

# Cistična fibroza i trudnoća danas

---

**Poljak, Kristina**

**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:105:841933>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-28**



*Repository / Repozitorij:*

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Kristina Poljak**

**Cistična fibroza i trudnoća danas**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2024.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac, Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom doc. dr. sc. Andree Vukić Dugac, dr. med., spec. interne medicine – pulmologinje, na Katedri za internu medicinu Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2023./2024.

## POPIS I OBJAŠNENJE KRATICA KORIŠTENIH U RADU

<b>CF</b>	cistična fibroza
<b>CFTR</b>	(eng. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i> ), transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi
<b>ECFSPR</b>	(eng. <i>The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry</i> ), Registar pacijenata Europskog društva za cističnu fibrozu
<b>mRNA</b>	(eng. <i>messenger ribonucleic acid</i> ), glasnička ribonukleinska kiselina
<b>ABC</b>	(eng. <i>ATP-binding cassette</i> ), ATP-vezne kasete
<b>NBDs</b>	(eng. <i>nucleotide-binding domains</i> ), nukleotid-vezujuće domene
<b>TMDs</b>	(eng. <i>transmembrane domains</i> ), transmembranske domene
<b>cAMP</b>	(eng. <i>cyclic adenosine-monophosphate</i> ), ciklički adenzin-monofosfat
<b>ATP</b>	(eng. <i>adenosine triphosphate</i> ), adenzin-trifosfat
<b>ASL</b>	(eng. <i>airway surface liquid</i> ), tekući površinski sloj
<b>PCL</b>	(eng. <i>periciliary liquid layer</i> ), pericilijarni tekući sloj
<b>CBAVD</b>	(eng. <i>congenital bilateral absence of vas deferens</i> ), urođeni obostrani nedostatak sjemenovoda
<b>MRSA</b>	meticilin rezistentni <i>Staphylococcus aureus</i>
<b>BMI</b>	(eng. <i>body mass index</i> ), indeks tjelesne mase
<b>CFRD</b>	(eng. <i>cystic fibrosis related diabetes</i> ), šećerna bolest povezana sa cističnom fibrozom
<b>CFLD</b>	(eng. <i>cystic fibrosis related liver disease</i> ), jetrena bolest povezana sa cističnom fibrozom
<b>DIOS</b>	(eng. <i>distal intestinal obstruction syndrome</i> ), sindrom opstrukcije distalnog crijeva

<b>GERB</b>	gastroezofagealna refluksna bolest
<b>PTH</b>	paratireoidni hormon
<b>MPO</b>	medicinski potomognuta oplodnja
<b>FEV1</b>	forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
<b>FVC</b>	forsirani vitalni kapacitet
<b>OGTT</b>	(eng. <i>oral glucose tolerance test</i> ), oralni test opterećenja glukozom

# SADRŽAJ

SAŽETAK

SUMMARY

<b>1. CISTIČNA FIBROZA</b> .....	<b>1</b>
1.1. EPIDEMIOLOGIJA.....	1
1.2. ETIOLOGIJA.....	2
1.3. PATOFIZIOLOGIJA .....	3
1.4. KLINIČKA SLIKA .....	5
1.4.1. Plućne manifestacije cistične fibroze .....	5
1.4.2. Izvanplućne manifestacije cistične fibroze .....	7
1.4.2.1. Egzokrina insuficijencija gušterače.....	7
1.4.2.2. Hepatobilijarne manifestacije cistične fibroze .....	8
1.4.3. Komplikacije cistične fibroze.....	8
1.4.3.1. Kronični rinosinitis .....	8
1.4.3.2. Šećerna bolest pridružen cističnoj fibrozi .....	9
1.4.3.3. Sindrom distalne crijevne opstrukcije .....	9
1.4.3.4. Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB).....	10
1.4.3.5. Bolest kostiju povezana sa cističnom fibrozom.....	10
1.4.4. Reprodukcijska i cistična fibroza .....	11
1.4.4.1. Neplodnost u muškaraca.....	11
1.4.4.2. Smanjena plodnost u žena.....	12
1.5. DIJAGNOZA .....	12
1.6. LIJEČENJE CISTIČNE FIBROZE .....	14
<b>2. CISTIČNA FIBROZA I TRUDNOĆA .....</b>	<b>17</b>
2.1. Prekonceptijska skrb .....	17
2.1.1. Genetsko savjetovanje .....	18
2.1.2. Genetsko testiranje.....	18
2.1.3. Planiranje trudnoće.....	19
2.1.4. Prediktivni čimbenici ishoda trudnoća vezani uz CF .....	20
2.2. Trudnoća.....	21
2.2.1. Antenatalna skrb.....	21
2.2.2. Utjecaj trudnoće na majčino i fetalno zdravlje .....	23
2.2.2.1. Plućna funkcija.....	23
2.2.2.2. Nutritivni status .....	24
2.2.2.3. Šećerna bolest u trudnoći.....	24

2.2.2.4. Gastrointestinalni poremećaji tijekom trudnoće .....	25
2.2.2.5. Hipertenzivni poremećaji u trudnoći .....	26
2.2.3. Lijekovi u trudnoći .....	27
2.2.3.1. Kronična terapija CF u trudnoći .....	27
2.2.3.2. CFTR modulatori u trudnoći .....	28
2.2.4. Ishodi trudnoća .....	29
2.3. Postpartalno razdoblje .....	30
2.3.1. Dojenje .....	30
2.3.2. Postpartalna kontracepcija .....	31
2.4. Trudnoća nakon transplantacije pluća .....	31
<b>3. PRIKAZ ISKUSTVA CENTRA ZA CISTIČNU FIBROZU DJECE I ODRASLIH KBC-A ZAGREB S TRUDNOĆOM .....</b>	<b>32</b>
<b>4. ZAKLJUČAK .....</b>	<b>39</b>
<b>5. ZAHVALE .....</b>	<b>40</b>
<b>6. LITERATURA .....</b>	<b>41</b>
<b>7. ŽIVOTOPIS .....</b>	<b>45</b>

## **SAŽETAK**

### **Cistična fibroza i trudnoća danas**

**Kristina Poljak**

Cistična fibroza (CF) je autosomno recesivna bolest nastala kao posljedica mutacije gena za transmembranski regulator provodljivosti (CFTR, od engl. *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) što dovodi do disfunkcije istoimenog konačnog proteinskog produkta s posljedičnim poremećajem u prijenosu elektrolita i stvaranja gustog ljepljivog sekreta. Bolest najčešće zahvaća respiratorni, gastrointestinalni i reproduktivni trakt te se u gotovo svih oboljelih prezentira pogoršanjem plućne funkcije i nutritivnoga statusa uz moguć razvoj ostalih komplikacija bolesti. Ova multisistemska, progresivna bolest je u povijesti imala karakter pedijatrijske bolesti, no napretkom u liječenju, danas velik dio CF populacije čine osobe odrasle dobi. Terapijski napredak, posebice dostupnost i primjena CFTR modulatora u liječenju, doveli su do značajnog poboljšanja skrbi i kvalitete života oboljelih.

Demografskom promjenom u CF populaciji, javljaju se novi izazovi, novi komorbiditeti i komplikacije specifične upravo za stariju životnu dob. CFTR modulatori doveli su ne samo do bolje kontrole bolesti već i do značajnog poboljšanja kvalitete života te sve veći broj žena oboljelih od CF ima priliku za trudnoću i osnivanje obitelji. Trudnoća u žena sa CF praćena je brojnim izazovima i komplikacijama od začeća do poroda uz značajan rizik za trudnicu i dijete. U eri CFTR modulatora značajno se povećao broj trudnoća, planiranih i neplaniranih, stoga je potrebno osigurati adekvatnu skrb već od prekonceptijskog razdoblja kako bi se osigurali povoljni ishodi trudnoće. Pružanjem informacija o mogućim rizicima trudnoće i vođenju kroz proces osnivanja obitelji, parovima omogućuje da postupe u skladu sa svojim željama i ciljevima.

Kao najznačajniji prediktivni čimbenici ishoda trudnoće navode se plućna funkcija i nutritivni status, a najčešće komplikacije su prijevremeni porod i smanjena porođajna težina djeteta. Osim komplikacija same bolesti, važan čimbenik ishoda trudnoće čini i terapija CF za vrijeme trudnoće. U eri CFTR modulatora, kada je vidljiv njihov pozitivan učinak na ishod bolesti, uključujući i reproduktivno zdravlje, postavlja se pitanje o sigurnosti njihove primjene u trudnoći uz još uvijek nedovoljno dostupnih informacija. Multidisciplinarnim pristupom i individualiziranom antenatalnom skrbi za svaku trudnicu nastoje se smanjiti rizici i komplikacije u trudnoći, dok se adekvatnom postnatalnom skrbi naglasak stavlja na održavanje povoljnog zdravstvenog stanja uz zahtjeve majčinstva.

Ključne riječi: cistična fibroza, trudnoća, ishodi, komplikacije



## **SUMMARY**

### **Cystic fibrosis and pregnancy today**

**Kristina Poljak**

Cystic fibrosis (CF) is an autosomal recessive disease resulting from mutations in the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene, leading to dysfunction of the CFTR protein. This dysfunction causes disruptions in electrolyte transport and the formation of viscous mucus. The disease most commonly affects the respiratory, gastrointestinal, and reproductive tracts and in almost all patients presents with worsening pulmonary function and nutritional status, along with the potential development of other complications. Historically, this multisystemic, progressive disease was primarily considered a pediatric condition, but advances in treatment have allowed a significant portion of the CF population to reach adulthood. Therapeutic advancements, particularly use of CFTR modulators in treatment, have significantly improved patient care and quality of life.

With the demographic shift in the CF population, new challenges, comorbidities, and complications specific to older age have emerged. CFTR modulators significantly enhanced quality of life, enabling an increasing number of women with CF to pursue pregnancy and family planning. Pregnancy in women with CF is accompanied by numerous challenges and complications from conception to delivery, posing significant risks to both the mother and the baby. In the era of CFTR modulators, the number of pregnancies, both planned and unplanned, has significantly increased, necessitating adequate care to ensure favorable pregnancy outcomes. By providing information about potential pregnancy risks and guiding couples through the family planning process, they can make decisions aligned with their desires and goals.

The most significant predictive factors for pregnancy outcomes are pulmonary function and nutritional status, with the most common complications being preterm birth and low birth weight. Besides the complications of the disease itself, CF therapy during pregnancy is also a crucial factor in pregnancy outcomes. In the era of CFTR modulators, where their positive effects on disease outcomes, are evident, questions arise regarding the safety of their use during pregnancy, with still insufficient data available. A multidisciplinary approach and individualized antenatal care for each pregnant woman aim to reduce risks and complications during pregnancy, while adequate postnatal care emphasizes maintaining favorable health conditions alongside the demands of motherhood.

Keywords: cystic fibrosis, pregnancy, outcomes, complications

# 1. CISTIČNA FIBROZA

Cistična fibroza je monogenska, autosomno recesivna, nasljedna bolest uzrokovana mutacijom gena za transmembranski regulator provodljivosti u cističnoj fibrozi (od engl. *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, CFTR) koja dovodi do disfunkcije CFTR proteina, važnog za regulaciju transmembranskog protoka iona. Poremećaj transmembranskog prijenosa iona klora, vode i ostalih elektrolita, uzrokuje promjene ionskog sastava sekreta žlijezda. Uslijed promjena u sastavu, nakupljanje gustog sekreta dovodi do začepjenja i cističnog proširenja izvodnih žljezdanih kanalića te postupnog razaranja žljezdanog tkiva pa odatle naziv bolesti cistična fibroza. Zbog nakupljanja viskoznog sekreta, koji se teško odstranjuje, za bolest se koristi i sinonim mukoviscidoza. Bolest je multisistemska, progresivnog tijeka, a najčešće su zahvaćeni respiratorni, gastrointestinalni i reproduktivni sustav. Cistična fibroza je u prošlosti bila pedijatrijska bolest od koje bi pacijenti umirali u ranoj dobi, no napretkom terapijskih mogućnosti produljen je životni vijek i poboljšana kvaliteta života pacijenata što dovodi do novih izazova u skrbi oboljelih.

## 1.1. EPIDEMIOLOGIJA

Cistična fibroza je rijetka, nasljedna bolest, no s incidencijom od 1:3000 do 1:6000, među pripadnicima bijele rase, ubraja se među najčešće rijetke bolesti u populaciji. U pripadnika ostalih rasa, incidencija bolesti je znatno manja (1). Procjenjuje se da na globalnoj razini ima više od 105 000 oboljelih od CF (2).

Prema podacima Europskog registra oboljelih od cistične fibroze (od engl. *The European Cystic Fibrosis Society Patient Registry*, ECFSPR) za 2022. godinu, u Europi od cistične fibroze boluje 54 546 osoba. Prevalencija bolesti je različita unutar Europe, a petina oboljelih je iz Ujedinjenog Kraljevstva. Prevalencija pacijenata starijih od 18 godina iznosila je 54%, raspon dobi oboljelih je od dojenačke dobi do starosti, a najstariji oboljeli je imao 90,1 godinu. S obzirom na spol, prevalencija CF je nešto veća u muškaraca (3).

Prema podacima iz istog registra, u Hrvatskoj je 2022. godine registrirano 150 osoba oboljelih od CF, prevalencija pacijenata mlađih od 18 godina iznosila je 58,39%, dok je najstariji oboljeli imao 38,5 godina (3).

Uspoređujući s podacima prijašnjih godina, vidljiv je trend porasta broja odraslih osoba oboljelih od CF, ali i općenito broja oboljelih te produljenje životnog vijeka (3). Medijan ukupnog preživljenja u današnje vrijeme iznosi oko 50 godina. Takve promjene mogu se objasniti uvođenjem novorođenačkog probira u većini razvijenih zemalja, uspješnijim terapijskim mogućnostima liječenja plućnih manifestacija bolesti, boljom nutritivnom skrbi te uvođenjem CFTR modulatora u liječenje. Dodatno, multidisciplinarni pristup te liječenje pacijenata unutar centara za CF zasigurno su pridonijeli boljoj skrbi oboljelih (1).

## 1.2. ETIOLOGIJA

Cistična fibroza nastaje kao posljedica mutacije CFTR gena smještenog na dugom kraku 7. kromosoma (7q31.2) te pripadajućih regulatornih regija. Stimulacijom ekspresije CFTR gena te procesom transkripcije unutar stanične jezgre, započinje sinteza CFTR proteina. Glasnička ribonukleinska kiselina (mRNA) se nakon prolaska kroz jezgrinu membranu veže za ribosome hrapavog endoplazmatskog retikuluma gdje se odvija proces translacije. Daljnje posttranslacijske modifikacije se odvijaju unutar endoplazmatskog retikuluma i Golgijevog kompleksa do formiranja konačnog proteinskog produkta. Ovaj transmembranski protein djeluje kao selektivni ionski kanal, važan za regulaciju koncentracije soli i vode na apikalnoj membrani epitelnih stanica. Osim što djeluje kao kloridni i bikarbonatni kanal, utječe i na aktivnost drugih ionskih kanala poput natrijevog epitelnog kanala (ENaC) i alternativnih kloridnih kanala (4).

