Mirta Krpan

Gastrointestinalne manifestacije cistične fibroze

Zagreb, 2014.
Gastrointestinalne manifestacije cistične fibroze

DIPLOMSKI RAD

Zagreb, 2014.
Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, pod vodstvom prof.dr.sc. Duške Tješić – Drinković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2013./2014.
<table>
<thead>
<tr>
<th>Oznaka</th>
<th>Kratica</th>
<th>Define</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>ABC</td>
<td>(ATP – binding cassette transporters)</td>
<td>bjelančevine koje koriste energiju vezanja adenosin trifosfata</td>
</tr>
<tr>
<td>ALT</td>
<td>(alanine aminotransferase)</td>
<td>alanin aminotransferaza</td>
</tr>
<tr>
<td>AP</td>
<td>(alkaline phosphatase)</td>
<td>alkalna fosfataza</td>
</tr>
<tr>
<td>AST</td>
<td>(aspartate aminotransferase)</td>
<td>aspartat aminotransferaza</td>
</tr>
<tr>
<td>ATP</td>
<td>(adenosine triphosphate)</td>
<td>adenosin trifosfat</td>
</tr>
<tr>
<td>BMI</td>
<td>(body mass index)</td>
<td>indeks tjelesne mase</td>
</tr>
<tr>
<td>CF</td>
<td>(cystic fibrosis)</td>
<td>cistična fibroza</td>
</tr>
<tr>
<td>CFLD</td>
<td>(cystic fibrosis liver disease)</td>
<td>jetrena bolest pridružena cističnoj fibrozi</td>
</tr>
<tr>
<td>CFRD</td>
<td>(cystic fibrosis related diabetes)</td>
<td>šećerna bolest pridružena cističnoj fibrozi</td>
</tr>
<tr>
<td>CFTR</td>
<td>(cystic fibrosis transmembrane conductance regulator)</td>
<td>transmembranski regulator provodljivosti</td>
</tr>
<tr>
<td>CK</td>
<td>(creatine kinase)</td>
<td>kreatin kinaza</td>
</tr>
<tr>
<td>DHA</td>
<td>(docosahexaenoic acid)</td>
<td>dokoaheksaenska kiselina</td>
</tr>
<tr>
<td>DIOS</td>
<td>(distal intestinal opstruction syndrome)</td>
<td>distalni intestinalni opstrukcijski sindrom</td>
</tr>
<tr>
<td>EFA</td>
<td>(essential fatty acid)</td>
<td>esencijalne masne kiseline</td>
</tr>
<tr>
<td>GERB</td>
<td>(gastroezofageal reflux disease)</td>
<td>gastroezofagealna refluksna bolest</td>
</tr>
<tr>
<td>GGT</td>
<td>(gamma-glutamyl transferase)</td>
<td>gama – glutamil transferaza</td>
</tr>
<tr>
<td>GI</td>
<td>(gastrointestinal)</td>
<td>gastrointestinalni</td>
</tr>
<tr>
<td>IBW</td>
<td>(ideal body weight)</td>
<td>idealna tjelesna težina</td>
</tr>
<tr>
<td>IU</td>
<td>(international unit)</td>
<td>internacionalna jedinica</td>
</tr>
<tr>
<td>LDH</td>
<td>(lactate dehydrogenase)</td>
<td>laktat dehidrogenaza</td>
</tr>
<tr>
<td>MI</td>
<td>(meconium ileus)</td>
<td>mekojniški ileus</td>
</tr>
<tr>
<td>NK</td>
<td>(naural killer cells)</td>
<td>prirodno ubilačke stanice</td>
</tr>
<tr>
<td>RDA</td>
<td>(recommended daily allowance)</td>
<td>preporučeni dnevni unos</td>
</tr>
<tr>
<td>TIPSS</td>
<td>(transjugular intrahepatic portosystemic shunt)</td>
<td>transjugularna intrahepaticka portosistemna premosnica</td>
</tr>
<tr>
<td>USA</td>
<td>(United States of America)</td>
<td>Sjedinjene Američke Države</td>
</tr>
</tbody>
</table>
# SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. UKRATKO O CISTIČNOJ FIBROZI .................................................. 1
   1.1. UVOD ................................................................. 1
   1.2. ETIOPATOGENEZA ................................................. 2
   1.3. EVOLUCIJSKA ULOGA F508del MUTACIJE ....................... 3
   1.4. EPIDEMIOLOGIJA .................................................. 4
   1.5. KLINIČKA SLIKA .................................................. 4
   1.6. DIJAGNOZA ........................................................ 8
   1.7. LIJEČENJE ........................................................ 9
2. GASTROINTESTINALNA BOLEST ............................................. 10
   2.1. BOLEST GUŠTERAČE ............................................. 10
      2.1.1. INSUFICIJENCIJA EGZOKRINE FUNKCIJE GUŠTERAČE. .... 11
      2.1.2. PANKREATITIS ............................................. 12
      2.1.3. ŠEĆERNA BOLEST PRIDRUŽENA CISTIČNOJ FIBROZI ......... 14
   2.2. BOLEST CRIJEVA ............................................... 16
      2.2.1. MALAPSORPCIJA I MALNUTRICIJA ......................... 16
      2.2.2. MEKONIJSKI ILEUS ....................................... 23
      2.2.3. DISTALNI INTESTINALNI OPSTRUKCIJSKI SINDROM ...... 25
      2.2.4. OPSTIPACIJA .............................................. 28
      2.2.5. FIBROZIRAJUĆA KOLONOPATIJA ............................ 28
      2.2.6. GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST ............... 29
      2.2.7. INTUSUSCEPCIJA ......................................... 30
      2.2.8. PROLAPS REKTUMA ....................................... 31
      2.2.9. SINDROM PRERASTANJA TANKOG CRIJEVA BAKTERIJAMA .... 32
   2.3. BOLEST HEPATOBILIJARNOG SUSTAVA ............................. 33
3. MALIGNE BOLESTI I CISTIČNA FIBROZA .................................... 36
4. ZAKLJUČAK .................................................................. 37
5. ZAHVALE .................................................................. 38
6. POPIS LITERATURE ....................................................... 39
7. ŽIVOTOPIS .................................................................. 44
Cistična fibroza je kronična bolest koju je dobro što ranije prepoznati i početi kompleksno multidisciplinarne liječenje kako bi se postigla što bolja kvaliteta i duljina života oboljelih. Posljedice kvantitativnih ili kvalitativnih poremećaja CFTR proteina odražavaju se na više organskih sustava. Izrazito guste i žilavе izlučevine nastaju, između ostalog, i u gušterači te probavnom traktu što dovodi do brojnih manifestacija bolesti i posljedičnog poremećaja nutritivnog statusa.

Klinička slika poremećaja probavnog trakta je varijabilna i okvirno se može podijeliti na bolest gušterače, crijeva i hepatobilijanog sustava. Oštećenje funkcije gušterače uzrokuje nedostatak probavnih enzima i gubitak hranjivih tvari stolicom. Ovo je najčešća i praktički uvijek prisutna gastroenterološka manifestacija cistične fibroze. Bolesnici gube ili nedovoljno napreduju na tjelesnoj težini, čak i ako je prisutan adekvatan apetit. Bolest gušterače postoji i u bolesnika s očuvanom egzokrinom funkcijom i očituje se promjenom pankreatičnog soka koji je gušći i siromašan bikarbonatima, tj. kiseli no normalno. Određeni broj bolesnika razviti će i šećernu bolest pridruženu cističnoj fibrozi. Opstrukcija lumena tankog crijeva prezentira se kao mekonijski ileus u novorođenčadi ili kao distalni intestinalni opstrukcijski sindrom u kasnijoj životnoj dobi. Vrlo često je narušena funkcija i arhitektura jetre, no mali broj bolesnika ima kliničke posljedice. S dobi raste broj i težina gastroenteroloških manifestacija cistične fibroze, a jetrena insufficijencija drugi je po učestalosti uzrok smrti oboljelih.

Jedan od glavnih ciljeva u liječenju bolesnika sa cističnom fibrozom je održavanje adekvatnog rasta i razvoja što se postiže suplementacijom potrebnih tvari, nadoknadom enzima gušterače i kontrolom drugih čimbenika koji pridonose pothranjenosti.

Ključne riječi: cistična fibroza, gastrointestinalne manifestacije, dijagnoza, terapija
Summary

GASTROINTESTINAL MANIFESTATIONS OF CYSTIC FIBROSIS

Mirta Krpan

Cystic fibrosis is a chronic disease that requires early recognition and complex multidisciplinary therapeutic procedures in order to accomplish satisfactory life quality of patients. Repercussions of qualitative or quantitative modifications of CFTR protein reflect on the entire human body. Formation of excretions with increased density and viscosity leads to numerous forms of cystic fibrosis manifestations in the gastrointestinal tract and subsequent changes of nutrition status together with damage to other systems.

