review. *Int J Infect Dis.* 2022 Dec;125:120–31.
20. Agarwal AK, Raja A, Brown BD. Chronic Obstructive Pulmonary Disease. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK559281/>
21. Burkhardt R, Pankow W. The Diagnosis of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 2014 Dec 5 [cited 2024 May 23]; Available from: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2014.0834>
22. Martinez-Garcia MA, Miravittles M. Bronchiectasis in COPD patients: more than a comorbidity? *Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.* 2017 May;Volume 12:1401–11.
23. Zhang X, Pang L, Lv X, Zhang H. Risk factors for bronchiectasis in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *Clinics.* 2021;76:e2420.

24. Ma D, Cruz MJ, Ojanguren I, Romero-Mesones C, Varona-Porres D, Munoz X. Risk factors for the development of bronchiectasis in patients with asthma. *Sci Rep*. 2021 Nov 24;11(1):22820.
25. So JY, Mamary AJ, Shenoy K. Asthma: Diagnosis and Treatment. *Eur Med J*. 2018 Dec 13;111–21.
26. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. *Eur Respir Rev*. 2011 Sep;20(121):156–74.
27. Stevens DA, Moss RB, Kurup VP, Knutsen AP, Greenberger P, Judson MA, et al. Allergic Bronchopulmonary Aspergillosis in Cystic Fibrosis—State of the Art: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Conference. *Clin Infect Dis*. 2003 Oct;37(s3):S225–64.
28. Radu AF, Bungau SG. Management of Rheumatoid Arthritis: An Overview. *Cells*. 2021 Oct 23;10(11):2857.
29. Wiater R, Håkansson KEJ, Ulrik CS. A causal relationship between rheumatoid arthritis and bronchiectasis? A systematic review and meta-analysis. *Chron Respir Dis*. 2021 Jan 1;18:147997312199456.
30. Martin LW, Prisco LC, Huang W, McDermott G, Shadick NA, Doyle TJ, et al. Prevalence and risk factors of bronchiectasis in rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum*. 2021 Oct;51(5):1067–80.
31. Justiz Vaillant AA, Qurie A. Immunodeficiency. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cited 2024 May 23]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500027/>
32. McCusker C, Upton J, Warrington R. Primary immunodeficiency. *Allergy Asthma Clin Immunol*. 2018 Sep;14(S2):61.
33. Jesenak M, Banovcin P, Jesenakova B, Babusikova E. Pulmonary Manifestations of Primary Immunodeficiency Disorders in Children. *Front Pediatr* [Internet]. 2014 Jul 25 [cited 2024 May 23];2. Available from: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fped.2014.00077/abstract>
34. Tam JS, Routes JM. Common Variable Immunodeficiency. *Am J Rhinol Allergy*. 2013 Jul;27(4):260–5.

35. Chen Q, Shen Y, Zheng J. A review of cystic fibrosis: Basic and clinical aspects. *Anim Models Exp Med*. 2021 Sep;4(3):220–32.
36. Johns Hopkins Cystic Fibrosis Center [Internet]. [cited 2024 May 23]. CFTR. Available from: <https://hopkinscf.org/knowledge/cftr/>
37. Hubert D, Fajac I, Bienvenu T, Desmazes-Dufeu N, Ellaffi M, Dall'Ava-Santucci J, et al. Diagnosis of cystic fibrosis in adults with diffuse bronchiectasis. *J Cyst Fibros*. 2004 Mar;3(1):15–22.
38. Kuehni CE, Lucas JS. Diagnosis of primary ciliary dyskinesia: summary of the ERS Task Force report. *Breathe*. 2017 Sep;13(3):166–78.
39. Barbato A, Frischer T, Kuehni CE, Snijders D, Azevedo I, Baktai G, et al. Primary ciliary dyskinesia: a consensus statement on diagnostic and treatment approaches in children. *Eur Respir J*. 2009 Dec 1;34(6):1264–76.
40. Hosie PH, Fitzgerald DA, Jaffe A, Birman CS, Rutland J, Morgan LC. Presentation of primary ciliary dyskinesia in children: 30 years' experience. *J Paediatr Child Health*. 2015 Jul;51(7):722–6.
41. O'Donnell AE. Bronchiectasis — A Clinical Review. Taichman DB, editor. *N Engl J Med*. 2022 Aug 11;387(6):533–45.
42. Polverino E, Goeminne PC, McDonnell MJ, Aliberti S, Marshall SE, Loebinge MR, et al. European Respiratory Society guidelines for the management of adult bronchiectasis. *Eur Respir J*. 2017 Sep;50(3):1700629.
43. Lisan A, Lamle AE. Short Review on the Diagnosis and Treatment of Bronchiectasis. *Med Pharm Rep* [Internet]. 2018 Dec 21 [cited 2024 Apr 26]; Available from: <https://www.medpharmareports.com/index.php/mpr/article/view/1060>
44. Snijders D, Fernandez Dominguez B, Calgaro S, Bertozzi I, Escibano Montaner A, Perilongo G, et al. Mucociliary clearance techniques for treating non-cystic fibrosis bronchiectasis: Is there evidence? *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2015 Jun;28(2):150–9.

45. Akatli AN, Ulutas H, Turkmen Samdanci E, Celik MR. Bronchiectasis: Retrospective Analysis of Clinical and Pathological Findings in a Tertiary-Care Hospital. Shu XM, editor. *Int J Clin Pract*. 2022 Jan 31;2022:1–8.
46. O'Donnell AE. Medical management of bronchiectasis. *J Thorac Dis*. 2018 Oct;10(S28):S3428–35.
47. Martins M, Keir HR, Chalmers JD. Endotypes in bronchiectasis: moving towards precision medicine. A narrative review. *Pulmonology*. 2023 Nov;29(6):505–17.
48. Chalmers JD, Aliberti S, Filonenko A, Shteinberg M, Goeminne PC, Hill AT, et al. Characterization of the “Frequent Exacerbator Phenotype” in Bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Jun 1;197(11):1410–20.
49. Wilson C, Jones P, O'Leary C, Hansell D, Cole P, Wilson R. Effect of sputum bacteriology on the quality of life of patients with bronchiectasis. *Eur Respir J*. 1997 Aug 1;10(8):1754–60.

## **Životopis**

Rođena sam 21.03.2000. u Zagrebu, gdje sam pohađala Osnovnu školu Medvedgrad, a zatim VII. gimnaziju. 2018. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Kao aktivni sudionik sudjelovala sam na Hrvatskom studentskom simpoziju o bioetici 2022. godine s prikazom slučaja "Transkateterska implantacija aortnog zaliska (TAVI) umjesto transplantacije srca kod pacijenta s dilatativnom kardiomiopatijom", i 2023. godine s prikazom slučaja "Unilateralno odbacivanje transplantata pluća posredovano protutijelima kod bolesnice s cističnom fibrozom: prikaz slučaja". Od listopada 2023. godine do ožujka 2024. godine radila sam u Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED). Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.