Mutacije unutar CFTR gena i pripadajućih regulatornih regija tradicionalno su kategorizirane u 6 klasa. Mutacije klase I očituju se odsutnošću sinteze CFTR proteina. Klasu II čine poremećaji u procesu posttranslacijske modifikacije proteina u karakterističnu strukturu što dovodi do njegove unutarstanične degradacije. Poremećeno otvaranje CFTR kanala karakteristika je mutacija klase III, dok se u klasi IV kanal otvara, ali se javlja poremećaj u provodljivosti iona. Mutacije klase V karakterizira kvantitativni poremećaj sa smanjenom količinom CFTR proteina na apikalnoj membrani epitelnih stanica, a mutacije klase VI poremećena ravnoteža između sinteze i degradacije CFTR proteina što se očituje smanjenjem broja funkcionalnog CFTR proteina na membrani (5,6). Uz pripadnost mutacije nekoj od klasa, veže se i težina bolesti te se tako teže manifestacije vežu uz klase I-III, a

lakše uz klase IV-VI. Također, težina bolesti ovisi i o drugim čimbenicima poput modificirajućih gena i okolišnih faktora (4).

Cistična fibroza je autosomno recesivna bolest, što znači da osoba mora naslijediti dvije promijenjene kopije gena kako bi došlo do ekspresije bolesti. Do danas je otkriveno preko 2100 varijanti CFTR proteina, a najčešća je varijanta F508del gdje uslijed delecije tri nukleotida posljedično dolazi do gubitka fenilalanina na poziciji 508 u strukturi CFTR proteina što uzrokuje zastoj u posttranslacijskoj obradi. To je ujedno najpoznatiji primjer mutacija klase II, ali i najčešća varijanta koja se javlja u populaciji (5,6). Razlikujemo nosioce dviju varijanti F508del koji se nazivaju homozigotima i opisuju kao oboljeli od „klasične“ CF, zatim heterozigote koji su, uz F508del mutaciju, nosioci još jedne varijante te ostale bez F508del varijante. Prema podacima ECFSPR za 2022. godinu, 80% registriranih pacijenata ima F508del varijantu, od čega polovina pripada skupini F508del homozigota, a polovina skupini F508del heterozigota, dok preostalih 20% registriranih ne sadržava F508del varijantu gena. U Hrvatskoj 80,3% oboljelih čine nosioci F508del varijante, što Hrvatsku, uz Dansku (82,5%), svrstava u zemlje s najvišom incidencijom te varijante (3).

### 1.3. PATOFIZIOLOGIJA

Transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu je glikoprotein koji pripada obitelji ABC transportera (od engl. *ATP-binding cassette transporters*) i djeluje kao selektivni ionski kanal koji energiju dobivenu vezanjem i hidrolizom ATP-a koristi za prijenos kloridnih ( $\text{Cl}^-$ ) i bikarbonatnih iona ( $\text{HCO}_3^-$ ) niz elektrokemijski gradijent iz citoplazme u izvanstanični prostor. Također, sudjeluje i u modifikaciji aktivnosti natrijevih i alternativnih kloridnih kanala regulirajući tako elektrokemijsku ravnotežu (6,7).

Poput ostalih proteina iz obitelji ABC transportera, sastoji se od dvije nukleotid-vezujuće domene (od engl. *nucleotide-binding domains*, NBDs) i dvije transmembranske domene (od engl. *transmembrane domains*, TMDs), a ono što ga razlikuje od ostalih ABC transportera je jedinstvena regulatorna domena s više fosforilacijskih mjesta na citoplazmatskoj strani stanične membrane. Fosforilacijska reakcija pomoću cAMP ovisne protein kinaze te vezanje i hidroliza ATP-a na nukleotid-vezujućim domenama, reguliraju otvaranje ionskog kanala i selektivni prijenos iona (7).

Patofiziološka zbivanja u plućima opisuju se abnormalnošću mukocilijarnog klirensa. Dišni putevi prekriveni su površinskom tekućinom (od engl. *airway surface liquid*, ASL) koja se sastoji od površinskog sloja sluzi i viskoznog tekućeg sloja (od engl. *periciliary liquid layer*, PCL). Disfunkcija mukocilijarnog klirensa može nastupiti kao posljedica poremećaja pokretljivosti cilija respiratornog sustava ili uslijed promjene u sastavu površinske tekućine koja pokriva dišne puteve. U zdravih osoba, adekvatnom funkcijom CFTR proteina, vrši se selektivan prijenos iona i regulacija rada ostalih ionskih kanala kao i protok vode koja slijedi natrij što održava normalan sastav površinske tekućine dišnih puteva i mukocilijarni klirens. Uslijed disfunkcije CFTR proteina, izostaje adekvatna sekrecija klorida, povećava se apsorpcija natrija što slijedi i voda te u konačnici nastaje dehidrirani, zgusnuti i žilavi sekret dišnih puteva što otežava rad cilija i vodi disfunkciji mukocilijarnog klirensa. U takvim je uvjetima olakšano naseljavanje bakterija u bronhalno stablo, javljaju se učestale infekcije, a kronična upala i njeni produkti rezultiraju daljnjim oštećenjem tkiva i produkcijom sluzi te se stvara začarani krug pozitivne povratne sprege s posljedičnom alveolarnom hipoventilacijom, otežanom difuzijom plinova i razvojem bronhiektazija (8).

Uslijed disfunkcije CFTR proteina duktalnih epitelnih stanica gušterače, stvara se sekret povećane viskoznosti, smanjenog volumena i nižeg pH začepujući izvodne kanale gušterače. Nakupljene velike količine enzima dovode do fibroinflammatory procesa i oštećenja egzokrinog dijela gušterače uz poremećaj lučenja gušteračnih enzima rezultirajući maldigestijom i malapsorpcijom, a posebice poremećajem u apsorpciji lipida i vitamina topljivih u masti (A, D, E, K) (9).

Unutar hepatobilijarnog trakta, CFTR protein je lokaliziran na apikalnoj membrani kolangiocita. Apsorpcija kloridnih iona, sekrecija bikarbonatnih iona i kontrola protoka vode važni su za regulaciju sastava i volumena žuči, stoga će disfunkcija CFTR proteina dovesti do zastoja u protoku žuči, proširenja izvodnih kanalića, upale i fibroze rezultirajući širokim spektrom mogućih kliničkih manifestacija bolesti od asimptomatskog povišenja vrijednosti jetrenih enzima, stetaoze i hepatosplenomegalije do ciroze jetre sa popratnim komplikacijama (10).

Sličnim mehanizmom dolazi i do opstrukcije unutar muškog reproduktivnog trakta čije epitelne stanice također sadrže CFTR protein. CFTR mutacija može rezultirati pojavom neplodnosti ne samo u osoba oboljelih od CF, već i u nosioca CFTR mutacije. Osim opstruktivnih poremećaja, CFTR mutacija se navodi i kao uzročnik urođenog obostranog

nedostatka sjemenovoda (od engl. *congenital bilateral absence of the vas deferens*, CBAVD) (11).

Za razliku od položaja CFTR proteina na apikalnoj membrani epitelnih stanica, u stanicama žlijezda znojica on je smješten na apikalnoj i bazolateralnoj membrani. Njegova uloga je reapsorpcija soli i vode iz znoja, stoga mutacija dovodi do povećanog gubitka soli znojenjem pa se upravo povišena koncentracija klorida u znoju koristi kao dijagnostički kriterij CF (12).

## 1.4. KLINIČKA SLIKA

### 1.4.1. Plućne manifestacije cistične fibroze

Plućne manifestacije cistične fibroze javljaju se rano u dječjoj dobi, progrediraju tijekom života te su glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta u oboljelih od CF.

Ranije opisanim patofiziološkim mehanizmom, nastaje dehidrirani, zgusnuti i žilavi sekret dišnih puteva te posljedično disfunkcija mukocilijarnog klirensa. Formiranjem endobronhalnih plakova i čepova, olakšano je naseljavanje bakterija te se javljaju učestale infekcije, a kronična upala i njeni produkti rezultiraju strukturalnim oštećenjem tkiva i formiranjem bronhiektazija. Takve promjene se nalaze u gotovo 30% djece s CF do 3. mjeseca života. Uz obilno nakupljanje gnojnog sekreta, opstrukciju i razvoj bronhiektazija, česta je i pojava atelektaza, najčešće zahvaćajući gornje plućne režnjeve (8).

Pacijenti se od najranije dobi prezentiraju respiratornim simptomima i znakovima u vidu perzistentnog i, u početku, suhog kašlja, dispnejom i zvižducima. Klinička slika vrlo često podsjeća na bronhiolitis. S vremenom, plućne manifestacije bolesti progrediraju uz razvoj kronične bronhopneumonije, pojavu učestalih bronhitisa, rekurirajućih pneumonija i hiperinflacije plućnog parenhima (13).

Za svaku dobnu skupinu oboljelih je karakteristična promjena mikrobioma donjeg dišnog sustava. Tijekom dječje dobi tipični kolonizatori su *S. aureus*, *H. influenzae* i *S. pneumoniae*, no s progresijom bolesti pojavljuju se tipični patogeni cistične fibroze, *S. aureus* i gram-negativne bakterije, od kojih je *P. aeruginosa* izoliran u više od 55% odraslih pacijenata. Rani izolati su nemukoidni i osjetljivi na antibiotike, no konverzijom u mukoidni oblik i formiranjem biofilma, razvijaju otpornost na imunološke mehanizme i antibiotsku rezistenciju. Konverzijom i razvojem rezistencije, dolazi do pogoršanja plućnih manifestacija i pada plućne funkcije u

oboljelih. Prevalencija meticilin-rezistentnog *S. aureus* (MRSA) iznosi oko 25%. Kronična infekcija sa *S. aureus* i *P. aeruginosa* povezuje se s većim morbiditetom i mortalitetom (8).

Ostali češći patogeni koji s progresijom plućne bolesti koloniziraju dišni sustav su *Stenotrophomonas maltophilia* s prevalencijom do 30%, *Achromobacter xylosoxidans* i *Burkholderia cepacia* kompleks (BCC) s mogućim razvojem cepacia sindroma koji se očituje akutnom nekrotizirajućom pneumonijom, bakterijemijom i pogoršanjem plućne funkcije (8).

Kod pacijenata su vrlo česta pogoršanja plućne bolesti u vidu egzacerbacija sa mogućim širokim spektrom kliničkih manifestacija, od izraženog produktivnog kašlja, dispneje, gubitka apetita te lošim općim stanjem, koje mogu biti praćene padom plućne funkcije, a ponekad i uz razvoj respiratornog zatajenja. Etiologija egzacerbacija je multifaktorska, a najčešće nastaju kao posljedica virusnih infekcija, promjena unutar mikrobioma dišnog sustava u vidu pojave novih patogena te povećanja broja postojećih ili kao posljedica alergija. Iako ne postoji definiran konsenzus o postavljanju dijagnoze plućne egzacerbacije, pri procjeni o stanju pacijenata prati se akutno pogoršanje kliničke slike kojom se pacijent prezentira uz nalaze laboratorijskih i ostalih potrebnih pretraga uz obaveznu spirometriju. Plućne egzacerbacije su česti uzrok morbiditeta u CF pacijenata, ponekad praćene ireverzibilnim padom plućne funkcije i pogoršanjem kvalitete života (14).

Starenjem bolesnika češće se javljaju komplikacije od kojih su najznačajnije hemoptize i razvoj pneumotoraksa.

Pneumotoraks, pojava zraka u pleuralnom prostoru, je komplikacija koja se javlja u 3-4% oboljelih od CF. Tipična klinička prezentacija uključuje dispneju, tahipneju, hipoksiju i bolove u prsima te se javlja u osoba s uznapredovalom plućnom bolešću. Čimbenici rizika su ciste i bule podložne distenziji zbog nakupljanja zraka u alveolama uslijed opstrukcije dišnih puteva i velikih rezidualnih volumena (8).

Hemoptiza, iskašljavanje krvi, nastaje kao posljedica kronične upale i infekcija koje oštećuju krvne žile te se pojavljuje u starijih pacijenata i onih s težim stadijem bolesti. Može biti oskudna s pojavom nekoliko kapljica krvi u iskašljaju do masivne hemoptize sa gubitkom  $\geq$  240 ml krvi u 24 sata (8).

Progresivan tijek cistične fibroze rezultira pogoršanjem plućne funkcije te nemogućnošću održavanja normalne arterijske oksigenacije dovodeći do kroničnog respiratornog zatajenja. Uslijed kronične hipoksije i strukturnih promjena plućnih krvnih žila, dolazi do razvoja plućne

hipertenzije, koja se definira kao povišenje srednjeg tlaka u plućnoj arteriji  $\geq 25\text{mmHg}$ , rezultirajući razvojem *cor pulmonale* (8).

## **1.4.2. Izvanplućne manifestacije cistične fibroze**

### **1.4.2.1. Egzokrina insuficijencija gušterače**

Uz plućnu bolest, egzokrina insuficijencija gušterače je najčešća manifestacija CF te 85% oboljelih razvije insuficijenciju unutar prve godine života. Sekret povećane viskoznosti, smanjenog volumena i nižeg pH začepljuje izvodne kanale gušterače dovodeći do oštećenja u vidu fibroinflatornih procesa i propadanja tkiva gušterače. Poremećaj lučenja gušteračnih enzima rezultira maldigestijom i malapsorpcijom, a posebice poremećajem u apsorpciji lipida i vitamina topljivih u masti (A, D, E, K). Klasični simptomi i znakovi su gubitak tjelesne težine, nadutost, dispepsija i steatoreja te se javljaju nakon gubitka enzimatske sekrecije većeg od 90%. U djece se može prezentirati kao zastoj u rastu i razvoju, a u odraslih pogoršanjem nutritivnog statusa i gubitkom na tjelesnoj težini. Također, negativan učinak malnutricije očituje se povećanom incidencijom respiratornih infekcija te upalnim i strukturnim promjenama dišnih puteva. Dio oboljelih može imati smanjenu, ali dostatnu količinu enzima gušterače za normalan rast, razvoj i odražavanje povoljnog nutritivnog statusa, iako će dio njih razviti insuficijenciju tijekom života (13,15).

Insuficijencija je povezana sa CFTR mutacijom te tako mutacije klase I-III rezultiraju težom opstrukcijom izvodnih kanala gušterače i ranijim razvojem insuficijencije, dok je za mutacije klasa IV-VI karakteristična blaža opstrukcija i kasniji razvoj insuficijencije (15).

Dijagnostički se određuje mjerenjem koncentracije fekalne elastaze u stolici, a budući da je, uz plućnu funkciju, nutritivni status važan čimbenik preživljenja, izuzetno je važno njegovo praćenje i korekcija nadomjesnom terapijom. Kao pokazatelj uhranjenosti koristi se indeks tjelesne mase (od engl. *body mass index*, BMI) čije su ciljne vrijednosti za CF pacijente na ili iznad 50. percentile za djecu,  $\geq 22\text{ kg/m}^2$  za žene i  $\geq 23\text{ kg/m}^2$  za muškarce (16).



### **1.4.2.2. Hepatobilijarne manifestacije cistične fibroze**

Bolest jetre povezana s cističnom fibrozom (od engl. *cystic fibrosis liver disease*, CFLD) entitet je koji se pojavljuje u 40% oboljelih od CF (17).

Unutar hepatobilijarnog trakta, CFTR protein je lokaliziran na membrani kolangiocita, stoga će disfunkcija CFTR-a dovesti do nakupljanja guste viskozne žuči, zastoja u protoku, proširenja izvodnih kanalića, upale i fibroze. Klinička prezentacija može varirati od blagih povišenja jetrenih i žučnih enzima, steatoze i hepatosplenomegalije do ciroze s pojavom žutice, poremećaja koagulacije, portalne hipertenzije, ascitesa i krvarenja iz varikoziteta (17).