Spectrum of clinical manifestations in gastrointestinal tract is broad and, in general, it can be divided into pancreatic disease, bowel disease and hepatobiliary disease. The main feature of pancreatic involvement is exocrine insufficiency and subsequent loss of nutrients by defecation. Damage to the pancreas is the most common and almost always present gastrointestinal manifestation of cystic fibrosis. Patients lose weight or fail to thrive even if adequate appetite is notable. Pancreatic sufficient patients also have pancreatic disease that causes secretion of abnormal pancreatic juice, viscous and with poor bicarbonate content. A certain number of patients will also develop cystic fibrosis related diabetes. Bowel obstruction in neonates is known as meconium ileus, while similar bowel obstruction later in life causes distal intestinal obstruction syndrome. Function and architecture of the liver are often disrupted but very few patients have clinical repercussions. The number and severity of gastrointestinal manifestations increase with age and liver failure is the second leading cause of death.

One of the main objectives of the treatment is to achieve adequate growth and development using supplementation of necessary substances and digestive enzymes. Control of other factors contributing to malnutrition is also required.

Key words: cystic fibrosis, gastrointestinal manifestations, diagnosis, therapy
1. UKRATKO O CISTIČNOJ FIBROZI

1.1. UVOD

Cistična fibroza (CF, od engl. *cystic fibrosis*) je multisustavna nasljedna bolest uzrokovanata mutacijom CFTR gena (transmembranski regulator provodljivosti, od engl. *cystic fibrosis transmembrane regulator*) koja dovodi do disfunkcije CFTR proteina. Protein se nalazi u svim žlijezdama s vanjskim lučenjem i na mnogim drugim epitelnim stanicama. Zbog mutacije i posljedične poremećene regulacije transmembranskog prijenosa iona klora, vode i ostalih elektrolita stvaraju se prekomjerno gusto izlučevine pa se bolest još naziva i mukoviscidoza.

Simptomi i težina bolesti znatno se razlikuju među bolesnicima. Nastaju kao posljedica začepljenja žlijezdanih izvodnih kanalića viskoznim sekretom što dovodi do multisustavnih oštetećenja. Najčešće su zahvaćeni respiratorni, probavni i reproduktivni sustav. Većina oboljelih ima tešku kroničnu bolest pluća i insuficijenciju gušterače. Specifični simptomi uglavnom se očituju već u ranoj životnoj dobi i bolest se kod većine bolesnika dijagnosticira do prve godine života. Prenatalnim testiranjem moguće je otkriti bolest u fetusa već u ranoj trudnoći i u pravilu se savjetuje majkama u čijoj obitelji već ima oboljelih.

Određeni aspekti CF prepoznati su prije više od pet stoljeća i već tada nalazimo prve zapise o ovoj bolesti i „djeci slanog poljupca“. 1938. godine patologinja Dorothy Hansine Andersen objavila je članak pod nazivom „Cistična fibroza pankreasa i njezina povezanost s celijakijom; klinička i patologijska studija“. U članku je opisala skupinu djece s kroničnim proljevom i učestalim upalama pluća i po prvi put povezala simptome probavne i plučne bolesti u jedan sasvim novi patološki pojam – CF.

Ova kronična i neizlječiva bolest ima teške posljedice za prognozu i kvalitetu života bolesnika. Napredovanjem terapijskih mogućnosti prosječni životni vijek znatno je produžen i sve više bolesnika doživi odraslu dob. U Hrvatskoj je udio mladih odraslih bolesnika oko 20%, a u Kanadi i nekim razvijenim zemljama oko 40%. Iznimno je važno što ranije postaviti dijagnozu i započeti liječenje koje zahtijeva suradnju roditelja i multidisciplinarnog zdravstvenog tima. Svakodnevna primjena različitih farmakoloških, prehrabrenih i fizikalnih mjera traje do kraja života oboljele osobe.
1.2. ETIOPATOGENEZA


![Slika 1: Utjecaj CFTR genotipa, modificirajućih gena i okoliša na fenotip bolesnika](https://example.com/image1)

Prema: Borowitz et al. (2005.)
CFTR protein je glikoprotein koji koristi energiju vezanja i hidroliziranja ATP (adenozin trifosfat, od engl. adenosine triphosphate) molekula za prijenos negativno nabijenih iona preko apikalne membrane epitelnih stanica. Protein stoga pripada velikoj superporodici ABC transportera (od engl. ATP-binding cassette transporters). Strukturno ga čini nekoliko domena čije interakcije s fosforilacijskim enzimima dovode do otvaranja kanala i vezanja ATP molekula za strukturne jedinice proteina. Gubitkom aminokiseline fenilalanina na 508. mjestu CFTR proteina gubi se interakcija strukturnih domena i nastaje disfunkcija proteina. Posljedica je poremećeno provođenje iona klora, vode i ostalih elektrolita. Povećana gustoća izlučevina gušterače, respiratornog i probavnog trakta, hepatobilijarnog sustava i ostalih egzokrinih žlijezda uzrokuje opstrukciju izvodnih kanala i otežano čišćenje sekreta s površine stanice (Derichs 2013.).

1.3. EVOLUCIJSKA ULOGA F508del MUTACIJE

Procjenjuje se da F508del mutacija postoji već približno 52 000 godina, a to dovodi do pitanja zašto se tako letalna genetska promjena održala i proširila ljudskom populacijom?

Promatranjem prenosioca mutacije za različite recesivno nasljedne bolesti postavljen je koncept heterozigotne prednosti koji govori o zaštitnom učinku genetske promjene. Najcitiraniji primjer tog koncepta je mutacija hemoglobinskog gena koja u heterozigota ne uzrokuje srpstu anemiju, ali ih štiti od parazitarnih infekcija uzročnikom malarije. Iz tog je razloga prevalencija mutacije za β globinski lanac povećana u krajevima pogođenim malarijom kao što su Afrika, Indija, Bliski Istok i Mediteransko područje (Maakaro 2013.).

Hipoteze o heterozigotnoj prednosti za nosioce mutiranog CFTR gena do sada su postavljene za oboljenja kao što su kolera i tifus. Otkriveno je da enterotoksin bakterije Vibrio cholerae treba funkcionalan CFTR protein da bi se patogenetski proces djelovanja mogao ostvariti (Kavic 1999.). Bakterija Salmonella typhi, uzročnik trbušnog tifusa, infiltrira ileum i kolon i putem CFTR proteina ulazi u epitelnhe stanice. Stanice probavnog trakta u heterozigota mogu ispoljiti normalnu verziju alela ili verziju s mutacijom pogođenim gena. Epitelnhe stanice koje izražavaju divlji tip alela internaliziraju više klica bakterije trbušnog tifusa od izogenskih epitelnih stanica s izraženom F508del mutacijom (Pier et al. 1998.).

CFTR protein sudjeluje u procesu sekrecije vode u crijevnim kriptama pa heterozigotni nosioci mutacije CFTR gena gube manje tekućine u bolestima koje se dominantno očituju.
proljevom. Smanjen rizik od dehidracije ujedno povećava izglednost za preživljenje što je evolucijska prednost heterozigota za mutaciju CFTR gena.

1.4. EPIDEMIOLOGIJA

CF je najčešća nasljedna smrtonosna bolest u bijele rase. Prevalencija heterozigota u Europi iznosi 1:20 što znači da je svaki dvadeseti čovjek asimptomatski prenositelj bolesnog CFTR gena. Prenositelji mogu imati neupadljive promjene prijenosa elektrolita kroz epitel, ali su klinički zdrave osobe. Potomak, čiji su oba roditelja heterozigoti, ima 25% rizik da naslijedi mutaciju na oba alela i da se bolest razvije. Izglednost da će potomak biti prenositelj mutiranog gena je 50%, a da će biti potpuno zdravi homozigot je 25%. Ukoliko barem jedan od roditelja nije prenositelj mutacije njihovo potomstvo neće oboljeti od CF, a rizik da se rodi zdravi heterozigot je 25% (Sharma 2014.).

Incidencija i prevalencija bolesti razlikuje se ovisno o dijelu svijeta i rasnoj pripadnosti stanovništva na tom području. Učestalost pojavljivanja CF u bijele rase iznosi 1:3200 – 3500, u crne rase 1:15 000 – 17 000, a u mongoloida to je gotovo i ne postoji (Votava-Raić & Tješić – Drinković 2002.). Variabilnost učestalosti bolesti između rasa vjerojatno postoji zbog različite zastupljenosti genotipova. Za sada nisu dokazana znatnija odstupanja od obrasca kliničkih manifestacija u osoba istog genotipa, a različite rasne pripadnosti. Nešto ranija dob obolijevanja i teže promjene nutritivnog statusa te plućne funkcije zabilježeni su u osoba koje pripadaju crnoj rasi. U tih bolesnika spomenuti ishodi često su povezani i s lošijim socioekonomskim statusom te okolišnim faktorima. Razlike u kliničkom tijeku CF postoje i vezano za spol. Kod oboljelih ženskih osoba plućna funkcija progresivnije opada tijekom starenja te bolesnice umiru ranije nego bolesnici muškog spola (Sharma 2014.).