Rano prepoznavanje CFLD-a od iznimne je važnosti jer se klinički simptomi pojavljuju u uznapredovalom stadiju bolesti. Kao dijagnostički kriteriji CFLD-a koriste se: klinička evaluacija, određivanje jetrenih enzima, mjerenje protrombinskog vremena i ultrazvuk. Terapija uključuje primjenu ursodeoksikolne kiseline i nadomjestak vitamina topljivih u mastima, dok je u slučaju ciroze jedina terapijska mogućnost transplantacija jetre (18).

### **1.4.3. Komplikacije cistične fibroze**

#### **1.4.3.1. Kronični rinosinitis**

Hiperviskoznost sekreta gornjih dišnih puteva i oštećena mukocilijarna funkcija predisponira oboljele od CF za razvoj kroničnih bakterijskih infekcija i upala uslijed čega može doći do razvoja kroničnog rinosinitisa sa ili bez nazalnih polipa. Iako mali broj pacijenata prijavljuje simptome upale sinusa pa se smatra da se radi o komplikaciji koja se nedovoljno dijagnosticira i liječi, u velikog broja oboljelih u odrasloj dobi nalaze se radiološki ili endoskopski nalazi upale sinusa te otprilike dvije trećine pacijenata razvija kronični rinosinitis s nazalnim polipima (19,20).

Pacijenti s kroničnim rinosinitisom i nazalnom polipozom prijavljuju simptome nazalne opstrukcije, dok oni bez polipoze češće prijavljuju glavobolju kao vodeći simptom. U dječjoj dobi, tipična klinička prezentacija može uključivati nazalnu opstrukciju, rinoreju, postnazalno slijevanje, anosmiju i disanje na usta (20).

Dijagnoza se postavlja na temelju kliničke slike i endoskopije ili slikovnih pretraga. Liječenje je primarno simptomatsko – lokalno ili sistemsko, a u slučaju refraktorne bolesti operativno (19).

#### **1.4.3.2. Šećerna bolest pridružen cističnoj fibrozi**

Šećerna bolest pridružen cističnoj fibrozi (od engl. *cystic fibrosis related diabetes*, CFRD) je komplikacija bolesti koja nastaje kao posljedica nedostatnog lučenja inzulina u gušterači. Povezana je s pogoršanjem plućne funkcije, nutritivnog statusa i mikrovaskularnim posljedicama kao i drugi oblici dijabetesa, ali čini i znatno opterećenje za pacijente. Prevalencija šećerne bolesti raste s dobi te u odrasloj dobi iznosi 40-50% (21).

Dosadašnjim istraživanjima se nije dokazala prisutnost CFTR proteina na beta stanicama gušterače te se, iako je etiologija CFRD-a kompleksna, može objasniti propadanjem otočića gušterače uslijed kronične upale kao posljedice cistične fibroze. Kao rizični faktor za razvoj šećerne bolesti navode se dob, ženski spol, klase CFTR mutacija I-III, pozitivna obiteljska anamneza šećerne bolesti tipa 2, insuficijencija gušterače, CFLD, transplantacija organa i sistemska upotreba kortikosteroida (21).

Pacijenti su vrlo često asimptomatski, stoga se preporuča godišnja provjera razine šećera u krvi koja uključuje određivanje glukoze natašte, OGTT (od engl. *oral glucose tolerance test*) i HbA1c. Temeljna terapija je primjena inzulina. Makrovaskularne komplikacije u sklopu CFRD-a su rijetke, a za mikrovaskularne komplikacije – nefropatiju, retinopatiju i neuropatiju preporuča se probir svakih 5 godina (21).

#### **1.4.3.3. Sindrom distalne crijevne opstrukcije**

Sindrom distalne opstrukcije crijeva (od engl. *distal intestinal obstruction syndrome*, DIOS) u oboljelih od cistične fibroze karakterizira djelomična ili potpuna opstrukcija područja terminalnog ileuma i cekuma. Nastaje zbog nakupljanja gustog crijevnog sekreta i sluzi uslijed sekrecijskog poremećaja enterocita i gušterače, poremećaja crijevnog motiliteta i kronične upale. Prevalencija ove gastrointestinalne komplikacije u CF populaciji iznosi 10-22% (22). Čimbenici rizika za razvoj sindroma distalne opstrukcije crijeva su mutacije klase I-

III, insuficijencija gušterače, malapsorpcija masti, dehidracija, anamneza ranijeg mekonijskog ileusa, CFRD i transplantacija organa (23).

DIOS je karakteriziran akutnim početkom simptoma koji uključuju abdominalnu bol lokaliziranu u donjem desnom kvadrantu, nadutost, mučninu, povraćanje i opstipaciju. Prilikom kliničkog pregleda moguće je palpirati tvrdu tumefakciju ileocekalno. Dijagnoza se potvrđuje nativnom snimkom abdomena uz nalaz dilatacije crijevnih vijuga, razina tekućine u tankom crijevu i prisutnost fekalne mase u ileocekalnom području (23). Cilj liječenja je očistiti sadržaj crijeva i spriječiti potpunu opstrukciju. Liječenje laksativima ili klizmama omekšava sadržaj crijeva te olakšava pražnjenje, dok je u rijetkim slučajevima potrebno kirurško liječenje opstrukcije. Izuzetno je važno provoditi preventivne mjere koje uključuju unos dovoljnih količina tekućine, prehranu bogatu vlaknima, upotrebu enzima gušterače, redovitu tjelesnu aktivnost i upotrebu laksativa (22).

#### **1.4.3.4. Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)**

Gastroezofagealna refluksna bolest češće se javlja u oboljelih od CF nego u općoj populaciji s prevalencijom od 67% u djece i 87% u pacijenata odrasle dobi. Kao čimbenici rizika navode se relaksacija donjeg ezofagealnog sfinktera, usporeno pražnjenje želuca, prehrana bogata mastima, kronični kašalj, fizioterapija dišnog sustava, plućne manifestacije CF i terapija beta-2 adrenergičkim antagonistima. Dugotrajna i neliječena bolest može voditi razvoju Barrettova jednjaka i karcinoma jednjaka. Izbor liječenja su inhibitori protonske pumpe uz prilagođenu prehranu i adekvatnu hidraciju (23).

#### **1.4.3.5. Bolest kostiju povezana sa cističnom fibrozom**

Bolest kostiju povezana sa cističnom fibrozom uglavnom se dijagnosticira u odraslih osoba, no koštani defekti se javljaju već u ranoj dobi. Bolest se očituje u vidu osteopenije i osteoporoze. Osteopenija i osteoporoza su poremećaji kostiju karakterizirani smanjenjem koštane mase i promjenom strukture koštanog tkiva, s time da je osteopenija stanje koje prethodi osteoporozi i označava blaži gubitak koštane mase. Gubitak koštane mase i razvoj osteoporoze rezultiraju povećanom krhkošću kostiju i većim rizikom od prijeloma (24). Prevalencija osteopenije iznosi 50%, dok se osteoporoza pojavljuje u 10-34% oboljelih (25).

Poremećaj nutritivnog statusa i nedostatak vitamina D u oboljelih od CF dovode do smanjene apsorpcije kalcija važnog za mineralizaciju i održavanje gustoće kostiju te do povećanog lučenja PTH koji povećava koštanu resorpciju, dok kronična sistemska upala djeluje inhibitorno na osteoblaste uz povećanje aktivnost osteoklasta. U oboljelih od CF je stoga važna prevencija osteopenije i osteoporoze koja obuhvaća adekvatan unos vitamina D i kalcija, održavanje adekvatnog nutritivnog statusa te kontrola kroničnih infekcija i komplikacija CF (24).

#### **1.4.4. Reprodukcija i cistična fibroza**

##### **1.4.4.1. Neplodnost u muškaraca**

Neplodnost pogađa gotovo 98% muškaraca oboljelih od CF. Primarni uzrok neplodnosti je opstruktivna azospermija koju uzrokuje CBAVD uz atrofiju epididimisa i sjemene vrećice koji se razvijaju *in utero* uslijed CFTR mutacije. Anatomske promjene rezultiraju nedostatkom spermija u ejakulatu kao i njegovim smanjenim volumenom i promjenom sastava sekreta. Neplodnost i opstruktivna azospermija pogađaju i muškarce koji ne boluju od CF, ali nose 1 mutirani alel za CFTR gen ukazujući tako na važnu ulogu CFTR proteina u razvoju muškog reproduktivnog trakta. U većine muškaraca spermatogeneza i normalna testikularna građa su održane, no u dijela muškaraca spermatogeneza može biti pogođena CFTR mutacijom što se povezuje s ekspresijom CFTR gena u spermijima (26).

Neplodnost se može razviti i kao posljedica hipogonadizma s proširenom kliničkom prezentacijom koja, uz neplodnost, uključuje odgođeni pubertet s nedostatnim razvojem sekundarnih spolnih obilježja u adolescenata te utjecajem na mišićnu masu, mineralnu gustoću kostiju, libido, umor i raspoloženje u odrasloj dobi (26).

Dijagnostički pristup muškarcima s problemom neplodnosti uključuje nalaz razine gonadotropina i testosterona, palpaciju skrotuma, transrektalni ultrazvuk i analizu sjemena s nalazom azospermije, manjeg volumena ejakulata, nižeg udjela fruktoze i nižeg pH (26).

Reprodukcija se može ostvariti koristeći mikrokirurške metode aspiracije sjemena: PESA – perkutana epididimalna aspiracija sjemena, MESA – mikroskopska epididimalna aspiracija sjemena, TESA – testikularna aspiracija sjemena, TESE – testikularna ekstrakcija sjemena te metode potpomognute oplodnje (MPO) poput intracitoplazmatske injekcije spermija kojom se

jedan spermij uvodi izravno u citoplazmu jajne stanice, a stope trudnoće iznose i do 63%. Hipogonadizam se liječi nadomjesnom terapijom testosterona (26).

#### **1.4.4.2. Smanjena plodnost u žena**

Za razliku od muškaraca s CF čija je prevalencija neplodnosti visoka, u žena se neplodnost pojavljuje sa prevalencijom od 20 do 35%. U žena sa CF ne postoje strukturne anomalije vezane uz CFTR mutaciju, već se poremećaj fertiliteta javlja kao posljedica niza drugih čimbenika vezanih uz bolest.

Početak puberteta i pojava menarhe u djevojaka mogu biti odgođeni uslijed lošijeg nutritivnog statusa koji i kasnije u odrasloj dobi može biti razlog anovulacije i amenoreje. CFTR protein je prisutan na epitelnim stanicama vrata maternice te će stoga mutacija dovesti do stvaranja guste sluzi koja otežava penetraciju spermija. Također, poremećaj transporta bikarbonata na površini endometrija utječe na promjenu pH tekućine stvarajući neprikladan okoliš za kapacitaciju spermija i oplodnju jajne stanice.

Dijagnostički pristup pacijenticama sastoji se od utvrđivanja razloga neplodnosti, radi li se o strukturnoj anomaliji ili anovulaciji te je li neplodnost povezana s osnovnom bolešću. S obzirom na razlog neplodnosti, provodi se primjereno liječenje koje može uključivati i neke od metoda potpomognute oplodnje.

Trudnoća predstavlja veliki izazov za žene sa CF zbog mogućeg razvoja brojnih komplikacija te zahtijeva intenzivnu perinatalnu skrb multidisciplinarnog tima o čemu će više biti rečeno u nastavku (33,34).

### **1.5. DIJAGNOZA**

Dijagnoza cistične fibroze je primarno klinička, a potvrđuje se laboratorijskom pretragom. Na cističnu fibrozu ćemo posumnjati u djeteta koje već u ranoj životnoj dobi zaostaje u rastu i razvoju uslijed maldigestije i malapsorpcije. Karakteristične su učestale infekcije respiratornog sustava, opstruktivne smetnje te pogoršanje plućne funkcije s odrastanjem. Lučenjem slanijeg znoja ta su djeca podložna razvoju učestalih dehidracija. Ukoliko novorođenče po rođenju razvije mekonijski ileus, važno je posumnjati na CF i obaviti potrebnu dijagnostiku. U zemljama u kojima se provodi novorođenački probir, nalaz

pozitivnog testa indikacija je za provođenje laboratorijske pretrage. Također, opravdano je postaviti sumnju na bolest i u slučaju postojanja pozitivne obiteljske anamneze na CF (13).

Novorođenački probir je oblik sekundarne prevencije koji obuhvaća sustav organiziranog traganja za određenim prirođenim bolestima u svrhu prepoznavanja oboljelih u ranoj fazi bolesti s ciljem rane intervencije. Protokol novorođenačkog probira CF obuhvaća uzimanje suhe kapi krvi iz pete novorođenčeta, u razdoblju između 48-72 sata nakon porođaja. U krvi se mjeri razina imunoreaktivnog tripsinogena (IRT), a u slučaju patološkog nalaza daljnja dijagnostika obuhvaća test klorida u znoju i genetsku analizu. Implementacijom novorođenačkog probira otkiva se sve veći broj oboljelih, a dob dijagnoze pomaknula se na prva 3 mjeseca života. Novorođenački probir na CF trenutno se još ne provodi u Hrvatskoj (3,27).

Iako se CF primarno dijagnosticira u dječjoj dobi, ponekad oboljeli ostaju neprepoznati do odrasle dobi uslijed slabije razvijene kliničke slike te je mogućnost kasne dijagnoze važno imati na umu prilikom pristupa pacijentima koji se prezentiraju simptomima karakterističnim za CF. Oboljeli se uobičajeno prezentiraju plućnim manifestacijama CF, no česti su i neplodnost u muškog spola, rinosinitis i pankreatitis (28).

Tablica 1. prikazuje dijagnostičke kriterije za CF. Bolest je dokazana ukoliko postoji barem jedan kriterij iz stupca A i barem jedan kriterij iz stupca B (27).

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za CF

<b>A</b>		<b>B</b>	
Jedna ili više karakterističnih fenotipskih odlika	<b>+</b>	Povećana koncentracija Cl u znoju (barem 2 nalaza)	<b>ili</b>
<i>ili</i>		Identifikacija 2 mutacije CFTR gena	
Pozitivna obiteljska anamneza (brat ili sestra s CF)		<i>ili</i>	
<i>ili</i>		* Poremećaj transporta iona u nosnoj sluznici	
*Pozitivni novorođenački skrining			

\*ne radi se sustavno u Hrvatskoj

Test klorida u znoju, kojim se određuje koncentracija  $\text{Cl}^-$  u znoju, zlatni je standard za dijagnostiku CF u djece i odraslih. Izvodi se u tri faze: 1. faza poticanja znojenja pilokarpinom, 2. faza prikupljanja znoja i 3. faza mjerenja koncentracije  $\text{Cl}^-$  prikupljenog na filter papiru (29). Povećanom koncentracijom  $\text{Cl}^-$  u znoju smatraju se vrijednosti  $>60\text{mmol/L}$ , dok je iznos graničnih vrijednosti u rasponu od 30 do 59  $\text{mmol/L}$ . Test klorida u znoju je izuzetno pouzdan u dijagnostici CF, no u manje od 1% oboljelih nalaz  $\text{Cl}^-$  u znoju je unutar graničnih ili normalnih vrijednosti te se u tih osoba dijagnoza potvrđuje identifikacijom genske mutacije ili mjerenjem potencijala u sluznici nosa (27).

Prilikom utvrđivanja dijagnoze CF u slučaju tipične kliničke slike i pozitivnog testa na kloride u znoju, provodi se identifikacija genske mutacije što je od izuzetnog značaja za provođenje liječenja CFTR modulatorima (27).

Osim klasične kliničke slike CF koja obuhvaća respiratorne i gastrointestinalne simptome, gubitak soli te neplodnost u muškog spola, važno je prepoznati i atipičnu prezentaciju CF koja predstavlja monosimptomatski oblik bolesti i to najčešće kronični recidivirajući pankreatitis i neplodnost u muškog spola. U tih pojedinaca obično se identificira jedna blaža mutacija, a ponekad ni jedna. U osoba sa atipičnom prezentacijom bolesti, u onih s graničnim vrijednostima  $\text{Cl}^-$  u znoju ili nedokazanom CFTR mutacijom, nužno je nastaviti s daljnjim dijagnostičkim postupcima u svrhu otkrivanja kliničkih entiteta vezanih uz CF ili u svrhu utvrđivanja druge dijagnoze (27).

## **1.6. LIJEČENJE CISTIČNE FIBROZE**

Budući da je CF progresivna, multisistemska bolest, samo liječenje je kompleksno i zahtijeva multidisciplinarni pristup. Cilj liječenja je postići poboljšanje u kliničkoj slici, sprječavanje komplikacija i poboljšanje kvalitete života.

Kontrola respiratornih simptoma uključuje liječenje opstrukcije nastale nakupljanjem viskoznog sekreta te liječenje kroničnih infekcija i upala. U cilju smanjenja viskoznosti sekreta dišnih puteva primjenjuju se inhalacije hipertonične otopine soli ( $\text{NaCl}$ ) koja osmotskim djelovanjem povećava vlažnost dišnih puteva i poboljšava mukocilijarni klirens. Nakupljeni sekret unutar dišnih puteva sadrži velike količine izvanstanične DNA oslobođene degradacijom leukocita uslijed stalnih infekcija te se u svrhu njezine razgradnje koristi rekombinirana humana deoksiribonukleaza 1 (dornaza alfa). U svrhu čišćenja dišnih puteva

koristi se i fizioterapija prsnog koša koja uključuje metode poput perkusije, vibracije, autogene drenaže, aktivnog ciklusa disanja, itd. Inhalacijski antibiotici (npr. tobramicin, kolistin, aztreonam) koriste se u liječenju kronične kolonizacije dišnih puteva. Azitromicin se koristi u liječenju CF dominantno zbog imunomodulatornog djelovanja što pomaže u smanjenju broja plućnih egzacerbacija i održavanju bolje plućne funkcije. Uzima se kao dio kronične terapije tri puta tjedno u dozi od 500 mg. Pogoršanja u vidu plućnih egzacerbacija liječe se peroralnom ili parenteralnom ciljanom antimikrobnom terapijom kao i suportivnim liječenjem ovisno o kliničkoj prezentaciji (30).

U bolesnika s CF važna je i prevencija infekcija cijepljenjem. Djeca se cijepi prema kalendaru cijepljenja, osim ako nema drugih kontraindikacija. Uz obavezan program cijepljenja, preporuča se cijepljenje protiv varicelle, pneumokoka, hepatitisa A i sezonsko cijepljenje protiv gripe, svake godine od 6. mjeseca života nadalje.

Liječenje gastrointestinalnih poremećaja koji uzrokuju malapsorpciju i malnutriciju provodi se nadomjesnom terapijom enzima gušterače, liposolubilnih vitamina A, D, E i K te pravilnom i uravnoteženom prehranom (15).

Ovisno o razvoju ostalih izvanplućnih manifestacija i komplikacija CF, primjenjuju se oblici liječenja navedeni ranije.

CFTR modulatori predstavljaju oblik terapije usmjeren na konačni genski produkt. Oni moduliraju funkciju abnormalnog CFTR proteina u organizmu. Postoje dvije vrste CFTR modulatora: CFTR potencijatori i CFTR korektori. Potencijatori (ivakaftor) utječu na cAMP posredovanu aktivnost CFTR kanala povećavajući njegovu funkcionalnost u membrani, a korektori (lumakaftor, tezakaftor, eleksakaftor) ispravljaju pogreške u sintezi CFTR proteina prilikom prolaska kroz staničnu citoplazmu (4).

U Hrvatskoj je liječenje CFTR modulatorima odobreno u listopadu 2021. godine. Dvojna kombinacija lumakaftor/ivakaftor (Orkambio) odobrena je u bolesnika iznad 2. godine života s dvije varijante F508del. Trojna kombinacija eleksakaftor/tezakaftor/ivakaftor (Kaftrio + Kalydeco) odobrena je u bolesnika iznad 12. godine života za F508del homozigote i heterozigote, a od ožujka 2023. godine odobrena je za bolesnike iznad 6. godine života uz barem jednu F508del mutaciju. U Hrvatskoj, zbog velikog broja bolesnika sa barem jednom F508del mutacijom, velika većina oboljelih je na trojnoj kombinaciji, što konkretno znači da od odraslih bolesnika samo 1 oboljeli nema indikaciju za primjenu CFTR modulatora (4).



Implementacija CFTR modulatora u terapiju CF očituje se poboljšanjem plućne funkcije, smanjenim brojem plućnih egzacerbacija i hospitalizacija te smanjenom potrošnjom antibiotika. Uviđa se i poboljšanje nutritivnog statusa, smanjenje komplikacija gastrointestinalnog sustava te pozitivan utjecaj na CFRD i CFLD (4).

Za pacijente sa uznapredovalom plućnom bolesti jedna od terapijskih opcija je transplantacija pluća. Transplantacija pluća pruža odlične kratkoročne i dugoročne ishode s medijanom preživljenja od 10 godina. (31) Opće indikacije za transplantaciju pluća su uznapredovala plućna bolest koja ne odgovara na terapiju, vjerojatnost veća od 50% za smrtni ishod u naredne 2 godine i vjerojatnost veća od 80% za petogodišnje preživljenje nakon transplantacije uz dodatne specifične kriterije u oboljelih od CF. Prema podacima znanstvenog registra primatelja organa (od engl. *The Scientific Registry of Transplant Recipients*), implementacijom CFTR modulatora u liječenje uviđa se trend smanjenja broja transplantacija pluća u oboljelih od CF. Od uvođenja terapije CFTR modulatorima u Hrvatskoj niti jedan pacijent sa CF nije stavljen na listu za transplantaciju pluća (32).

## **2. CISTIČNA FIBROZA I TRUDNOĆA**

Napretkom u liječenju cistične fibroze te implementacijom CFTR modulatora u liječenje oboljelih, došlo je do poboljšanja u kliničkoj prezentaciji osoba sa CF, povećava se broj pacijenata u odrasloj dobi kao i medijan preživljenja. S time u vezi, suočavamo se s novim izazovima koje nosi odrasla dob pacijenata poput osnivanja obitelji i trudnoće.

Prvi izvještaj o uspješno iznijetoj trudnoći žene sa CF zabilježen je 1960. godine, no žena je umrla u postpartalnom razdoblju. U današnje vrijeme su ishodi trudnoća za majku i dijete znatno poboljšani, iako trudnoća i dalje nosi zdravstvene rizike koji se nastoje umanjiti planiranjem trudnoće kroz prekonceptijsko razdoblje te intenzivnim praćenjem kroz antenatalno i postpartalno razdoblje. Od 2019. godine, kada je velik broj oboljelih započeo sa terapijom CFTR modulatorima, zabilježeno je povećanje broja trudnoća u žena oboljelih od CF. Prema podacima Registra pacijenata za cističnu fibrozu u SAD-u, u razdoblju između 2010. i 2019. godine, godišnje stope trudnoće iznosile su između 200 i 310, a u 2020. godini taj se broj udvostručio te se uslijed pozitivnih trendova očekuje i daljnji porast broja trudnoća u budućnosti (33).

### **2.1. Prekonceptijska skrb**

Prekonceptijska skrb predstavlja važan početni korak u planiranju osnivanja obitelji u osoba sa CF. Nesigurnost o budućnosti, mogućem daljnjem pogoršanju bolesti, odražavanje ravnoteže između uloge pacijenta i roditelja te rizik od prerane smrti razlozi su za zabrinutost prilikom donošenja odluke o stvaranju obitelji. Osim o pitanjima za daljnju budućnost, postoji zabrinutost i za samu trudnoću u vidu utjecaja trudnoće na osnovno stanje bolesti, kasniji oporavak te mogućnost za rađanje djeteta sa CF (34).

Razgovor o temi reprodukcije valjalo bi započeti već u adolescentno doba kako bi do trenutka donošenja odluke o osnivanju obitelji osobe bile upoznate s mogućim problemima i rizicima koje nosi trudnoća. Potrebno je osigurati savjetovanje i otvoreni dijalog između roditelja i djece oboljele od CF, kao i odraslih pojedinaca i parova kako bi bili spremni na informirano donošenje odluka u skladu s njihovim ciljevima (34).

### **2.1.1. Genetsko savjetovanje**

Genetsko savjetovanje je proces pružanja informacija pojedincima i obiteljima o nasljednim bolestima i rizicima. Analizom obiteljske anamneze i pregledom medicinske dokumentacije utvrđuje se rizik pojave genetskih poremećaja. Pružanjem informacija o genetici, nasljednim obrascima, specifičnim informacijama relevantnima za obitelj kao i pružanje emocionalne podrške i pomoći u razumijevanju i prilagodbi riziku za rađanje oboljelog djeteta, važni su aspekti genetskog savjetovanja.

Genetski savjetnici pomažu budućim roditeljima da shvate moguće rizike za nasljeđivanje cistične fibroze ali i različite aspekte same bolesti, ističući kako genetska podloga ne daje potpunu predikciju bolesti. Raspravom o opcijama osnivanja obitelji, kao i o dostupnim metodama probira i prenatalnog dijagnostičkog testiranja, načinima praćenja trudnoće, planiranju poroda i neonatalne skrbi poboljšavaju se znanja pacijenata i olakšava donošenje odluke o opcijama za planiranje obitelji. Naglašava se i važnost povezivanja s dodatnim resursima za planiranje obitelji, porodništvo i postnatalnu skrb (34).

### **2.1.2. Genetsko testiranje**

Genetsko testiranje predstavlja važan aspekt prekonceptijske skrbi. Ono se preporuča obaviti u sklopu prekonceptijske obrade ili što skorije nakon saznanja o trudnoći. Budući da je dijete majke oboljele od CF siguran nositelj jedne mutacije CFTR gena, genetskim testiranjem partnera određuje se rizik za rađanje djeteta sa CF. Paneli za genetsko testiranje CF sadrže najčešće mutacije koje se pojavljuju u populaciji što dovodi do mogućih propuštanja pozitivnih rezultata, stoga negativan rezultat ne eliminira u potpunosti šansu za oboljenjem od CF. U današnje vrijeme sve se više provodi metoda sekvenciranja sljedeće generacije koja omogućuje sveobuhvatno genetsko ispitivanje koje može otkriti širok spektar mutacija u CFTR genu, a unatrag nekoliko godina provodi se i u Hrvatskoj, u Kliničkom bolničkom centru Zagreb. Ukoliko je partner nositelj mutacije, preporuča se dodatno genetsko savjetovanje o reproduktivnim opcijama, preimplantacijskom genetskom testiranju i prenatalnom dijagnostičkom testiranju (35).

### 2.1.3. Planiranje trudnoće

Žene oboljele od CF uobičajeno nemaju anatomske abnormalnosti vezane uz osnovnu bolest, no prije ere CFTR modulatora postojale su komplikacije vezane uz začecje i to zbog stvaranja viskozne cervikalne sluzi, nepovoljnog okoliša za kapacitaciju spermija, lošeg nutritivnog statusa i slabije plućne funkcije. U današnje vrijeme vidljiv je trend porasta broja trudnoća, a posebno se povećava broj neplaniranih trudnoća što se povezuje s boljom skrbi i implementacijom CFTR modulatora u liječenje i to zahvaljujući prvenstveno njihovom djelovanju na vaginalnu sluz. S obzirom na povećane medicinske rizike neplanirane trudnoće, ističe se važnost razgovora o kontracepciji i seksualnoj aktivnosti među adolescenticama i ženama sa CF (34).

U žena sa CF smanjena je stopa korištenja kontracepcije u usporedbi s općom populacijom. Najčešće korištene metode kontracepcije su hormonalna kontracepcija i primjena kondoma. Oblici kontracepcije koji se smatraju sigurnima za upotrebu u žena sa CF su progestinska oralna kontracepcija, intrauterini progestinski ulošci, bakreni intrauterini ulošci, progestinski potkožni implantanti te mehanički oblici kontracepcije. Primjena kombinirane hormonske kontracepcije i pripravaka koji sadrže estrogen predstavlja rizik za oboljele od CF te se veže uz povećani rizik za razvoj tromboembolijskih incidenata u osoba sa CFLD, CFRD, uslijed dugotrajnih hospitalizacija te posljedično stečenoj trombofiliji uslijed kronične upale, a kontraindicirana je u osoba sa plućnom hipertenzijom. Primjena depo medroksiprogesteron acetata nije primjerena u CF pacijentica sa osteopenijom i osteoporozom zbog učinka smanjenja mineralne gustoće kostiju. Interakcija oralnih kontraceptiva sa CFTR modulatorima opisana je u slučaju primjene lumakaftora. Budući da je lumakaftor snažan induktor jetrenog CYP3A enzima, kojim se djelomično metaboliziraju oralni kombinirani hormonski kontraceptivi, njihovom zajedničkom primjenom smanjuje se kontraceptivni učinak (34).

Liječenje neplodnosti metodama potpomognute oplodnje u žena sa CF najčešće obuhvaća stimulaciju i indukciju ovulacije, intrauterinu inseminaciju i izvantjelesnu oplodnju.

Stimulacija ovulacije je postupak kod kojeg se jajnik lijekovima potiče na višestruku folikulogenezu, tj. da se u jednom ciklusu proizvede više jajnih stanica. Lijekovi koji se koriste za stimulaciju ovulacije su peroralni preparati poput klomifen citrata ili inhibitora aromataze te parenteralni preparati gonadotropina. Klomifen citrat je selektivni modulator estrogenskih

receptora (SERM) koji neizravno povećava sekreciju i aktivnost gonadotropina. Istim lijekovima potiče se i indukcija ovulacije u pacijentica s amenorejom i anovulacijskim ciklusima (36).

Postupci MPO mogu se provoditi u prirodnom ili stimuliranom menstrualnom ciklusu. U stimuliranom ciklusu proizvodi se više zrelih jajnih stanica te se na taj način omogućava veća uspješnost po postupku (36).

Inseminacija je postupak obrade sjemena i njegovo unošenje u maternicu ili jajovod u spontanom ili induciranom ciklusu. Prilikom stimulacije ovulacije za intrauterinu inseminaciju cilj je postići monofolikularnost. Inseminacija može biti intrauterina ili intratubarna te se obje metode mogu koristiti homolognim ili heterolognim sjemenom (36).