1.5. KLINIČKA SLIKA CISTIČNE FIBROZE

Klasična klinička slika CF sastoji se od pojedinačnih ili kombiniranih oštećenja različitih organskih sustava prikazanih na Slici 2. Većina oboljelih ima tešku kroničnu bolest pluća i insuficijenciju egzokrinite funkcije gušterače (Derichs 2013.). Atipični oblici bolesti nisu česti, a ako i postoje njihovo prepoznavanje često promakne jer se očituju blagom simptomatologijom, samo na jednom organskom sustavu. Najčešći oblici ovog tipa su kronični recidivirajući pankreatitis i neplodnost u muškom spolu (Tješić Drinković et al.
Takva stanja označujemo kao bolesti s poremećajem CFTR funkcije (od engl. CFTR related disease). Ishod bolesnika s atipičnim oblicima bolesti značajno je bolji te ih je važno i klinički razlikovati (Tješić – Drinković et al. 2014.).

Gastrointestinalne manifestacije nastaju u 85% bolesnika i okvirno se mogu podijeliti na bolest gušterače, crijeva te hepatobiliarnog sustava na način prikazan na Slici 3. Oštećenja ostalih organskih sustava koja nastaju u CF prikazana su na Slici 4.

Prve manifestacije CF razlikuju se ovisno o dobi bolesnika u kojoj se počinju očitovati. Najčešća manifestacija u novorođenčadi je opstrukcija probavnog trakta viskoznim sekretom koju nazivamo mekonijski ileus. Kod svakog takvog novorođenčeta treba provjeriti ne boluje li od CF, odnosno učiniti potrebne pretrage – prvenstveno određivanje koncentracije natrijeva klorida u znoju (Sharma 2014.). Tipično dojenče s CF ima kronične i ponavljajuće respiratorne probleme kao što su kašalj, teško disanje i ponavljajuće upale pluća. Slabo napreduje unatoč normalnom ili čak povećanom apetitu te ima česte i obilne, smrdljive stolice koje sadrže kapljice ulja. Prilikom defekacije može nastati prolap prolaps rectum, a kao posljedica lošeg probavljanja hrane prisutni su bolovi i nadutost trbuha. Kod fizičkog napora, za vrijeme toplog vremena ili pri povišenoj tjelesnoj temperaturi dolazi do brzog gubitka soli i vode pa
nastaje dehidracija organizma. Znoj bolesnika je slaniji nego kod zdravijih osoba. Obitelj je najčešće prva koja primijeti izrazito slani znoj kod djeteta (Sharma 2014.).

Slika 3: Gastrointestinalne manifestacije cistične fibroze

Bolesnici kojima bolest započinje tek u školskoj dobi vjerojatno imaju blaže mutacije sa slabijom ekspresijom kliničke slike tj. zadovoljavajućim razinom funkcije pankreasa. Takvi bolesnici će imati blaže znakove malnutricije sa ili bez promjene učestalosti defekacije. Osim kroničnog proljeva i opstipacije može biti znak bolesti. Najčešći simptomi na koji se bolesnici u kasnijoj dobi žale su bol u trbuhu i napuhnanost koji nastaju jer stolica pomiješana s gustom sluzi opstruira lumen probavnog trakta. Takvo stanje slično je mekonjskom ileusu i naziva se distalni intestinalni opstrukcijski sindrom. Svako dijete s astmom koje ima trajne radiološke promjene pluća i ponavljajuće respiratorne infekcije s Pseudomonas aeruginosa u iskašljaju
trebalo bi testirati na CF. Simptomi u ranoj odrasloj dobi mogu biti isti kao u ranijim godinama. Neki su vezani upravo za adolescenciju kao što su zastoj rasta, zakašnjeli pubertetski razvoj i spolna zrelost ili kasnija neplodnost (Sharma 2014.).

- kronični kašalj i iskašljaj
- bronhooopstrukcija
- kolonizacija ili infekcija bakterijama
  *Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae* te *Pseudomonas aeruginosa*
- radiološke promjene na plućima i/ili paranazalnim sinusima
- nosni polipi
- batičasti prsti

- hipetrofična osteoartropatija
  (koljeno, skočni i ručni zglog)
- deformacije kralježnice

**RESPIRATORNE MANIFESTACIJE**

**AKUTNI GUBITAK SOLI**

**POREMEĆAJI PLODNOSTI**

**PROMJENE KOSTURA**

- dehidracija kod povišene tjelesne ili okolišne temperature
- pseudo – Bartterov sindrom

- kongenitalna atrezija duktusa deferensa
- azoospermija, teratospermija, oligoastenospermija
- povećana viskoznost cervikalnog sekreta
- amenoreja zbog malnutricije

Slika 4: Manifestacije cistične fibroze izvan gastrointestinalnog sustava
Prema: Tješić – Drinković et al. (2006.)
1.6. DIJAGNOZA

CF je prvenstveno klinička dijagnoza pa je važno poznavati velik raspon mogućih manifestacija bolesti. Na moguću dijagnozu CF ukazuju nam karakteristični simptomi bolesti gušterča i pluća, ali i pozitivna obiteljska anamneza. Dijagnozu treba potvrditi laboratorijskim dokazom disfunkcije CFTR proteina pretragom znoja ili pozitivnim nalazom genetičkog testiranja na 2 mutacije CFTR gena. Dijagnoza se obično postavi tijekom dojenačke dobi ili ranog djetinjstva, no otkrivanje bolesti do adolescencije promakne u otprilike 10% bolesnika. Bolest je dokazana ako postoji barem jedan kriterij iz stupca A i barem jedan kriterij iz stupca B navedenih u Tablici 1 (Tješić-Drinković et al. 2006.).

Tablica 1: Dijagnostički kriteriji za cističnu fibroz
Prema: Tješić-Drinković et al. (2006.)

<table>
<thead>
<tr>
<th>A</th>
<th>B</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>– jedna ili više karakterističnih</td>
<td>– barem 2 nalaza povećane</td>
</tr>
<tr>
<td>fenotipskih odlika</td>
<td>koncentracije</td>
</tr>
<tr>
<td>– pozitivna obiteljska anamneza</td>
<td>klorida u znoju</td>
</tr>
<tr>
<td>(brat ili sestra sa CF)</td>
<td>– identifikacija 2 mutacije</td>
</tr>
<tr>
<td>– pozitivni novorođenčki skrining</td>
<td>CFTR gena</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>– poremećaj transporta iona</td>
</tr>
<tr>
<td></td>
<td>u nosnoj sluznici</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Zlatni standard za mjerenje koncentracije klorida u znoju je pilokarpinski test u kojem se pomoću iontoforeze pilokarpinom potakne lokalizirano znojenje na malom području kože i potom filter papirom apsorbira dobiveni znoj. Normalne, granične i povišene koncentracije soli prikazane su u Tablici 2. Koncentracija klorida iznad graničnih vrijednosti potvrđuje dijagnozu u osoba koje pokazuju simptome bolesti ili imaju u obitelji bolesnike sa CF.

Tablica 2: Vrijednosti koncentracije klorida u znoju

<table>
<thead>
<tr>
<th>MLADI OD 6 MJESeci</th>
<th>STARIJI OD 6 MJESeci</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>≤ 29 mmol/L = normalna koncentracija</td>
<td>≤ 39 mmol/L = normalna koncentracija</td>
</tr>
<tr>
<td>30-59 mmol/L = granična koncentracija</td>
<td>40-59 mmol/L = granična koncentracija</td>
</tr>
<tr>
<td>≥ 60 mmol/L = povišena koncentracija</td>
<td>≥ 60 mmol/L = povišena koncentracija</td>
</tr>
</tbody>
</table>
1.7. LIJEČENJE

2. GASTROINTESTINALNA BOLEST

Svestrane uloge probavnog sustava od esencijalnog su značaja za život. Razgradnjom unesene hrane svaka jedinka dobiva dovoljne količine energije koja je potrebna za normalno funkcioniranje organizma i njegovu izgradnju. Glavne uloge probavnog sustava su mehanička i kemijska razgradnja hrane, apsorpcija hranjivih sastojaka u krvnu i limfnu cirkulaciju te defekacija. Gastrointestinalne manifestacije CF mogu nastati cijelom dužinom probavne cijevi i okvirno se dijele na bolest gušterače, crijeva te hepatobilijarnog sustava. CFTR protein je prisutan na površini epitelnih stanica duž cijelog probavnog trakta i njegova disfunkcija dovodi do smanjenjesekcije klorida i bikarbonata u lumen i pretjerane apsorpcije vode iz lumena (Derichs 2013.). Posljedica je akumulacija gustog sekreta koji dovodi do opstrukcije i remeti funkciju probavnog sustava (Irish 2013.).