Izvantjelesna oplodnja je postupak spajanja gameta izvan tijela, u embriološkom laboratoriju uz naknadno unošenje embrija u maternicu. Postupak se sastoji od stimulacije i indukcije ovulacije čiji je cilj postići višestruku folikulogenezu, aspiracije zrelih jajnih stanica, pripreme jajnih stanica i sjemena u laboratoriju, oplodnje i kontrole zametka, prijenosa zametka te kontrole funkcije i održavanja žutog tijela. Postupak se može izvesti pomoću vlastitih ili donorskih gameta. Izvantjelesna oplodnja može se kombinirati s preimplantacijskom genetskom dijagnostikom (36).

Stopa uspješno iznijetih trudnoća nakon MPO manja je nego u općoj populaciji zbog komplikacija vezanih uz CF i to dominantno plućnih manifestacija uz pad plućne funkcije i lošijeg nutritivnog statusa (34).

Razmatranje reproduktivnih ciljeva i želja za očuvanjem plodnosti važno je i u osoba koje se pripremaju za transplantaciju organa. Pohrana jajnih stanica prije transplantacije pruža mogućnost za trudnoću nakon transplantacije. Budući da takve situacije zahtijevaju multidisciplinarni pristup, razgovori o očuvanju plodnosti trebaju biti pravovremeni i prilagođeni kliničkoj situaciji (34).

#### **2.1.4. Prediktivni čimbenici ishoda trudnoća vezani uz CF**

Prediktivni čimbenici ishoda trudnoća vezani uz CF, a koje je potrebno optimizirati kako bi se smanjio morbiditet majke i djeteta su plućna funkcija, egzokrina insuficijencija gušterače i nutritivni status te šećerna bolest vezana uz CF (37).

Plućna funkcija izuzetno je važan prediktor stanja bolesti, ali i potencijalnog učinka trudnoće na promjene u vidu njezina pogoršanja. Kao prediktivni faktor koristi se FEV1 (od engl. *forced expiratory volume in 1 second*) određen spirometrijom. Vrijednosti FEV1  $\leq$  60% značajno povećavaju rizik od kliničkog pogoršanja CF za vrijeme trudnoće, pojave češćih plućnih egzacerbacija te rizika u vidu prijevremenog poroda, poroda carskim rezom i male porođajne težine djeteta. Implementacijom CFTR modulatora u terapiju, kao i uz primjenu mukolitika, hipertoničnih otopina soli i azitromicina, poboljšava se plućna funkcija u prekonceptijskom razdoblju. Plućna hipertenzija i *cor pulmonale* apsolutna su kontraindikacija za trudnoću (33).

Egzokrina insuficijencija gušterače zbog malapsorpcije rezultira lošim nutritivnim statusom i gubitkom na tjelesnoj težini, a koji se povezuju sa prijevremenim porodom i niskom porođajnom težinom djeteta. Stoga su nadomjesna terapija enzima gušterače, vitamina topljivih u masti, pravilna prehrana te uzimanje enteralnih pripravaka po potrebi, uz postizanje vrijednosti BMI od 22 kg/m<sup>2</sup>, ključni elementi prekonceptijske skrbi (37).

Zaključno, plućna funkcija uz vrijednost FEV1  $\leq$  60% i lošiji nutritivni status uz vrijednost BMI  $\leq$  21kg/m<sup>2</sup> prije trudnoće vežu se uz rizik prijevremenog poroda, a egzokrina insuficijencija gušterače uz rizik male porođajne težine (37).

U osoba sa šećernom bolesti vezanom uz CF važno je regulirati hiperglikemiju prije začeća budući da je povezana s rizikom za razvoj fetalnih malformacija. Liječenje CFRD-a provodi se primjenom inzulina i pravilnom prehranom uz ciljanu vrijednost HbA1c <6,5% u vrijeme začeća (37).

## **2.2. Trudnoća**

### **2.2.1. Antenatalna skrb**

Antenatalna skrb uključuje sprječavanje, prepoznavanje i liječenje svih bolesti i patoloških stanja trudnice koja mogu ugroziti trudnoću, prepoznavanje i zbrinjavanje fetalnih komplikacija, ali i savjetovanje te obrazovanje trudnice i njezine okoline. Prvi pregled u trudnoći treba učiniti što prije nakon postavljanje dijagnoze trudnoće, a učestalost pregleda se planira u ovisnosti o zdravstvenom stanju trudnice. U trudnica sa CF, antenatalna skrb

trebala bi uključivati preglede barem jednom mjesečno, u zadnjem tromjesečju svaka 2 tjedna ili češće ovisno o potrebi, a od 37. tjedna jednom tjedno (38).

Uz sve komponentne općeg, genitalnog i ultrazvučnog pregleda u ranoj i uznapredovaloj trudnoći koje se provode u ostalih trudnica, u trudnica sa CF važno je naglasiti praćenje plućne funkcije, nutritivnog statusa i razinu šećera u krvi tijekom trudnoće, budući da su to glavni prediktivni čimbenici ishoda trudnoće te, ovisno o ostalim postojećim komplikacijama vezanim uz CF, individualno pristupiti svakom antenatalnom pregledu (34).

Multidisciplinarnom timu koji sudjeluje u skrbi CF pacijentica, u trudnoći se pridružuju ginekolog porodničar, anesteziolog i neonatolog. Multidisciplinarni tim zadužen je za praćenje tijeka trudnoće i stanja osnovne bolesti uz sprječavanje i zbrinjavanje komplikacija CF, komplikacija vezanih uz trudnoću, fetalnih komplikacija, planiranje terapije i određivanje terapijskih ciljeva te planiranje porođaja i postpartalne skrbi (38).

Tijekom trudnoće moguće je provesti prenatalnu dijagnostiku kojom se dokazuju ili isključuju kromosomske anomalije, urođeni metabolički poremećaji, nasljedne bolesti i niz morfoloških abnormalnosti u fetusa. Najznačajniji neinvazivni testovi koji se koriste u okviru prenatalne dijagnostike su kombinirani probir i NIPT – neinvazivni prenatalni test. Rani kombinirani probir temelji se na kombinaciji ultrazvučnih i biokemijskih biljega pri čemu se procjenjuje rizik za nastanak kromosopatija. U drugome tromjesečju rade se dvostruki, trostruki i četverostruki probir koji također uključuju ultrazvučne i biokemijske biljege. NIPT otkrivaju i sekvenciraju izvanstaničnu fetalnu DNA iz uzorka majčine krvi te se s visokom pouzdanošću može detektirati rizik razvoja trisomija i ostalih fetalnih genetskih anomalija. Invazivni prenatalni testovi omogućuju kromosomsku analizu te se u pravilu provode u slučaju nalaza povišenog rizika za razvoj kromosopatija dobivenih neinvazivnim testovima. Kako bi se oni proveli potrebno je učiniti invazivni zahvat kojim se dobiva materijal pogodan za kariotipizaciju, a to su bipsija korionskih resica između 10. i 12. tjedna trudnoće te amniocenteza koja se radi između 15 i 18. tjedna trudnoće. Prenatalna dijagnostika u svrhu otkivanja CF u fetusa može se provesti u slučaju da je partner nosilac CFTR mutacije. Najčešće se provode metode invazivne prenatalne dijagnostike, a u novije vrijeme i neinvazivni prenatalni test slobodnom fetalnom DNA u majčinoj krvi uz napomenu veće pouzdanosti invazivnih metoda. Saznanje o CF u fetusa može usmjeriti daljnju antenatalnu i ranu neonatalnu skrb (34).

## **2.2.2. Utjecaj trudnoće na majčino i fetalno zdravlje**

### **2.2.2.1. Plućna funkcija**

U trudnoći dolazi do niza fizioloških promjena unutar dišnog sustava. Tijekom trudnoće bitno se mijenja plućna ventilacija kao posljedica djelovanja progesterona na respiratorni centar uz pojavu hiperventilacije i porasta inspiracijskog kapaciteta, a zbog podizanja dijafragme smanjen je funkcionalni rezidualni kapacitet što može zbog niskog ventilacijsko-perfuzijskog omjera negativno utjecati na izmjenu plinova. Uz ubrzano disanje povećani udisajni kapacitet osigurava porast minutne ventilacije. Rad disanja nije povećan zbog smanjenja otpora u dišnim putevima što može biti olakšanje za trudnice s opstruktivnim plućnim promjenama. Istodobno, postoji stanje kompenzirane respiratorne alkaloze koja olakšava difuziju CO<sub>2</sub> kroz placentalnu membranu. Navedene promjene mogu uzrokovati dispneju u trudnoći u zdravih žena, dok u žena sa CF mogu rezultirati pogoršanjem plućne funkcije što ovisi o plućnoj funkciji prije trudnoće (39). Pogoršanje plućne funkcije može dovesti do prijevremenog poroda, poroda carskim rezom i niske porođajne težine djeteta. Stoga je tijekom trudnoće važno držati plućnu bolest u sklopu CF pod kontrolom, uz nastavak primjene kronične terapije inhalacijskim antibioticima, lijekovima za čišćenje dišnih puteva i fizioterapijom prsnog koša.

Istraživanjem utjecaja trudnoće na plućnu funkciju u razdoblju nakon trudnoće, uvidjelo se da u većini slučajeva ne postoji znatan pad plućne funkcije u godinama nakon trudnoće u usporedbi s vrijednostima prije trudnoće, a koji bi se mogao pripisati samoj trudnoći. Pad plućne funkcije u godinama nakon trudnoće, korelirao je s općom CF populacijom. Također, uvidjelo se da nema razlike u preživljenju žena u usporedbi s ostatkom CF populacije (35).

Iako su neka istraživanja pokazala da nema značajnih razlika u stopama plućnih egzacerbacija tijekom trudnoće, podaci iz Epidemiološke studije o CF pokazali su povećanu uporabu inhalacijskih i intravenskih antibiotika u vrijeme trudnoće u usporedbi s ostatkom CF populacije. Za vrijeme trudnoće registriran je i veći broj ambulantnih posjeta kao i povećana stopa hospitalizacija (35).



### **2.2.2.2. Nutritivni status**

Povoljan nutritivni status ključan je za osiguranje optimalnog ishoda za majku i dijete. Kako je ranije spomenuto, postizanje povoljnog stanja uhranjenosti je ključan element prekonceptijske skrbi te ga je važno održati i tijekom trudnoće. Odgovarajući unos energije važan je za rast i razvoj fetusa i sposobnost majke da se prilagodi fiziološkim stresovima tijekom trudnoće. Potrebna je dodatna energija za stvaranje novih tkiva u fetusa i majke, kao i za pokretanje dodatne tjelesne mase tijekom tjelesnih aktivnosti. Ukupni kalorijski potrošak u trudnoći iznosi oko 300 kcal na dan, stoga trudnice trebaju uzeti dodatnih 300 kcal dnevno uz ono što su uzimale prije trudnoće. Ovisno o nutritivnom statusu dodatni energetske unos može varirati od preporučenog, stoga je važna prilagodba unosa kalorija i ostalih nutritivnih komponenti ovisno o individualnim potrebama. Prema smjernicama, za trudnice s normalnom vrijednošću BMI (18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) preporuča se porast tjelesne težine tijekom trudnoće od 11,5 do 16,0 kg. U slučaju niskog BMI (<18,5 kg/m<sup>2</sup>) preporuča se porast tjelesne težine od 12,5 do 18,0 kg, dok se za trudnice s BMI>25 kg/m<sup>2</sup> preporuča porast tjelesne težine od 7 do 11,5 kg. U eri CFTR modulatora uviđa se znatno poboljšanje nutritivnog statusa osoba oboljelih od CF pa se javlja sve veći broj osoba s prekomjernom tjelesnom težinom koja također predstavlja povećani rizik za razvoj komplikacija tijekom trudnoće (35).

### **2.2.2.3. Šećerna bolest u trudnoći**

Šećerna bolest je učestalija komplikacija u trudnica sa CF, nego u zdravih trudnica. Smatra se da će 14-20% trudnica sa CF, a kojima ranije nije dijagnosticiran CFRD, razviti gestacijski dijabetes (35). Patofiziološki, hormoni koje stvara posteljica u trudnoći rezultiraju razvojem inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije koja osigurava dostane razine glukoze fetusu za rast i razvoj. U žena čija je funkcija gušterače nedovoljna za prevladavanje inzulinske rezistencije povezane s trudnoćom razvija se gestacijski dijabetes. Gestacijski dijabetes je dijabetes koji se prvi put dijagnosticira u trudnoći. Definicija uključuje ranije neprepoznat dijabetes i poremećenu toleranciju glukoze (40).

U trudnoća sa šećernom bolesti češće nastaju kongenitalne malformacije ukoliko je tijekom prvih osam tjedana trudnoće postojala hiperglikemija. Najčešće su malformacije srca i krvnih žila te središnjeg živčanog sustava. Karakteristika trudnoće sa šećernom bolesti je i ubrzan

fetalni rast koji nastaje kao posljedica fetalne hiperinzulinemije. Stalna hiperglikemija rezultira stimulacijom beta stanica fetalne gušterače na prekomjernu proizvodnju inzulina što će rezultirati hiperplazijom i hipertrofijom svih stanica i tkiva osim središnjeg živčanog sustava. Međutim, u slučaju lošeg nutritivnog statusa majke i pogoršanja osnovne bolesti porođajna težina može biti i smanjena. Kao komplikacije se javljaju i neonatalna hipoglikemija, neonatalna hiperbilirubinemija, neonatalni respiratorni problemi, preeklampsija i hipertenzija u trudnoći te prijevremeni i otežani porod i porod carskim rezom (35,40).

Dijagnoza dijabetesa u trudnoći provodi se testom tolerancije na glukozu. U trudnica sa CF koje prije trudnoće nisu razvile CFRD, provodi se OGTT sa 75 grama glukoze nakon saznanja o trudnoći, osim ukoliko nije rađen u prethodnih 6 mjeseci. Testom se nastoji ne propustiti postojeći neotkriveni dijabetes zbog mogućeg razvoja kongenitalnih malformacija. U slučaju normalnog rezultata, OGTT se provodi i na kraju drugog i trećeg tromjesečja u svrhu probira za razvoj gestacijskog dijabetesa (40).

Prva linija liječenja je inzulin. Kombinacijom srednjedugodjelujućeg ili dugodjelujućeg inzulina za bazalne potrebe i brzodjelujućeg inzulina za obroke nastoje se postići ciljne vrijednosti glukoze natašte i nakon obroka. Preferirani inzulini za uporabu su NPH, detemir, aspart, lispro i regular. Regulacija hiperglikemije modifikacijom prehrane može biti otežana uslijed lošijeg nutritivnog statusa u trudnica sa CF pa joj se mora pristupiti s oprezom. Preporuča se da trudnice mjere razinu glukoze u krvi prije i nakon obroka. Ciljne vrijednosti glukoze u krvi su 5,3 mmol/L natašte, 7,8 mmol/L 1-h postprandijalno i 6,7 mmol/L 2-h postprandijalno. Jednom mjesečno se određuje i razina HbA1c čija je ciljna vrijednost u trudnoći manja od 6% (40).

#### **2.2.2.4. Gastrointestinalni poremećaji tijekom trudnoće**

Gastroezofagealni refluks česta je pojava u trudnoći, a nastaje kao posljedica smanjena intraabdominalnog prostora, povišenja intraabdominalnog tlaka uzrokovana rastućim uterusom i uslijed djelovanja progesterona koji smanjuje tonus donjeg ezofagealnog sfinktera. Nastale tegobe i neugoda mogu se smanjiti izbjegavanjem hrane koja uzrokuje tegobe, jedenjem manjih količina hrane u više obroka dnevno, spavanjem na uzvišenom uzglavlju, spavanjem i ležanjem na lijevom boku. Kao farmakološka terapija koriste se antacidi, alginati i antagonisti H<sub>2</sub> receptora, osim ranitidina zbog nedavnih istraživanja o

mogućem karcinogenom učinku. Inhibitori protonske pumpe ubrajaju se u lijekove kategorije rizika B, no primjena se smatra vjerojatno sigurnom te se primjenjuju u slučaju komplikacija i kao alternativna terapija, osim omeprazola koji se ubraja u lijekove kategorije rizika C te se ne primjenjuje u trudnoći (41).

Opstipacija je vrlo česta pojava u trudnica kao posljedica hormonskog djelovanja na crijevnu peristaltiku i pritiska rastućeg uterusa, a u trudnica sa CF još je češća kao posljedica patofizioloških promjena uslijed CFTR mutacije. U svrhu smanjenja tegoba preporuča se adekvatna hidracija, prehrana obogaćena vlaknima, konzumacija voća i povrća, a u dogovoru sa liječnikom moguća je i primjena laksativa (35).

#### **2.2.2.5. Hipertenzivni poremećaji u trudnoći**

Trudnice sa CF imaju veći rizik razvoja hipertenzivnih poremećaja u trudnoći. Prema klasifikaciji Američkog društva ginekologa i opstetričara, hipertenzivni poremećaju u trudnoći se dijele na kroničnu hipertenziju, preeklampsiju/eklampsiu, preeklampsiju superponiranu na kroničnu hipertenziju i gestacijsku hipertenziju.

Kronična hipertenzija se definira kao vrijednost krvnog tlaka  $\geq 140/90$  mmHg. Kronična hipertenzija u trudnoći je ona koja je prisutna prije začeća ili novodijagnosticirana do 20. tjedna gestacije i prisutna više od 12 tjedana postpartalno. Gestacijska hipertenzija označava razvoj de novo hipertenzije nakon 20. tjedna gestacije u odsutnosti proteinurije i drugih znakova preeklampsije, a nestaje najkasnije do 12. tjedna postpartalno. Preeklampsija je multisistemski poremećaj karakteriziran novonastalom hipertenzijom nakon 20. tjedna gestacije, proteinurijom definiranom kao izlučivanje proteina urinom  $\geq 300\text{mg}/24\text{h}$  ili oštećenjem ciljnih organa. Kao posljedica multiorganskog karaktera bolesti moguća je pojava glavobolja, vidnih poremećaja, konvulzija, proteinurije, pojava edema, abnormalnih nalaza bubrežne funkcije, boli u epigastriju i abnormalnih nalaza jetrene funkcije te intrauterinog zastoja rasta fetusa. Eklampsija se definira kao pojava generaliziranih, toničko-kloničkih napadaja u pacijentica s preeklampsijom. Preeklampsija superponirana na kroničnu hipertenziju javlja se u trudnica s preegzistirajućom kroničnom hipertenzijom te je povezana s najvišim rizikom od neželjenih ishoda (42).

Kako bi se na vrijeme prepoznao razvoj hipertenzivnih poremećaja u trudnoći i započelo liječenje, važno je redovito mjerenje tlaka u trudnica te određivanje prisutnosti proteina u

mokraći, no važno je imati na umu da se u preeklampsiji mogu razviti ozbiljni klinički znakovi oštećenja organa i bez detektabilne proteinurije (42).

Prvu liniju antihipertenzivne terapije u trudnica čine labetalol, nifedipin i metildopa. Primjena ACEi/ARB je kontraindicirana zbog dokazane teratogenosti. Za akutno snižavanje krvnog tlaka koriste se labetalol, hidralazin i nifedipin. U slučaju teške preeklampsije, primjenom magnezijeva sulfata prevenira se pojava konvulzija. Kod pogoršanja, ovisno o kliničkoj prezentaciji, gestacijskom razdoblju i riziku za majku i dijete, jedna od opcija je završetak trudnoće i porod (42).

### **2.2.3. Lijekovi u trudnoći**

#### **2.2.3.1. Kronična terapija CF u trudnoći**

Nastavak primjene kronične terapije za vrijeme trudnoće ključan je u održavanju stabilne kliničke slike bolesti. Prilikom odlučivanja o nastavku ili prekidu terapije tijekom trudnoće, važno je razmotriti moguće učinke na zdravlje majke, fetalni rizik nekontrolirane majčine bolesti u slučaju prekida terapije te rizike u slučaju nastavka terapije. Budući da su trudnice isključene iz farmakoloških kliničkih ispitivanja, svi dobiveni podaci temelje se na životinjskim reprodukcijским modelima i dosadašnjem iskustvu u liječenju uz naglasak na individualizirani pristup svakoj trudnici (33).

U održavanju plućne funkcije i čišćenju bronhalnog stabla koriste se rhDNAza i hipertonične otopine NaCl. Oba sredstva primjenjuju se inhalatorno te se smatraju sigurnima za korištenje u trudnoći uz minimalnu ili bez sistemske apsorpcije (33). Važno je nastaviti sa fizioterapijom prsnog koša uz potrebnu prilagodbu u slučaju pojave gastroezofagealnog refluksa; provedba fizioterapije prije obroka i uspravno sjedenje tijekom fizioterapije (37).

Nastavak primjene inhalacijskih antibiotika preporuča se u osoba sa umjerenom do teškom plućnom bolesti uz kroničnu kolonizaciju *P. aeruginosom*. Tobramicin, aztreonam i kolistin su antibiotici izbora te se smatraju sigurnima za primjenu u trudnoći uz minimalnu ili bez sistemske apsorpcije (33).

Imunomodulatorna primjena azitromicina može se nastaviti tijekom trudnoće. Lijek pripada u kategoriju rizika B te se smatra vjerojatno sigurnim za primjenu u trudnoći uz minimalni rizik za fetus (43).

Liječenje plućnih egzacerbacija je simptomatsko uz primjenu antibiotika. U slučaju blaže kliničke prezentacije, liječenje se provodi peroralno primjenom antibiotika, dok se kod umjerenih do teških egzacerbacija provodi sistemsko liječenje antibioticima. Sistemska primjena antibiotika predstavlja potencijalni teratogeni rizik zbog prijenosa u posteljicu. Primjena antibiotika usmjerena je na najčešće respiratorne patogene u osoba sa CF. U liječenju egzacerbacija uzrokovanih *S. aureusom* koriste se penicilin ili cefalosporini čija je primjena sigurna u trudnoći. U slučaju MRSA, primjena vankomicina smatra se relativno sigurnom, a iznimno u slučaju alergijske preosjetljivosti, može se primijeniti linezolid. U liječenju egzacerbacija uzrokovanih *P. aeruginosom* sigurnima za primjenu smatraju se antipseudomonasni beta laktami. Primjena karbapenema smatra se vjerojatno sigurnom uz napomenu da prilikom primjene meropenema postoji rizik za razvoj preeklampsije. Primjena fluorokinolona tijekom trudnoće se izbjegava zbog mogućeg oštećenja hrskavice, iako ga nedavne studije smatraju vjerojatno sigurnim za primjenu uz nizak teratogeni rizik, a kao izbor u liječenju navodi se ciprofloksacin. Primjena aminoglikozida zbog nefrotoksičnosti i ototoksičnosti se izbjegava te je indicirana kao alternativni oblik terapije i rezervirana za teško bolesne trudnice (33).

Nadomjesna terapija enzima gušterače i vitamina topljivih u masti smatraju se sigurnima za primjenu u trudnoći. Preporučena dnevna doza vitamina A iznosi <10000 IU zbog mogućeg teratogenog učinka prilikom uzimanja viših doza. Suplementacija željezom i folatom je slična onoj kod žena bez CF. U trudnica sa lošim nutritivnim statusom preporuča se primjena enteralnih pripravaka ili parenteralne prehrane (33).

Ostala farmakološka terapija ovisi o komplikacijama u trudnoći i navedena je ranije.

### **2.2.3.2. CFTR modulatori u trudnoći**

CFTR modulatori ubrajaju se u lijekove kategorije rizika B. Dosadašnji dostupni podaci o sigurnosnom profilu CFTR modulatora u trudnoći ograničeni su zbog relativno kratke primjene od 2019. godine. Iskustva govore u prilog sigurnosti njihove primjene za vrijeme trudnoće, a animalne studije nisu pokazale negativan utjecaj CFTR modulatora primijenjenih u preporučenim dozama. Kao i izvan trudnoće, primjena CFTR modulatora veže se uz poboljšanu plućnu funkciju i nutritivan status kao i pozitivan utjecaj na ostale komplikacije

vezane uz CF. Nagli prestanak primjene CFTR modulatora u trudnoći u nekim je slučajevima doveo do naglog pogoršanja kliničke prezentacije CF pa čak i do smrti (44).

Primjena ivakaftora veže se uz pojavu neonatalne katarakte u animalnim studijama pa se u slučaju primjene ivakaftora samostalno ili u kombiniranoj terapiji preporuča oftalmološki pregled novorođenčeta. U novorođenčeta se preporuča napraviti i laboratorijske pretrage jetrenih enzima zbog rizika pojave prolaznih povišenih vrijednosti, posebice bilirubina, prilikom primjene Kaftrio + Kalydeco (44).

#### **2.2.4. Ishodi trudnoća**

Jedna od najčešćih komplikacija trudnoće u CF je prijevremeni porod. Prijevremeni porod može započeti spontano ili biti induciran uslijed pogoršanja majčinog ili fetalnog zdravlja. Preferirani način poroda je vaginalni, dok je carski rez indiciran u slučaju opstetričkih komplikacija kao i u trudnoća bez CF. Važno je naglasiti multidisciplinarni pristup planiranja porođaja i procjenu stanja osnovne bolesti u trudnice kako bi se odredio najbolji način poroda uz što manje komplikacija za majku i dijete (35).

U trudnica sa CF preporuča se primjena regionalne analgezije u svrhu kontrole boli, odmora, smanjenja lučenja katekolamina te spremnosti za mogući dovršetak poroda carskim rezom. Kako tijekom trudnoće dolazi do fiziološkog porasta srčanog minutnog volumena, a tijekom poroda i dodatnog utjecaja na hemodinamski sustav posljedično lučenju katekolamina, potreban je stalni hemodinamski monitoring pogotovo u trudnica sa pogoršanom plućnom i srčanom funkcijom. Održavanje analgezije nakon poroda važno je za smanjenje boli, mučnine, anksioznosti i rani povratak čišćenju dišnih puteva (35).

Prema istraživanjima, 67 do 85% trudnoća završava rođenjem živog djeteta. Velik broj žena trudnoću završava spontanim vaginalnim porođajem, dok je završetak trudnoće carskim rezom čest u slučaju prijevremenog poroda, loše plućne funkcije i CFRD-a (37).

Kao što je spomenuto ranije, pogoršana plućna funkcija i lošiji nutritivni status prije trudnoće glavni su negativni čimbenici ishoda trudnoća koji mogu rezultirati pobačajem, prijevremenim porodom i smanjenom porođajnom težinom djeteta (35). U trudnoća sa CF javlja se i veća učestalost novorođenačke žutice i kongenitalnih anomalija (14,3%), a posebice srčanih anomalija (3,9%).

## **2.3. Postpartalno razdoblje**

Nakon trudnoće i poroda žene sa CF održavaju ravnotežu između uloge majke i pacijenta što u postpartalnom periodu, uz zahtjeve novorođenčeta, ponekad predstavlja izazov. Važno je da majka i dalje vodi adekvatnu brigu o svom zdravlju, dolazi na redovite preglede i u kontaktu je sa svojim CF timom budući da u postpartalnom periodu postoji rizik za moguće pogoršanje zdravstvenog stanja.

### **2.3.1. Dojenje**

Prema podacima više od polovice žena sa CF se odlučuje za dojenje nakon poroda. Čimbenici važni za razmatranje prilikom dojenja su nutritivni status majke i kronična terapija CF. Dojenje zahtijeva dodatni energetske dnevni unos koji iznosi 500 kcal u zdravih žena, dok u žena oboljelih od CF, prema individualiziranim potrebama, on može biti i veći. U određenog postotka žena sa CF uviđa se brzi postpartalni povratak tjelesne težine na vrijednosti prije trudnoće, već unutar prvih 6 tjedana, stoga je važna redovita kontrola nutritivnog statusa i indeksa tjelesne mase u postpartalnom periodu. S primjenom CFTR modulatora i adekvatnom nadomjesnom terapijom, održavanjem primjerene tjelesne težine i poboljšanjem nutritivnog statusa stvaraju se povoljni uvjeti za dojenje u žena sa CF (33).

Lijekovi koji se koriste kao kronična terapija CF za vrijeme trudnoće smatraju se sigurnima za upotrebu i prilikom dojenja, dok je oprez potreban prilikom primjene antibiotika i CFTR modulatora zbog izlučivanja u majčino mlijeko. Većina antibiotika koji se koriste tijekom trudnoće smatra se vjerojatno sigurnima i za primjenu tijekom dojenja. Podaci o korištenju CFTR modulatora za vrijeme dojenja su još uvijek ograničeni. Animalne studije pokazale su rizik za razvoj neonatalne katarakte prilikom primjene ivakaftora, stoga se preporuča oftalmološki pregled novorođenčeta koji su bili izloženi ivakaftoru tijekom trudnoće ili dojenja. Budući da se CFTR modulatori metaboliziraju u jetri, preporuča se i evaluacija jetrene funkcije u novorođenčadi. S obzirom da dosadašnji podaci korištenja CFTR modulatora tijekom dojenja ne pokazuju štetan učinak, nastavak korištenja CFTR modulatora tijekom dojenja smatra se sigurnim uz individualizirani pristup i konzultaciju sa CF timom (44).

### **2.3.2. Postpartalna kontracepcija**

Nakon trudnoće u žena sa CF preporuča se primjena kontracepcije kako bi se održao razmak između trudnoća što je važno za oporavak majke i poboljšan ishod sljedeće trudnoće. U pravilu se svi oblici kontracepcije smatraju sigurnima za upotrebu, uz individualizirani pristup s obzirom na postojeće komorbiditete i kontraindikacije za primjenu kombinirane hormonalne kontracepcije. S kombiniranom hormonalnom kontracepcijom može se započeti 3-6 tjedana nakon poroda (35).

### **2.4. Trudnoća nakon transplantacije pluća**

Trudnoća nakon transplantacije pluća predstavlja rizik za majku i dijete, a glavni izazovi i čimbenici rizika za ishod trudnoće su mogućnost odbacivanja organa i fetalne komplikacije kao posljedica lošeg zdravstvenog stanja majke i štetnog učinka imunosupresivne terapije. Uspoređujući ishode trudnoća nakon transplantacije pluća u žena sa CF i ostalih žena, u žena sa CF uviđena je veća učestalost odbacivanja transplantata i smanjena porođajna težina u djeteta, dok je u svih trudnoća nakon transplantacije pluća veća učestalost prijevremenog poroda. Također, unutar dvogodišnjeg perioda nakon trudnoće veća je mogućnost odbacivanja transplantata posljedično smanjenju doze imunosupresiva tijekom trudnoće, djelovanju imunskog sustava ili spontano. Zbog navedenih razloga neki transplantacijski centri predlažu odgodu trudnoće od barem 2 godine nakon transplantacije pluća, dok je preporuka nekih centara izbjegavanje trudnoće u potpunosti (33).