2.1. BOLEST GUŠTERAČE

Gušterača je žlijezda s istodobnim vanjskim i unutarnjim lučenjem te čini dio i probavnog i endokrinog sustava. Naziv cistična fibroza potječe upravo od patohistoloških promjena gušterica u djece koja su umrla zbog ove bolesti. Ciste gušterače su česta pojava u CF i većinom se radi o malim promjenama prosječnog promjera od 1-3 mm. Iznimno rijetko može nastati potpuna zamjena žljezdanog tkiva brojnim cistama (Agrons et al. 1996.).

U razgranatoj mreži izvodnih kanala najviša stopa ekspresije CFTR proteina lokalizirana je u centroacinarnim stanicama svakog acinus. U zdravih fetusa ekspresija CFTR proteina dokazana je u izvodnim kanalima već u 17. tjednu gestacije te se smatra da bolest gušterače u CF počinje već in utero. Zbog disfunkcije CFTR proteina smanjen je transport klorida i sekrecija vode te se stvaraju precipitati proteina koji začepljuju izvodne kanale gušterače. Opstrukcija spriječava prolaz probavnih enzima u lumen tankog crijeva i uzrokuje aktivaciju prekursora enzima unutar izvodnih kanala. Posljedica je razaranje žljezdanog tkiva sa nastankom egzokrine insuficijencije gušterače (La Rusch et al. 2012.). Normalni epitel zamjenjuje vezivno i masno tkivo, a ako bolest dovoljno dugo potraje dolazi i do poremećaja funkcije endokrinog dijela. Za te bolesnike kažemo da su pankreas insuficijentni (PI, od engl. pancreas insufficient). Smatra se da samo 15 – 20% bolesnika stvara dovoljnu količinu enzima, a to su tzv. pankreas suficijentni bolesnici (PS, od engl. pancreas sufficient). Upravo u toj populaciji postoji povećani rizik za nastanak akutnog
rekurentnog ili kroničnog pankreatitisa. Gusta žuč promijenjenog sadržaja također pridonosi bolesti gušterače (Tješić – Drinković et al. 2006.).

Povezanost bolesti gušterače i genotipa očituje se u većoj mjeri u usporedbi s manifestacijama ostalih organskih sustava. Gubitak funkcije CFTR proteina gotovo u svih bolesnika dovodi do manjkave proizvodnje enzima potrebnih za probavu masti i bjelančevina. Dodatno, zbog poremećenog transporta iona smanjen je volumen gušteračnog soka i sekrecija bikarbonata što zajedno dovodi do maldigestije i malapsorpcije i zato se CF dugo godinama pogrešno klasificirala kao posebna vrsta celijakije (Tješić – Drinković et al. 2014.).

2.1.1. INSUFICIJENCIJA EGZOKRINE FUNKCIJE GUŠTERAĆE

Približno 90% bolesnika sa CF razvije egzokrinu insuficijenciju gušterače s manifestnim probavnim tegobama i slabijim napredovanjem ili gubitkom tjelesne težine (Peršić 2001.). Takvi bolesnici se u literaturi označavaju kao PI bolesnici. Procjena je da otprilike 2/3 bolesnika s insuficijencijom gušterače prve znakove bolesti imaju već kao novorođenčad. Korelacija genotipa i fenotipa za egzokrinu funkciju gušterače je relativno velika (vidi Sliku 1) pa više od 90% homozigota za F508del mutaciju ima insuficijenciju gušterače (La Rusch et al. 2012.).

Kod CF najizraženija je nemogućnost razgradnje masti jer 90% posto tog procesa obavljaju upravo gušteračne lipaze. U normalnim okolnostima postoji veliki rezervni kapacitet za sekreciju enzima pa se maldigestija masti jasno očituje tek kad sekrecija lipaza padne ispod 10% normalne razine. Lipaze se inaktiviraju pri pH manjem od 5 pa je alkalični gušteračni sok potreban u tankom crijevu kako bi se kiselost želućanog soka neutralizirala bikarbonatima i omogućila optimalan pH za učinak probavnih enzima. U bolesnika sa CF dokazana je smanjena sekrecija bikarbonata nakon stimulacije sekretinom čak i u onih bolesnika koji imaju zadovoljavajuću produkciju enzima gušterače, pa i kod njih može biti poremećena apsorpcija masti (Sharma 2014.).

Zlatni standard za procjenu malapsorpcije masti je izračunavanje koeficijenta apsorpcije u trodnevnom uzorku stolice tijekom posebne vrste dijete u kojoj se unose visoke koncentracije masti (100 g/dan ili 60 g/m²). U dojenačkoj dobi normalna apsorpcija trebala bi iznositi 80 – 85%, do treće godine živote oko 90%, a u starije djece i odraslih 95% masti unesenih hranom (Tješić – Drinković et al. 2006.). Ispitivanje egzokrine funkcije gušterače provodi se različitim metodama navedenim u Tablici 3.
Tablica 3: Metode procjene bolesti pankreasa
Prema: Tješić-Drinković et al. (2006.)

KOEFICIJENT APSORPCIJE MASTI

- zlatni standard
- procjena na temelju trodnevog unosa masnoća i izlučivanja masti stolicom
- normalna apsorpcija masti unesenih hranom:
  - dojenčaka dob 80 – 85%
  - djeca do 3. godine života 90%
  - starija djeca i odrasli 95%

MASTI U STOLICI

- trodnevni uzorak na uobičajenoj dijete s dovoljnim unosom masnoća
- normalne vrijednosti:
  - dojenčad i mala djeca < 2 g/dan
  - školska djeca < 5 g/dan
  - odrasli < 7 g/dan

KIMOTRIPSIN U STOLICI

- potreban svjež uzorak stolice
- nije mjerodavna pretraga ako se provodi enzimska terapija

FEKALNA ELASTAZA – 1 U STOLICI

- rezultat ne ovisi o primjeni enzimske terapije
- normalno > 200 μg/g stolice

MIKROSKOPSKI PREGLED STOLICE

- samo orijentacijska metoda
- bojenjem po Sudanu prikazuju se masne kapljice

2.1.2. PANKREATITIS

Upalno stanje gušterače je klinička manifestacija poremećaja egzokrinog dijela koje je prisutno u približno 2% ukupne populacije bolesnika sa CF. Kod PS bolesnika upala gušterače može biti prva prezentacija bolesti tek u kasnijoj dječjoj ili odrasloj dobi. U 20-40%

![Diagram](attachment:diagram.png)

Slika 5: Rizik nastanka pankreatitisa ovisno o postotku funkcionalnog CFTR proteina, stupnju opstrukcije izvodnih kanala gušterače te rezervnom kapacitetu egzokrine funkcije gušterače

Prema: Coffey MJ & Ooi CY (2012.)

Glavni prezentirajući simptom upale gušterače je intermitentna, jaka bol lokalizirana u epigastriju koja može sijevati u leđa ili prema sternumu. Za vrijeme napada bolesnici zauzimaju karakteristične položaje kojima pokušavaju smanjiti intenzitet bolova, odnosno leže na boku sa skvrčenim koljenima privučenim prema prsima. Opći simptomi su manje
izraženi u usporedbi s upalama gušterače druge etiologije. Često se takva upala gušterače klasificira kao idiopatski pankreatitis. Smatra se da određeni broj bolesnika koji u odrasloj dobi razviju idiopatski pankreatitis zapravo pripada skupini neprepoznatih bolesnika sa CF. Detaljnija klinička i dijagnostička obrada takvih osoba najčešće otkrije blaže forme bolesti i na ostalim organima. Ponavljani upalni procesi gušterače dovode do ireverzibilnih morfoloških promjena i mogu uzrokovati insufficijenciju egzokrinite funkcije (Tješić – Drinković et al. 2006.; Walkowiak et al. 2007.).

2.1.3. ŠEĆERNA BOLEST PRIDRUŽENA CISTIČNOJ FIBROZI

Poremećaj endokrinite funkcije gušterače nije direktna posljedica disfunkcije CFTR proteina, već kroničnog upalnog stanja gušterače koje dovodi do razvoja šećerne bolesti pridružene cističnoj fibrozi (CFRD, od engl. *cystic fibrosis-related diabetes*). Prevalencija raste s dobi i smatra se da 25% bolesnika razvije CFRD u drugom desetljeću života, a čak 50% oboli do svoje tridesete godine. Prisutnost šećerne bolesti povezana je sa slabijom plućnom funkcijom, lošijim nutritivnim statusom i skraćenjem životnog vijeka bolesnika (Riordan et al. 2009.; Tješić – Drinković et al. 2014.). Dodatni problem predstavlja ako uz CFRD postoji i bolest jetre jer u takvih bolesnika nastaje teške epizode hipoglikemije koje se inače vidaju samo u najtežim oblicima malnutricije (DeBray et al. 2011.).

Disfunkciju beta stanica imaju svi bolesnici sa CF i insufficijencijom gušterače, čak i oni koji nemaju znakove potpunog CFRD. Disbalans lučenja inzulina nastaje u prvoj fazi inzulinske sekrecije koja normalno predstavlja fiziološki postprandijalni odgovor organizma. Inzulin izlučen u toj fazi kroz 10 – 15 minuta potiče periferno iskorištavanje glukoze i suprimira produkciju glukoze u jetri. Većina bolesnika sa CF koji nemaju šećernu bolest ipak pokazuje povećanu inzulinski rezistenciju u stanjima infekcije i upala. CFRD stoga ima osobine šećerne bolesti i tipa 1 i tipa 2 (Riordan et al. 2009.).

Čimbenici koji u CF specifično pridonose poremećenom metabolizmu glukoze su respiratorne infekcije, povećana potrošnja energije, malnutricija, nedostatak glukagona i GI abnormalnosti. Mali broj bolesnika ima kontinuirano normalne razine glukoze u krvi bez trenutaka disbalansa. Najranije promjene odnose se na povremene epizode hiperglikemije nakon obroka koje postepeno prelaze u oštećenu toleranciju glukoze i šećernu bolest (Riordan et al. 2009.).
Manifestacije koje upućuju da postoji CFRD su neobjašnjiva poliurija ili polidipsija, gubitak ili nemogućnost održavanje tjelesne težine unatoč suportivnom nutricijskom pristupu, usporen rast, odgođen pubertet i neobjašnjivo pogoršanje plućne funkcije. Najpogodniji test za dijagnosticiranje CFRD je oralni test opterećenja glukozom (Riordan et al. 2009.).

Inzulin je jedina preporučena terapija za liječenje CFRD uz održavanje visokog kalorijskog unosa unatoč šećernoj bolesti. Terapija započinje s 0,25 IU/kg/dan (IU, od engl. *international unit*) bazalnog inzulina i bolusima kratkodjeljućih inzulina prije obroka u dozi od 0.5 – 1 IU za svakih 15 grama konzumiranih ugljikohidrata (Riordan et al. 2009.). Razlike pristupa u liječenju CFRD i šećerne bolesti tipa 1 i 2 navedene su u Tablici 4.

Tablica 4: Razlike dijetoterapije CFRD i šećerne bolesti tipa 1 i 2.

<table>
<thead>
<tr>
<th>ŠEĆERNA BOLEST TIP 1 I 2</th>
<th>CFRD</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>KALORIJSKI UNOS</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>&lt;100% prosjeka za dob i spol</td>
<td>120-150% prosjeka za dob i spol</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>MASTI</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>30-35% ukupnog unosa energije</td>
<td>40% ukupnog unosa energije</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>UGLJIKOHIDRATI</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>50-55% ukupnog unosa energije</td>
<td>45-50%</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>PROTEINI</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>10-15% ukupnog unosa energije</td>
<td>200% prosjeka za dob i spol</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>SOL</strong></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>smanjen unos (&lt; 6g /dan )</td>
<td>bez restrikcije</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Dugotrajna bolest uz lošu kontrolu CFRD popraćena je pojavom mikrovaskularnih komplikacija zbog dijabetičke retinopatije, neuropatije te mikroalbuminurije kao posljedice nefropatije. Navedene komplikacije posebno su prisutne u starijoj populaciji bolesnika uslijed duljeg trajanja bolesti. Osim što utječe na poboljšanje plućne funkcije, kontrola glikemije u bolesnika sa CF može utjecati i na neke od komplikacija bolesti. Prema postojećim preporukama osim praćenja simptoma koji bi ukazivali na razvoj šećerne bolesti jednom godišnje treba ispitati i toleranciju glukoze, posebno od adolescentne dobi na dalje (Tješić – Drinković et al. 2014.).
2.2 BOLEST CRIJEVA

2.2.1. MALAPSORPCIJA I MALNUTRICIJA

Manjak pankreasnih enzima najdulje je poznat čimbenik i osnovni pokretač pothranjenosti jer dovodi do neadekvatne digestije i smanjene apsorpcije masnoća, bjelančevina, vitamina topivih u mastima i nekih mikroelementa. Stoga je nadomjesna terapija enzimima ključna i obavezna gotovo u svih oboljelih od CF. Zbog malapsorpcije masti nastaje steatoreja koja se očituje češćom defekacijom te masnim stolicama, blijede boje i neugodnog zaudarajućeg mirisa. Bolesnici se često žale na bolove u trbuhi i nadutost koji nastaju bakterijskom fermentacijom nerazgrađenih čestica hrane. Kronična malapsorpcija proteina rezultira hipoalbuminemijom i nastankom perifernih edema, a moguć je i nastanak ascitesa ako je gubitak proteina jako velik i pojačan učinkom jetrene disfonkcije. Neprobavljenje masne kiseline vežu kalcij pa se i on gubi iz organizma defekacijom, što može dovesti do hipokalcemije i tetanije (Sinaasappel et al. 2002.; Tješić – Drinković et al. 2014.).

Energetski disbalans koji nastaje u bolesnika nije posljedica samo nedostatka enzima gušterače već je rezultat kombinacije povećane potrošnje energije te slabe razgradnje i apsorpcije nutrijenata, a često mu pridonosi i smanjen ukupni unos hrane. Složenost pothranjenosti u CF prikazuje Slika 6. Bolesnici sa CF često imaju povećan apetit, no unatoč tome smanjuju svoj energetski unos zbog drugih stanja koja im otežavaju hranjenje kao što je postojanje GERB – a, teškoće s disanjem ili psihološki problemi depresivne prirode. Čak i ako bolesnik konzumira velike porcije hrane, većina potencijalne energije se neiskorištena gubi iz tijela defekacijom uslijed nedostatka probavnih enzima (Sinaasappel et al. 2002.; Tješić – Drinković et al. 2014.).

Plućna bolest može dodatno otežati normalni razvoj jer je za njezino savladavanje potrebna dodatna energija, odnosno više kalorija i hranjivih tvari (Milla 2007.). Smatra se da povećani dišni rad podiže potrebu za energetskim unosom za skoro 10% u odnosu na zdrave osobe iste tjelesne mase (HuiChuan 2006.). Jaki nadražaj na kašljanje i visoki stupanj dispneje smanjuju apetit, a velike količine sekreta potiču mučninu i negativno utječu na osjet okusa. Zna se da suboptimalna uhranjenost u ranom djetinjstvu dovodi do suboptimalnog razvoja plućnog tkiva i povezana je sa slabijom plućnom funkcijom kasnije u životu, nevezano za aktualnu uhranjenost. Začarani krug pothranjenosti i plućne bolesti završava sindromom
plućne kaheksije kojeg čine inzulinska rezistencija, razgradnja mišićnog tkiva, proinflamatorni citokinski status i anoreksija (Tješić – Drinković et al. 2014.).

Slika 6: Složenost pothranjenosti u cističnoj fibrozi


Posebno su istaknuta tri specifična razdoblja u kojima bi s posebnom pozornošću trebalo pratiti rast i razvoj bolesnika sa CF. To su prvih dvanaest mjeseci nakon postavljanja dijagnoze, razdoblje prije poroda i prva godina života za bolesnike kojima je bolest otkrivena već prenatalno te razdoblje ubrzanog rasta tijekom puberteta. Kod djevojčica se ono definira kao vrijeme od 9. – 16., a kod dječaka od 12. – 18. godine života iako u djece sa CF početak puberteta često kasni. U ranom životnom razdoblju potrebno je izmjeriti opseg glave, zabilježiti dužinu i težinu pri porodu i potom svaka tri mjeseca sve do drugog rođendana. Nakon tog perioda u tromjesečnim kontrolama prati se visina i težina bolesnika. U bolesničkom kartonu treba pisati visina bioloških roditelja te ciljna visina bolesnika na
temelju tih podataka. Detaljna procjena nutričijskog statusa provodi se jednom godišnje. Varijable koje se prate su opseg nadlaktice, nabor kože u području tricepsa, postotak mišićne mase i masti u području nadlaktice te status pubertalnih promjena u onom periodu kada ih normalno očekujemo. Potrebno je i prikupiti podatke o 24 – satnom kalorijskom unosu te unosu suplemenata (Borowitz et al. 2002.; Sinaasappel et al. 2002.).