### 3. PRIKAZ ISKUSTVA CENTRA ZA CISTIČNU FIBROZU DJECE I ODRASLIH KBC-A ZAGREB S TRUDNOĆOM

U ovom dijelu prikazana su iskustva Centra za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb s trudnoćom. Za potrebe pisanja ovog diplomskog rada svi relevantni zdravstveni podaci pacijentica prikupljeni su putem upitnika (Google Forms) tijekom ožujka i travnja 2024. godine, a u istraživanje su uključene sve pacijentice sa cističnom fibrozom koje su rodile u Republici Hrvatskoj. Sve pacijentice su u praćenju Centra za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb. U obradi podataka korištena je deskriptivna statistika. Cilj je bio prikazati i usporediti glavne karakteristike pacijentica prije trudnoće, kliničke manifestacije, promjenu kliničkog stanja i kronične terapije za vrijeme trudnoće, ishode trudnoća te karakteristike poroda i stanje novorođenčadi.

U Hrvatskoj je do sada rodilo 8 pacijentica sa CF, a jedna pacijentica je rodila dva puta. U tablici 2. prikazani su ishodi trudnoća Centra za cističnu fibrozu djece i odraslih KBC-a Zagreb. Od deset trudnoća, devet (90%) ih je rezultiralo rođenjem živog novorođenčeta, a jedna trudnoća završila je induciranim pobačajem na zahtjev pacijentice.

Tablica 2. Ishodi trudnoća

Ishodi trudnoća	n
Broj trudnoća	10
Broj spontanih pobačaja	0
Broj medicinski induciranih pobačaja	0
Broj pobačaj na zahtjev	1
Broj rođene djece	9

Opće karakteristike pacijentica navedene su u tablici 3. U većine pacijentica cistična fibroza dijagnosticirana je u prvoj godini života. Dob začeća varira od 22 do 33 godine, a samo su kod jedne pacijentice zabilježene dvije trudnoće. Najznačajniji postojeći komorbiditet vezan uz CF bila je kronična kolonizacija bakterijama *S. aureus* ili *P. aeruginosa* koja je bila prisutna kod svih pacijentica, dok su ostali komorbiditeti bili šećerna bolest pridružena CF, bolest jetre u sklopu CF, kronična upala sinusa i sindrom distalne opstrukcije crijeva. Kronična terapija cistične fibroze navedena je u tablici 4. Šest pacijentica (67%) je prije trudnoće bilo na terapiji CFTR modulatorima.

Tablica 3. Opće karakteristike pacijentica

Opće karakteristike	Prosječna vrijednost	Standardna devijacija	Raspon
Dob dijagnosticiranja CF (mjeseci)	7,5	9,1	0-24
Dob začeća (godine)	27,9	4,2	22-33
Opće karakteristike	n (%)		
Postojeći komorbiditeti CF prije trudnoće	Kronična kolonizacija bakterijama <i>S.aureus</i> ili <i>P.aeruginosa</i>	9/9 (100)	
	DIOS	1/9 (11)	
	Kronična upala sinusa	3/9 (33)	
	Bolest jetre	2/9 (22)	
	Šećerna bolest pridružena CF	2/9 (22)	
Paritet	P1	7/8 (88)	
	P2	1/8 (12)	

Tablica 4. Kronična terapija CF prije i za vrijeme trudnoće

Kronična terapija CF	Terapija CF prije trudnoće n (%)	Terapija CF za vrijeme trudnoće n (%)
Dornaza alfa	8/9 (89)	8/9 (89)
Inhalacije hipertonične otopine NaCl	6/9 (67)	6/9 (67)
Inhalacijski antibiotici	6/9 (67)	6/9 (67)
Azitromicin imunomodulatorno	5/9 (56)	3/9 (33)
Vitamin A	9/9 (100)	-
Vitamin D, E, K	9/9 (100)	9/9 (100)
Kreon	9/9 (100)	9/9 (100)
Enteralni napitci	5/9 (56)	5/9 (56)
Inzulin	2/9 (22)	2/9 (22)
Ivakaftor/tezakaftor/eleksakaftor+ivakaftor	6/9 (67)	6/9 (67)

U tablici 5 prikazane su vrijednosti plućne funkcije (FEV1, FVC (forsirani vitalni kapacitet), FEV1/FVC) i nutritivnog statusa (tjelesna težina, BMI) prije i poslije trudnoće. Prosječna vrijednost FEV1 prije trudnoće iznosi 73% u rasponu od 32 do 99%. Od 2 pacijentice koje

nisu bile na terapiji CFTR modulatorima prije trudnoća, u jedne se bilježi izrazito loša plućna funkcija sa vrijednostima FEV1 37%, FVC 60% i FEV1/FVC 0,53, dok je druga pacijentica koja je bila dva puta trudna imala uredne vrijednosti plućne funkcije prije obje trudnoće. Od preostalih 6 pacijentica koje su prije trudnoće bile na terapiji CFTR modulatorima, tri su imale lošiju plućnu funkciju sa vrijednosti FEV1<70% pri čemu se ističe pacijentica sa vrijednosti FEV1 32%, FVC 59% i FEV1/FVC 0,47. Sveukupno gledajući, vrijednost FEV1<60% prije trudnoće, a koja se smatra negativnim prediktivnim čimbenikom ishoda trudnoće, imale su 2 pacijentice.

Prema vrijednostima BMI sve pacijentice su prije trudnoće imale vrijednost veću od 18,5 kg/m<sup>2</sup>, dok su vrijednost BMI<21kg/m<sup>2</sup> prije trudnoće, a koja se smatra negativnim prediktivnim čimbenikom ishoda trudnoće, imale 2 pacijentice.

Tablica 5. Plućna funkcija i nutritivni status prije i poslije trudnoće

	Prije trudnoće		Poslije trudnoće	
<b>Plućna funkcija</b>	Prosječna vrijednost ± SD	Raspon	Prosječna vrijednost ± SD	Raspon
FEV1 (L; %)	2,29 ± 0,69; 73 ± 23	1,09-3,07; 32-99	2,25 ± 0,61; 72 ± 21	1,04-2,91; 33-96
FVC (L; %)	3,2 ± 0,6; 88 ± 19	2,23-3,98; 59-109	3,22 ± 0,62; 88 ± 18	1,78-3,96; 50-110
FEV1/FVC	0,66 ± 0,12	0,46-0,86	0,69 ± 0,1	0,49-0,84
<b>Nutritivni status</b>	Prosječna vrijednost ± SD	Raspon	Prosječna vrijednost ± SD	Raspon
Tjelesna težina (kg)	59,8 ± 4,6	54-67,5	59,8 ± 7,4	51,4-74
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,04 ± 1,48	19,7-24,85	22,5 ± 2,7	18,7-27,9

Od svih obrađenih trudnoća, njih 67% bilo je planirano. Sve pacijentice su začele prirodnim putem te nije zabilježen slučaj korištenja metoda medicinski potpomognute oplodnje. Budući da se svim pacijenticama sa cističnom fibrozom savjetuje genetsko savjetovanje i genetsko

testiranje partnera, prikupljenim podacima saznaje se da je većina pacijentica i njihovih partnera obavila genetsko savjetovanje, a svi partneri i genetsko testiranje. Većina njih genetsko testiranje obavila je kada su saznali za trudnoću, a manji dio prije trudnoće.

U šest trudnoća (67%) došlo je do kliničkog pogoršanja simptoma cistične fibroze i to dominantno do pogoršanja plućnih manifestacija CF uz pad plućne funkcije u 3 trudnoće i nutritivnog statusa u 3 trudnoće. U pacijentice sa ranije dijagnosticiranom šećernom bolesti u sklopu CF došlo je do njezina pogoršanja, a u jedne do pojave učestalih upala sinusa. Dvije pacijentice (22%) su uslijed pogoršanja cistične fibroze hospitalizirane te je u obje kao komplikacija zabilježeno pogoršanje plućne funkcije i nutritivnog statusa. Obje trudnice nisu tada bile na terapiji CFTR modulatorima. Tijekom trudnoće jedna pacijentica razvila je gestacijski dijabetes. Od komplikacija vezanih za trudnoću, u šest trudnoća (67%) nije zabilježena ni jedna, dok se u preostalima pojavljuju hipertenzija, poremećen rad štitnjače, opstipacija i gastroezofagealni refluks. U osam trudnoća (89%) zabilježen je porast tjelesne mase tijekom trudnoće u prosječnoj vrijednosti od 12,1 kg sa rasponom od 6 do 32 kg. U jednoj trudnoći došlo je do pada na tjelesnoj težini od 6 kg, majka je, uz pogoršanje nutritivnog statusa, u trudnoći razvila i hipertenziju, no dijete je bilo uredne porođajne težine od 3330 grama i terminski rođeno.

Terapija pacijentica za vrijeme trudnoće prikazana je u tablici 4. Sve pacijentice koje su uzimale CFTR modulatore prije trudnoće, nastavile su s terapijom i za vrijeme trudnoće. U trudnoća u kojima pacijentice nisu bile na terapiji CFTR modulatorima (33%), zabilježeno je pogoršanje simptoma cistične fibroze za vrijeme trudnoće. Pogoršanja su se očitovala padom plućne funkcije i smanjenim porastom tjelesne težine od preporučenog s obzirom na vrijednost BMI te su to ujedno i pacijentice koje su za vrijeme trudnoće bile hospitalizirane posljedično pogoršanju CF. U šest pacijentica koje su za vrijeme trudnoća (67%) uzimale CFTR modulatore, tri nisu imale pogoršanja vezana uz cističnu fibrozu, dok je u preostale tri došlo do pogoršanja plućnih manifestacija u jednoj trudnoći, pogoršanja nutritivnog statusa u dvije trudnoće i pogoršanja CFRD u jednoj trudnoći, ali bez hospitalizacija tijekom trudnoće. Dvije pacijentice koje su prije trudnoće bile na terapiji azitromicinom, samoinicijativno prestaju sa njegovom primjenom za vrijeme trudnoće.

Karakteristike poroda prikazane su u tablici 6. Prosječan broj navršenih tjedana gestacije iznosi 37,4 sa rasponom od 34 do 40 navršenih tjedana. Četiri trudnoće (44%) završile su prijevremenim porodom te je u dvije od tih trudnoća zabilježeno pogoršanje plućne funkcije i

nutritivnog statusa i to u pacijentica koje nisu bile na terapiji CFTR modulatorima, a u jednoj trudnoći zabilježene su učestale upale sinusa. Od prijevremenih poroda jedan je započeo spontanim trudovima i završio vaginalnim porodom, dva su započela spontanim trudovima i završila carskim rezom, a u jednom slučaju radilo se o elektivnom carskom rezu. Najraniji porod bio je s navršena 34 tjedna gestacije te se radilo o elektivnom carskom rezu u pacijentice koja nije bila na terapiji CFTR modulatorima, sa oslabljenom plućnom funkcijom i vrijednosti FEV1 od 37% prije trudnoće, ranije dijagnosticiranima CFRD, CFLD i celijakijom, s pogoršanjem plućne funkcije i nutritivnog statusa tijekom trudnoće uz hospitalizaciju. U nje se nakon trudnoće bilježio pad vrijednosti parametara plućne funkcije i nutritivnog statusa u usporedbi s vrijednostima prije trudnoće. Od svih devet trudnoća, četiri (44%) su završile vaginalnim porodom, a pet (56%) carskim rezom, od čega su dva bila elektivna.

Tablica 6. Karakteristike poroda

Karakteristike poroda	Prosječna vrijednost	Standardna devijacija	Raspon
Navršeni tjedni gestacije pri porodu	37,4	1,9	34-40
<b>Karakteristike poroda</b>		<b>n (%)</b>	
Prijevremeni porod (<37 tjedana)		4/9 (44)	
Početak trudova	Indukcija	3/9 (33)	
	Spontano	4/9 (44)	
	Elektivan carski rez	2/9 (22)	
Način poroda	Vaginalni porod	4/9 (44)	
	Carski rez	5/9 (56)	

U tablici 7 prikazane su karakteristike novorođenčadi. U četiri trudnoće (44%) spol djeteta je bio muški, a u pet (56%) trudnoća ženski. Prosječna porođajna težina u gramima iznosila je 3245,6 s rasponom od 2460 do 4070 grama. Najmanja porođajna težina iznosila je 2460 grama, dijete je rođeno carskim rezom u 34 tjednu trudnoće u kojoj je zabilježeno pogoršanje plućne funkcije i nutritivnog statusa, uz ranije dijagnosticiran CFRD, CLFD i celijakiju, a majka u terapiji nije koristila CFTR modulare. Najveća porođajna težina djeteta iznosila je

4070 grama, dijete je rođeno u 36. tjednu trudnoće carskim rezom, a majka je tijekom trudnoće razvila gestacijski dijabetes uz porast tjelesne težine u trudnoći od 32 kg. Vrijednost Apgar indeksa poznata je za 8 trudnoća i u prosjeku iznosi 9,5 s rasponom od 8 do 10. Troje novorođenčadi (33%) je razvilo novorođenačku žuticu, kod jednog je postojala sumnja na megakolon, dok je preostalih pet (56%) bilo bez komplikacija. Za dvije pacijentice (22%) je u postpartalnom periodu zabilježen podatak o dojenju. To su pacijentice kod kojih nije bilo pogoršanja CF za vrijeme trudnoće te su bile na terapiji CFTR modulatorima.

Ranije navedeni negativni prediktivni čimbenici ishoda trudnoće (FEV1<60%, BMI<21 kg/m<sup>2</sup>) bili su prisutni u njih 4, no ishodi trudnoća su bili pozitivni, a kao najčešća komplikacija ističe se prijevremeni porod, dok je niska porođajna težina bila prisutna u samo jednog novorođenčeta.

Tablica 7. Karakteristike novorođenčadi i komplikacije nakon poroda

Karakteristike novorođenčadi	Prosječna vrijednost	Standardna devijacija	Raspon
Porodajna težina (g)	3245,6	477,5	2460-4070
Porodajna duljina (cm)	48,6	1,4	47-51
Apgar	9,5	0,7	8-10
			<b>n (%)</b>
<b>Komplikacije nakon poroda</b>	Bez komplikacija		5/9 (56)
	Novorođenačka žutica		3/9 (33)

Plućna funkcija i nutritivni status majki nakon trudnoće prikazani su u tablici 5. Prosječna vrijednost FEV1 iznosi 72% u rasponu od 33 do 96%. Uspoređujući prosječne vrijednosti parametara plućne funkcije s podacima prije trudnoće, vidljivo je da nema značajnih promjena. Pojedinačnom analizom vidljivo je da je došlo do pada vrijednosti FEV1 i FVC nakon 4 trudnoće od kojih su 3 trudnoće u 2 pacijentice koje nisu bile na terapiji CFTR modulatorima. Jedna od tih pacijentica bila je dva puta trudna te se nakon obje trudnoće bilježi pad vrijednosti plućne funkcije. Razmak između trudnoća u te pacijentice bio je 3

godine te se vidi poboljšanje vrijednosti parametara plućne funkcije između perioda nakon prve trudnoće i neposredno prije druge trudnoće, uz ponovni pad plućne funkcije nakon druge trudnoće uz vrijednost FEV1 od 75%. U 5 trudnoća došlo je do povišenja vrijednosti parametara plućne funkcije nakon trudnoće.