Tablica 5: Klasifikacija nutritivnog statusa prema američkim i europskim smjernicama
Prema: HuiChan (2006.)

<table>
<thead>
<tr>
<th>AMERIČKE SMJERNICE</th>
<th>DJECA SA CF</th>
<th>ODRASLI SA CF</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>RAST</strong></td>
<td>TEŽINA-VISINA</td>
<td>TEŽINA-VISINA</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>povišeni rizik</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>nije ostvaren puni genetski potencijal</td>
<td>BMI 10.-25. percentilne krivulje</td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>malnutricija</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>visina / duljina</td>
<td>%IBW &lt; 90% ili BMI &lt; 10.percentilne krivulje</td>
<td>%IBW &lt;90% ili BMI &lt;19 kg/m²</td>
</tr>
<tr>
<td>&lt;5.percentilne krivulje</td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>EUROPSKE SMJERNICE</th>
<th>DJECA SA CF</th>
<th>ODRASLI SA CF</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>RAST</strong></td>
<td>TEŽINA-VISINA</td>
<td>TEŽINA-VISINA</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>malnutricija</strong></td>
<td></td>
<td></td>
</tr>
<tr>
<td>% visine &lt;90%</td>
<td>% IBW &lt;90%</td>
<td>BMI&lt;18.5 kg/m²</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Najveći nedostatak postojećeg sustava klasifikacije je korištenje % IBW (od engl. *ideal body weight*) i BMI (od engl. *body mass index*) kao ekvivalenata u procjeni malnutricije. Nedostatak procjene uhranjenosti temeljem IBW je podećenjivanje težine pothranjenosti u djece nižeg rasta (< 25. percentilne krivulje gledano za krivulju visine prema dobi), a djecu višeg rasta (> 75. percentilne krivulje gledano za krivulju visine prema dobi) klasificira u teže pothranjene nego što zapravo jesu (HuiChuan 2006.). Slična diskrepanca BMI i %IBW postoji i prilikom procjene odraslih bolesnika sa CF. Muškarac težak 70 kilograma prema IBW kriteriju bio bi klasificiran kao pothranjen ukoliko bi smršavio na 63 kilograma, a prema BMI ukoliko bi mu tjelesna težina iznosila 58 kilograma. Muški bolesnici između 58 i 63 kilograma u tom bi se slučaju klasificirali u skupinu s masom manjom od 90% idealne tjelesne mase ali isto tako i u skupini iznad 19/kg/m² što bi značilo da ih jedna metoda
klasifikacije smatra pothranjenima, a druga ne. Upravo iz tog razloga u reviziji američkih smjernica iz 2005. godine predloženo je da se %IBW kao pokazatelj napusti i u potpunosti zamjeni BMI percentilnim krivuljama za populaciju od 2 – 19 godine te apsolutnim BMI za osobe starije od 19 godina (HuiChuan 2006.; Stallings et al. 2008.).

Glavni cilj suportivnog nutricijskog pristupa (Tablica 6) je ponovna uspostava pozitivne ravnoteže u energetskim zalihamu bolesnika. Budući da ne možemo puno utjecati na povećanu potrebu za energijom, fokus zbrinjavanja trebao bi biti na povećanju kalorijskog unosa i poboljšanju apsorpcije nutrijenata. Individualizirane dijete, usklađene s potrebama svakog pacijenta, uz primjenu suplemenata čine temelj korekcije poremećaja nutritivnog statusa. Osnovno pravilo svakog dijetetskog režima u CF je unos velike količine masti i proteina. Udio masti seže i do 40% ukupnog dnevnom energetskog unosa, a proteina čak i do 200% prosjeka za dob i spol. Ukupni kalorijski unos je variabilan i iznosi uglavnom 120 – 150% preporučenog dnevnom unosa (RDA, od engl. recommended daily allowance) (Borowitz et al 2002.; Sinaasappel et al. 2002.). Osim mudrom kombinacijom namirnica, ukupni kalorijski unos može se povećati primjenom gotovih tvorničkih visokokalorijskih pripravaka. Njihov je sastav dobro uravnotežen, sadrže i mikro i makronutrijente i u pravilu su pojačane kalorijske gustoće, tj. u 1 ml pripravka ima od 1 do 2.5 kcal. Ovi se pripravci preporučuju između obroka, a ne kao zamjena za obrok (Tješić – Drinković et al.2014.).

Tablica 6: Pravila prehrane za bolesnike sa CF

| - velik kalorijski unos (120 – 150 % RDA) |
| - velik udio masnoća (35 – 40 %) |
| - procjena apsorpcije masti/funkcije egzokrine gušterače i dodatak enzimima |
| - spriječiti deficite (vitamini) |
| - otkrivanje i liječenje dodatnih čimbenika koji pridonose malapsorpciji/ pothranjenosti |

Nadoknada enzima gušterače potrebna je u svih bolesnika bez obzira na stupanj kliničke manifestacije gastrointestinalnih tegoba (Votava-Raić & Tješić-Drinković 2002.). Enzimi se daju uz sve obroke uključujući i majčino mlijeko ili tvorničke mliječne pripravke za dojenčad i učinkoviti su ako su uzmli neposredno prije obroka, pa čak i „malih zalogaja“, a svakako uz
visokoenergetske pripravke. Bolesnici i roditelji trebaju biti dobro educirani po pitanju procjene količine masti u obroku kako bi znali adekvatno odrediti dozu nadomjesnih enzima. Preferiraju se enzimi u obliku tableta u odnosu na različite vrste prašaka jer su potonji podložni razgradnji u želuću. Primjenom blokatora histaminskih receptora ili inhibitora protonske pumpe ublažava se kiselost duodenalnog i jejunalnog sadržaja koji u osoba sa CF ostaje kiseo uslijed nedovoljne sekrecije bikarbonata. Maksimalna preporučena doza lipaza za bolesnike starije od godinu dana iznosi 2500 jedinica/kg/obroku ili 10 000 jedinica/kg/dan ili 500-4000 jedinica/g masti (Borowitz et al. 2002.; Sinaasappel et al. 2002.).

Nedostatak vitamina topivih u mastima posljedica je malapsorpcije masti i gotovo je obavezan simptom CF, a može nastupiti vrlo rano. Čak četvrta novorođene djece u kojih je bolest otkrivena skriningom imaju snižene koncentracije jednog ili više liposolubilnih vitamina. Stoga svi PI bolesnici trebaju dodano primati vitamine, a smjernice o preporučenom unosu prema dobnim skupinama prikazuje Tablica 7. Obično se savjetuje i nadoknada vodotopljivih enzima, jer se oni pojačano troše u antioksidacijskim procesima, intermedijarnom metabolizmu i sl. (Tješić – Drinković et al. 2014.).

Tablica 7: Preporučen unos vitamina prema dobnim skupinama

<table>
<thead>
<tr>
<th>Prema: Borowitz (2002.)</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td><strong>VITAMIN A</strong></td>
</tr>
<tr>
<td>--------------------------</td>
</tr>
<tr>
<td><strong>0-12 mjeseci</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>1-3 godine</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>4-8 godina</strong></td>
</tr>
<tr>
<td><strong>&gt; 8 godina</strong></td>
</tr>
</tbody>
</table>

IJ = internacionalna jedinica

Promjene kostura, u vidu razvoja osteopenije, osteoporoze te povećanog rizika prijeloma predstavljaju značajan problem čak i u pedijatrijskih bolesnika. Insuficijencija gušterače doprinosi na više načina lošijoj kvaliteti kostiju. Između ostalog to je i malapsorpcija kalcija i magnezija (Borowitz et al. 2002.; Sinaasappel et al. 2002.). Kronična primjena kortikosteroida za liječenje plućne bolesti također je faktor rizika za nastanak kosti slabe kvalitete i suprimiranja rasta (Cheng et al. 2011.). Iz tih razloga u korekciji poremećaja nutritivnog statusa trebala bi se razmotriti i nadoknada minerala. Postoje indicije da bi se, uz nadoknadu kalcija i vitamina D, u ranom djetinjstvu trebalo započeti i s terapijom...
bisfosfonatima jer tek kombinacija svega navedenog daje najbolje rezultate (Bianchi et al. 2013.).

Manjak esencijalnih masnih kiselina (EFA, od engl. *essential fatty acid*) je česta u bolesnika sa CF i postoji neovisno o razini funkcije gušterače. Arahidonska, linolna i linolenska kiselina važne su za ljudski organizam i od njih nastaju spojevi koji upravljaju nizom životnih funkcija kao što su krvni tlak, zgrušavanje krvi, razina lipida u krvi, imunološko stanje te upalni odgovor na infekciju. Dokozaheksensaenska omega - 3 masna kiselina (DHA, od engl. *docosahexaenoic acid*) koja nastaje u metabolizmu EFA bitna je za regulaciju ugradnje arahidonske kiseline u fosfolipidne membrane. U bronhoalveolarnom lavatu bolesnika sa CF pronađene su povišene koncentracije arahidonske kiseline i smatra se da je to posljedica nemogućnosti DHA da ograniči njezinu ugradnju u membranu. Upravo iz tog razloga postavljena je hipoteza da je disbalans EFA u CF u osnovi posljedica abnormalnog metabolizma masnih kiselina, a ne sekundarni poremećaj uslijed malapsorpcije. Nadomjesna primjena DHA i učinak takvog postupka na tijek CF predmet je brojnih istraživanja (Borowitz et al. 2002.; Sinaasappel et al. 2002.).

Zaostajanje u rastu i pothranjenost dokazano su povezani s pogoršanjem plućne funkcije i skraćenjem preživljenja bolesnika. Stoga je od izuzetne važnosti što bolje kontrolirati sve čimbenike malnutricije kako bismo postigli zadovoljavajuću kvalitetu života. Osim toga pojedini prehrabreni sastojci imaju utjecaj na upalnu zbvanja u plućima i spirometriju, što smatra se mogućnost dodatnih dijetetskih intervencija (Tješić – Drinković et al. 2014.). Neadekvatni antioksidativni odgovor u CF, koji pospješuje progresiju plućne bolesti, posebno je istaknut jer bi suplementacija antioksidativnih mikronutrijenata mogla pomoći u održavanju ravnoteže oksidativnih i antioksidativnih procesa. Nekoliko istraživanih mikronutrijenata koji imaju potencijalno pozitivni učinak su vitamin E, vitamin C, selena i β – karoten. Za sada postoje oprečni podaci vezano uz učinkovitost antioksidativnih mikronutrijenata te su potrebna daljnja istraživanja ove problematike (Shamseer et al. 2010.). U Tablici 8 navedeni su i ostali čimbenici koji djeluju u plućima, a povezani su s pothranjenosću.

Kod krajnjeg stadija pothranjenosti udruženog sa kompromitiranim respiratornom funkcijom, tj. u plućnoj kaheksiji posebno je teško održati dovoljan kalorijski unos i dijetu. Važnu ulogu ima enteralna prerhana visokokalorijskim pripravcima, a trebalo bi birati one pripravke s odnosom masti i ugljikohidrata 3:1 jer tijekom razgradnje masti nastaje bolji omjer stvaranja ugljikovog dioksida i potrošnje kisika. Uz pripravke je naravno nužno uzimati i enzime gušterače tako da im se djelovanje povoljno rasporedi kako bi djelovali cijelo vrijeme digestije pripravka (Tješić – Drinković et al. 2014.).
Tablica 8: Čimbenici koji na razini dišnog sustava zajednički pridonose progresiji plućne bolesti i padu respiratorne funkcije u CF
Prema: Tješić – Drinković et al. (2014.)

<table>
<thead>
<tr>
<th>ČIMBENICI VEZANI ZA GENETSKU MUTACIJU</th>
<th>ČIMBENICI VEZANI ZA MALNUTRICIJU</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>gusta, viskozna bronhalna sluz</td>
<td>smanjena količina elastina u plućnom tkivu</td>
</tr>
<tr>
<td>kročićna infekcija</td>
<td>remodeliranje dišnog puta</td>
</tr>
<tr>
<td>povećana razina elastaze</td>
<td>aktivacija citotoksičnih limfocita</td>
</tr>
<tr>
<td>povećana razina kisikovih radikala</td>
<td>aktivacija NK stanica</td>
</tr>
<tr>
<td>infiltracija tkiva polimorfonuklearima</td>
<td>smanjena razina atioksidansa ; poremećena funkcija fagocita</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Idealna dijeta za bolesnika s kroničnom plućnom bolešću ne postoji, no trebala bi uključivati mnogo povrća i voća s ograničenim unosom jednostavnih šećera. Budući da je upala jedno od glavnih obilježja CF dijeta bi trebala imati i antiinflamatorni učinak. Takve karakteristike ima mediteranska dijeta koja je bogata jednostruko nezasićenim mastima, a zbog velikih količina ribe poboljšava odnos omega 6 i omega 3 esencijalnih masnoća i snižava glikemijski indeks. Za osobe sa CF treba je prilagoditi poštujući povećane potrebe za energijom i nužno veći unos masnoća nego u klasičnoj mediteranskoj kuhinji. Potencijalni modificirajući učinak na antiimunosni upalni odgovor imaju i probiotici no potrebna su daljnja istraživanja kako bi se odredila količina i soj bakterija s povoljnim djelovanjem u pojedinim oblicima bolesti (Tješić – Drinković et al. 2014.).

Nutričijski status bolesnika, procijenjen krivuljama težine prema dobi, znatno se poboljšao unatrag dvadeset godina. Međutim smatra se da i dalje približno 15% djece ostaje ispod 5. percentilne krivulje gledano za visinu prema dobi i još 15% ispod 5. percentilne krivulje gledano za težinu prema dobi (Borowitz et al. 2002.; Sinaasappel et al. 2002.). Stoga je proaktivni pa i agresivni nutričijski pristup, kojim treba osigurati stalan rast i razvoj sukladan genskom potencijalu, važna sastavnica multidisciplinarnog liječenja bolesnika od časa utvrđivanja dijagnoze nadalje (Tješić – Drinković et al. 2014.).
2.2.2. MEKONIJSKI ILEUS

Mekonij je naziv za prvu stolicu novorođenčeta, zelenkasto – crne boje, građenu od stvari koje je fetus progutao za vrijeme intrauterinog života. To su uglavnom stanice crijevnog epitela odljuštene s intestinalne sluznice, plodna voda, lanugo dlačice, sluz, žuč i voda (Hekmatnia 2013.). Kod većine zdrave donešene novorođenčadi evakuacija mekonija dogodi se u prvih 24 sata nakon poroda. Izostanak prolaska mekonija unutar prvog dana nakon rođenja uglavnom signalizira postojanje intestinalne opstrukcije, iako kod jednog manjeg udjela zdrave novorođenčadi evakuacija nastane u drugom danu nakon poroda (Loening – Baecke & Kimura 1999.).

Mekonijski ileus (MI, od engl. meconium ileus) je jedan od najčešćih uzroka opstrukcije probavnog trakta u novorođenčadi i smatra se najranijim znakom CF. Nastaje u 13 – 17% novorođenčadi sa CF, što znači da otprilike svaki šesti bolesnik ima pretvrd i pregust mekonij koji opstruira lumen crijeva i zahtijeva liječenje (Van der Doef et al. 2011.). Incidencija je povećana u homozigota za F508del mutaciju ili u pacijenata koji nose kombinaciju F508del i G542X mutacije. Opstrukcija probavnog trakta ne razvije se u svih bolesnika s ovim genotipovima, a MI može rijetko nastati i iz drugih razloga, u osoba koje ne boluju od CF (Sharma 2014.).

MI se klinički može prezentirati u jednostavnom i kompliciranom obliku. U blagoj varijanti pri rođenju je vidljiva abdominalna distenzija koja može postepeno progredirati u teži oblik uz izostanak evakuacije mekonija. Zadebljane crijevne vijuge mogu se palpirati i biti vidljive kroz trbušni zid. Za diferencijalnu dijagnozu vrlo je važna inspekcija analnog područja kako bi se isključilo postojanje atrezije anusa te stenoze analnog kanala. Proksimalno od mjesta opstrukcije nastaje dilatacija, zadebljanje crijevne stijenke i kongestija, dok distalno postoji mikrokolon. Bolesnici s kompliciranim MI već pri porodu imaju jaku izraženu abdominalnu distenziju koja ugrožava disanje, a može nastati i volvulus, nekroza i perforacija crijevne stijenke s posljedičnim mekonijskim peritonitisom (Irish 2013.).

Mekonij u novorođenčadi sa CF je viskozniji s povišenom koncentracijom proteina te smanjenom koncentracijom vode i ugljikohidrata u odnosu na zdravu populaciju. Glavni protein u mekoniju novorođenčadi s MI je albumin koji se kod bolesnika nalazi u koncentracijama 5-10 puta većim od normale. Dodatak albumina normalnom mekoniju čini ga viskoznijim. Karakteristika CF je i produljeno vrijeme prolaska sadržaja kroz tanko crijevo.
što doprinosi razvoju ileusa jer se reapsorbira više vode i potencira opstrukcija fesesom (Sharma 2014.).