Analizom promjena tjelesne težine i BMI, zaključuje se da nema značajnih promjena u prosječnim vrijednostima prije i poslije trudnoće. Nakon 3 trudnoće došlo je do pada tjelesne težine i vrijednosti BMI, od čega 2 pacijentice nisu bile na terapiji CFTR modulatorima. U 5 trudnoća došlo je do povećanja vrijednosti BMI nakon trudnoće od čega je u 2 pacijentice vrijednost BMI bila veća od 25 kg/m<sup>2</sup>.

Zaključno, na temelju ovog prikaza može se zaključiti da najviše pacijentica prije trudnoće kao postojeći komorbiditet vezan uz CF ima oštećenje plućne funkcije i egzokrinu insuficijenciju gušterače. Pogoršanje plućne funkcije i nutritivnog statusa najznačajnija su pogoršanja vezana uz cističnu fibrozu za vrijeme trudnoće. Pacijentice na terapiji CFTR modulatorima imale su manje pogoršanja vezanih uz CF za vrijeme trudnoće te povoljnije ishode trudnoće za majku i dijete. Prisutna pogoršanja u pacijentica koje nisu bile na terapiji CFTR modulatorima su dominantno vezana uz nutritivni status i plućnu funkciju, veća je učestalost hospitalizacija za vrijeme trudnoće, a nakon trudnoće se bilježio pad vrijednosti parametara plućne funkcije i BMI. Sveukupnom analizom zaključuje se da su ishodi trudnoća bili pozitivni za majke i novorođenčad, čak i u trudnoća sa prisutnim negativnim prediktivnim čimbenicima, te će se takav trend, uz adekvatnu prekonceptijsku i antenatalnu skrb, zasigurno nastaviti i u budućnosti.

## 4. ZAKLJUČAK

Napretkom u liječenju cistične fibroze te implementacijom CFTR modulatora u liječenje oboljelih, došlo je do značajnog poboljšanja zdravstvenog ishoda i prognoze preživljenja u osoba oboljelih od CF. Nova era donosi niz izazova odrasle dobi u skrbi za oboljele budući da demografski više od polovine oboljelih od CF čine osobe odrasle dobi. Jedan od značajnih izazova predstavlja reproduktivno zdravlje i planiranje obitelji te podaci ukazuju na sve veći broj trudnoća u žena oboljelih od CF. Osnovu planiranja obitelji čini informiranost o mogućim rizicima i ishodima trudnoće koje je potrebno raspraviti u suradnji sa multidisciplinarnim timom koji je u skrbi oboljele osobe. U sklopu prekonceptijske skrbi kao početni korak planiranja trudnoće važno je provesti genetsko savjetovanje i genetsko testiranje kako bi par s obzirom na dobivene informacije mogao postupiti u skladu sa svojim željama i ciljevima. Važno je sagledati i prediktivne čimbenike ishoda trudnoće kako bi se u suradnji sa CF timom odredili rizici trudnoće. Za majku najveći rizik u trudnoći predstavlja mogućnost pogoršanja plućne funkcije i nutritivnog statusa kao i veća učestalost pojave ostalih komplikacija u trudnoći, posebice šećerne bolesti. Također, u trudnoći velik izazov predstavlja terapija CF s najvećom dilemom primjene CFTR modulatora za čiju sigurnost primjene u trudnoći još uvijek ne postoji dovoljno podataka, stoga je zadatak CF tima da, ovisno o koristi i riziku, odredi terapijski tijek CF tijekom trudnoće i za vrijeme dojenja. U eri CFTR modulatora ishodi velikog broja trudnoća su povoljni, no i dalje je važno imati na umu mogućnost pojave najčešćih komplikacija trudnoće s CF; prijevremeni porod i smanjena porođajna težina djeteta. Nakon poroda majke sa CF trebaju kontinuiranu podršku kako bi se nosile s fizičkim zahtjevima brige za novorođenče uz adekvatnu brigu za svoje zdravstveno stanje.

Zaključno, unatoč izazovima koje nosi trudnoća u žene oboljele od CF, ona može biti ostvariva, a ključ uspjeha čine individualizirani pristup počevši od prekonceptijskog razdoblja, adekvatna antenatalna i postnatalna skrb, uz planiranje i podršku članova multidisciplinarnog tima.



## **5. ZAHVALE**

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Andrei Vukić Dugac na pruženoj prilici, strpljenju i savjetima prilikom pisanja diplomskog rada.

Veliko hvala mojoj obitelji na neizmjenoj podršci i strpljenju tijekom svih ovih godina.

## 6. LITERATURA

1. Scotet V, L'Hostis C, Férec C. The Changing Epidemiology of Cystic Fibrosis: Incidence, Survival and Impact of the CFTR Gene Discovery. *Genes (Basel)*. 2020 May 26;11(6):589. doi: 10.3390/genes11060589
2. Guo J, Garratt A, Hill A. Worldwide rates of diagnosis and effective treatment for cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2022 May 1;21(3):456–62. doi: 10.1016/j.jcf.2022.01.009
3. Annual Report\_2022\_ECFSPR\_20240603.pdf [Internet]. [pristupljeno 10.7.2024]. Dostupno na: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report\\_2022\\_ECFSPR\\_20240603.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/Annual%20Report_2022_ECFSPR_20240603.pdf).
4. Tješić-Drinković D, Bambir I, Tješić-Drinković D, Vukić Dugac A, Bambiar I, Baretić M i sur. Cistična fibroza – ishodi liječenja u Hrvatskoj uz CFTR modulatore. *Liječ vjesn*. [Internet]. 2023 [pristupljeno 30.05.2024.];145(Suppl 5):121-130. <https://doi.org/10.26800/LV-145-supl5-27>.
5. Vallières E, Elborn J. Cystic fibrosis gene mutations: evaluation and assessment of disease severity. *Adv Genomics Genet*. 2014 Oct 21;4:161-72. doi: 10.2147/agg.s53768
6. Farinha CM, Callebaut I. Molecular mechanisms of cystic fibrosis – how mutations lead to misfunction and guide therapy. *Biosci Rep*. 2022 Jul 29;42(7). doi: 10.1042/bsr20212006
7. Meng X, Clews J, Kargas V, Wang X, Ford RC. The cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) and its stability. *Cell Mol Life Sci*. 2017 Jan;74(1): 23-38. doi: 10.1007/s00018-016-2386-8
8. Turcios NL. Cystic Fibrosis Lung Disease: An Overview. *Respir Care*. 2020 Feb;65(2):233–51. doi: 10.4187/respcare.06697
9. McKay IR, Ooi CY. The Exocrine Pancreas in Cystic Fibrosis in the Era of CFTR Modulation: A Mini Review. *Front Pediatr*. 2022 Jun 27;10:914790. doi: 10.3389/fped.2022.914790
10. Fiorotto R, Strazzabosco M. Pathophysiology of Cystic Fibrosis Liver Disease: A Channelopathy Leading to Alterations in Innate Immunity and in Microbiota. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*. 2019;8(2):197–207. doi: 10.1016/j.jcmgh.2019.04.013
11. Bieniek JM, Lapin CD, Jarvi KA. Genetics of CFTR and male infertility. *Transl Androl Urol*. 2021 Mar;10(3):1391–400. doi: 10.21037/tau.2020.04.05

12. Hanssens LS, Duchateau J, Casimir GJ. Cftr protein: Not just a chloride channel? *Cells*. 2021. Oct 22;10(11):e2844. doi: 10.3390/cells10112844
13. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Cistična fibroza. *Rad Hrvatske akademije znanosti i umjetnosti. Medicinske znanosti [Internet]*. 2015 [pristupljeno 30.05.2024.];(522=41):65-75. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/139011>
14. Goss CH. Acute Pulmonary Exacerbations in Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019;40(6):792–803. doi: 10.1055/s-0039-1697975
15. Singh VK, Schwarzenberg SJ. Pancreatic insufficiency in Cystic Fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2017 Nov;16:Suppl2:S70–8. doi: 10.1016/j.jcf.2017.06.011
16. Bailey J, Krick S, Fontaine KR. The Changing Landscape of Nutrition in Cystic Fibrosis: The Emergence of Overweight and Obesity. *Nutrients*. 2022 Mar 13;14(6):1216. doi: 10.3390/nu1406.1216
17. Sakiani S, Kleiner DE, Heller T, Koh C. Hepatic Manifestations of Cystic Fibrosis. *Clin Liver Dis*. 2019;23(2):263-77. doi: 10.1016/j.cld.2018.12.008
18. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol*. 2014;9(3):136–41. doi: 10.5114/pg.2014.43574
19. Miller JE, Taylor-Cousar JL, Beswick DM. Chronic Rhinosinusitis with Nasal Polyposis in People with Cystic Fibrosis. *Sinusitis*. 2023 Oct 31;7(2):27–37. doi: 10.3390/sinusitis7020004
20. Krajewska J, Zub K, Słowikowski A, Zatoński T. Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *Eur Arch OtorhinoLaryngol*. 2022 Jan;279(1):1-24. doi: 10.1007/s00405-021-06875-6
21. Granados A, Chan CL, Ode KL, Moheet A, Moran A, Holl R. Cystic fibrosis related diabetes: Pathophysiology, screening and diagnosis. *J Cyst Fibros*. 2019 Oct;18 Suppl2:S3–9. doi: 10.1016/j.jcf.2019.08.016
22. Gilchrist FJ, Green J, Carroll W. Interventions for treating distal intestinal obstruction syndrome (DIOS) in cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Dec 22;12(12):CD012798 doi: 10.1002/14651858.cd012798.pub3
23. Ley D, Turck D. Digestive outcomes in Cystic fibrosis. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2022 Feb;56–57:101788. doi: 10.1016/j.bpg.2022.101788
24. Stalvey MS, Clines GA. Cystic fibrosis-related bone disease: insights into a growing problem. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2013 Dec;20(6):547–52. doi: 10.1097/01.med.0000436191.87727.ec
25. Chedevergne F, Sermet-Gaudelus I. Prevention of osteoporosis in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2019 Nov;25(6):660–5. doi: 10.1097/MCP0000000000000624

26. Naz Khan F, Mason K, Roe AH, Tangpricha V. CF and male health: Sexual and reproductive health, hypogonadism, and fertility. *J Clin Transl Endocrinol*. 2022 Mar;27:100288. doi: 10.1016/j.jcte.2021.100288
27. Tješić-Drinković D, Percl M, Tješić-Drinković D, Čohar B, Dujšin M, Hegeduš-Jungvirth M, i sur. Postupnik za dijagnozu cistične fibroze - Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora. *Paediatr Croat*. 2004;48(3):141-145.
28. Barry PJ, Simmonds NJ. Diagnosing Cystic Fibrosis in Adults. *Semin Respir Crit Care Med*. 2023 Apr 1;44(2):242–51. doi: 10.1055/s-0042-1759881
29. Što treba znati prije određivanja klorida u znoju. [Internet]. [pristupljeno 24.5.2024.]. Dostupno na: <https://kbc-rijeka.hr/wp-content/uploads/2020/06/%C5%A0to-treba-znati-prije-odre%C4%91ivanja-klorida-u-znoju.pdf>.
30. Moreno RMG, García-Clemente M, Diab-Cáceres L, Martínez-Vergara A, Martínez-García MÁ, Gómez-Punter RM. Treatment of pulmonary disease of cystic fibrosis: A comprehensive review. *Antibiotics (Basel)*. 2021 Apr 23;10(5):486. doi: 10.3390/antibiotics10050486
31. Yeung JC, Machuca TN, Chaparro C, Cypel M, Stephenson AL, Solomon M, et al. Lung transplantation for cystic fibrosis. *J Heart Lung Transplant*. 2020 Jun;39(6):553–60. doi: 10.1016/j.healun.2020.02.010
32. Huang W, Smith AT, Korotun M, Iacono A, Wang J. Lung Transplantation in a New Era in the Field of Cystic Fibrosis. *Life (Basel)*. 2023 Jul;13(7):1600. doi: 10.3390/life13071600
33. Montemayor K, Tullis E, Jain R, Taylor-Cousar JL. Management of pregnancy in cystic fibrosis. *Breathe*. 2022 Jun;18(2):220005. doi: 10.1183/20734735.0005-2022
34. McGlynn J, DeCelle-Germana JK, Kier C, Langfelder-Schwind E. Reproductive Counseling and Care in Cystic Fibrosis: A Multidisciplinary Approach for a New Therapeutic Era. *Life (Basel)*. 2023 Jul 12;13(7):1545. doi: 10.3390/life13071545
35. Jain R, Kazmerski TM, Zuckerwise LC, West NE, Montemayor K, Aitken ML, et al. Pregnancy in cystic fibrosis: Review of the literature and expert recommendations. *J Cyst Fibros*. 2022 May;21(3):387-95. doi: 10.1016/j.jcf.2021.07.019
36. Hoffman BL, Schorage JO, Bradshaw KD, Halvorson LM, Schaffer JI, Corton MM. *Williams Gynecology*. 4. izd. New York: McGraw Hill; 2020.
37. Gur M, Pollak M, Bar-Yoseph R, Bentur L. Pregnancy in Cystic Fibrosis—Past, Present, and Future. *J Clin Med*. 2023 Feb 12;12(4):1468. doi: 10.3390/jcm12041468

38. Geake J, Tay G, Callaway L, Callaway L. Pregnancy and cystic fibrosis: Approach to contemporary management. *Obstet Med.* 2014 Dec;7(4):147-55. doi: 10.1177/1753495X14554022
39. Johannesson M. Effects of pregnancy on health: certain aspects of importance for women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2002 Mar;1(1):9-12. doi: 10.1016/s.1569-1993(01)00005-4
40. Oxman R, Roe AH, Jagdeesh U, Putman MS. Gestational and pregestational diabetes in pregnant women with cystic fibrosis. *J Clin Transl Endocrinol.* 2022 Mar;27:100289. doi: 10.1016/j.jcte.2021.100289
41. Ali RAR, Hassan J, Egan LJ. Review of recent evidence on the management of heartburn in pregnant and breastfeeding women. *BMC Gastroenterol.* 2022 May 4;22(1):219. doi: 10.1186/s12876-022-02287-w
42. Khedagi AM, Bello NA. Hypertensive Disorders of Pregnancy. *Cardiol Clin.* 2021 Feb;39(1):77–90. doi: 10.1016/j.ccl.2020.09.005
43. Taylor-Cousar JL, Jain R, Kazmerski TM, Aitken ML, West NE, Wilson A, et al. Concerns regarding the safety of azithromycin in pregnancy - relevance for women with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2021 May;20(3):395–6. doi: 10.1016/j.jcf.2020.08.003
44. Jain R, Taylor-Cousar JL. Fertility, pregnancy and lactation considerations for women with cf in the cftr modulator era. *J Pers Med.* 2021 May 15;11(5):418. doi: 10.3390/jpm.11050418

## 7. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12.11.1996. godine u Čakovcu. Od 2003. do 2011. godine pohađala sam Osnovnu školu Sveta Marija, a 2011. godine upisala sam Gimnaziju Josipa Slavenskog Čakovec. Po završetku gimnazijskog obrazovanja upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu. U svibnju 2024. godine sudjelujem na kongresu Hrvatskog torakalnog društva „TORAKS“. Aktivno se služim engleskim jezikom te posjedujem osnovno znanje njemačkog jezika.