U većini slučajeva točna dijagnoza se uspješno postavi kombinacijom osobne i obiteljske anamneze, fizikalnog pregleda te nativnih ili kontrastnih slikovnih pretraga abdomena. Rijetko kad, kod sumnje na moguć primarni poremećaj inervacije, radi se anorektalna manometrija i rektalna biopsija. Nativna slika abdomena najčešća je početna pretraga kod sumnje na MI. U nekompliciranim oblicima ileusa pokazat će karakteristični uzorak nejednako proširenih vijuga crijeva s prisutnim aerolikvidnim nivoima. Nekad nema nivoa jer viskozan mekonij sadrži malu koncentraciju tekućine. Mjehurići plina koji nastaju mijenjanjem zraka sa zgusnutim mekonijem mogu nalikovati mjehurićima sapunice (Giannouli 2013.). U kompliciranim oblicima ileusa nalaz pretrage ovisi o postojećim komplikacijama pa su tako kalcifikacije pokazatelj intestinalne perforacije i mekonijskog peritonitisa, a hiperdenzna masa s vijencem kalcifikacija označava nastanak pseudociste (Sharma 2014.).

Radiološki znakovi zasebno nisu patognomonični za MI, ali u kombinaciji s kliničkom prezentacijom simptoma i pozitivnom obiteljskom anamnezom čvrst su dokaz dijagnoze. Stanja navedena u Tablici 9 predstavljaju ostale moguće uzroke mekonijskog ileusa pa u dijagnostičkom postupku treba voditi računa i o njima.

Tablica 9: Diferencijalna dijagnoza izostanka prolaska mekonija

<table>
<thead>
<tr>
<th>OPSTRIKCIJA TANKOG CRIJEVA</th>
<th>OPSTRIKCIJA DEBELOG CRIJEVA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>- duodenalna / jejunolealna atrezija</td>
<td>- Hirschsprungova bolest</td>
</tr>
<tr>
<td>- malrotacija i volvulus</td>
<td>- sindrom začepljenja mekonijem</td>
</tr>
<tr>
<td>- mekonijski ileus</td>
<td>- anorektalne malformacije</td>
</tr>
</tbody>
</table>

Sindrom začepljenja mekonijem najblaži je i najčešći oblik funkcionalne distalne opstrukcije u neonatusa. Riječ je o prolaznoj opstrukciji distalnog kolona ili rektuma uzrokovanog zgusnutom sluzi koja priječi prolaz mekonija. Za razliku od MI u ovom sindromu ne postoji rizik perforacije. Slikovne pretrage abdomena pokazuju dilataciju crijevnih vijuga bez aerolikvidnih nivoa (Giannouli 2013.). Kontrastne radiološke pretrage ponekad su ujedno i terapijske jer mogu potaknuti evakuaciju mekonija nakon primjene kontrastnog sredstva. Rektalna stimulacija termometrom ili digitorektalni pregled također mogu djelovati poticajno. Nakon prolaska mekonija klinička slika se stabilizira i uspostavlja se normalna peristaltika probavnog sustava (Loening – Baucke & Kimura 1999.).
Liječenje MI provodi se obustavom unosa hrane i napitaka per os, dekompresijom želuca nazogastričnom sondom i uspostavom intravenskog puta za primjenu parenteralne prehrane sve dok se ponovno ne uspostavi prolaz fekalnog sadržaja. Nastavak enteralne prehrane nakon što je ileus već nastao znatno povećava rizik od intestinalne perforacije. Opstrukcija crijeva ponekad se može razriješiti primjenom klizmi koje sadrže radiološki kontrast (Loening-Baucke & Kimura 1999.). Kirurška eksploracija indicirana je u pacijenata s progresivnom distenzijom, znacima peritonitisa i kliničkom deterioracijom. Ukoliko nastanu neke od ranije navedenih komplikacija potrebna je kirurška resekcija i postavljanje privremene ileostome (Irish 2013.).

Ako se još za vrijeme trudnoće ultrazvučno nađu znakovi mekonijskog ileusa u fetusa, postavlja se indikacija za genetski probir na CF u roditelja. U fetusa kod kojeg su oba roditelja nosioci mutacije za CFTR gen provodi se analiza fetalnih stanica kako bi utvrđili status nerodenog djeteta. Unatoč visokoj osjetljivosti DNK analize i dalje ostaje određeni broj bolesnika s neprepoznatom mutacijom pa se kod takve djece po rođenju treba ispitati funkcija CFTR proteina primarno znojnij testom (Comeau et al. 2007.).

2.2.3. DISTALNI INTESTINALNI OPSTRUKCIJSKI SINDROM

Djelomična ili potpuna opstrukcija lumena ileocekalnog područja, nastala nakon novorođenačke dobi, naziva se distalni intestinalni opstrukcijski sindrom (DIOS, od engl. *distal intestinal opstruction syndrome*). U literaturi se još može pronaći pod nazivom „ekvivalent mekonijskog ileusa“. Može nastati istim mehanizmom kao i MI ili zbog mehaničkog djelovanja striktura, ožiljaka i priraslica kao posljedica upale (Irish 2013.). Prevalencija iznosi oko 15%, a incidencija se razlikuje prema dobnim skupinama. U djece iznosi 5 – 12 epizoda na 1000 bolesnika, a u odraslih oko 35 epizoda na 1000 bolesnika. DIOS ječešći u bolesnika s insuficijencijom gušterače, pozitivnom anamnezom MI, već postojećim epizodama intestinalne opstrukcije u prošlosti i slabom kontrolom malapsorpcije masti (Colombo et al. 2011.).

Tijekom godina prepoznat je niz faktora vezanih uz funkcioniranje GI trakta u CF koji potenciraju nastanak opstrukcije. Najvažniji su abnormnalna koncentracija vode i elektrolita u pretjerano viskoznom fekalnom sadržaju te usporena peristaltika. Ostali potencirajući čimbenici su dehidracija, neodgovarajuća suplementacija enzima gušterače i neprimjerena prehrana (Irish 2013.). Ne postoji dovoljno dokaza da je egzokrina insuficijencija gušterače
primarni uzrok opstrukcije jer DIOS nastaje i u PS bolesnika. Unatoč tome loša kontrola apsorpcije masti može doprinijeti nastanku opstrukcije promjenom viskoznosti fekalnog sadržaja i aktivacijom „ileal brake“ mehanizma (Colombo et al. 2011.). Potonji je posljedica dolaska nutrijenata u terminalni ileum koji potom putem medijatora smanjuju motilitet želudca i tankog crijeva, sekreciju želučane kiseline i gušteračnih enzima te ukupni osjećaj gladi i unos hrane. Medijatori koji su za služni za ovaj mehanizam su peptid YY (PYY, od engl. peptide YY), glukagonu sličan peptid – 1 (GLP – 1, od engl. glucagon-like peptide-1) te oksintomodulin. Obroci bogati mastima povisuju koncentracije PYY medijatora u većoj mjeri od obroka bogatih ugljikohidratima, dok koncentracije GLP – 1 rastu nakon unosa obje skupine makronutrijenata (Maljaars 2010.). Iz tog razloga loša kontrola apsorpcije masti mogla bi biti uzrok nastanka DIOS – a jer usporeno pražnjenje želudca i tankog crijeva potiče nastanak opstrukcije terminalnog ileuma (Colombo et al. 2011.).

Kliničke karakteristike DIOS – a su nespecifične i prepoznavanje ovog sindroma nije lako. Najčešći simptomi su subakutni povremeni bolovi u trbuhi grčevita karaktera, lokalizirani oko pupka ili u desnom donjem dijelu abdomena. Po pravilu se palpira masa na istoj lokaciji koja se potvrđuje i na nativnim snimkama abdomena. Kolike može izazvati obrok, što dovodi do izbjegavanja unošenja hrane zbog straha od bolova. Povraćanje žuči s grčevitim bolovima i radiološkim znakovima ileusa sigurni su znakovi nastanka potpune opstrukcije. Slične pretrage potvrđit će nam dijagnozu ukoliko se vidi lumen crijeva ispunjen fekalnom masom u desnom donjem kvadrantu s multiplim aerolikvidnim nivoima i dilatiranim vijugama (Colombo et al. 2011.). Stanja navedena u Tablici 10 predstavljaju ostale moguće uzroke intestinalne opstrukcije pa u dijagnostičkom postupku treba voditi računa i o njima.

Tablica 10: Diferencijalna dijagnoza distalnog intestinalnog opstrukcijskog sindroma

<table>
<thead>
<tr>
<th>a. opstipacija ( najčešća diferencijalno-dijagnostička dilema)</th>
<th>e. adhezije</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>b. apendicitis</td>
<td>f. volvulus</td>
</tr>
<tr>
<td>c. intususcepcija</td>
<td>g. fibrozirajuća kolonopatija</td>
</tr>
<tr>
<td>d. Crohnova bolest</td>
<td>h. maligne promjene</td>
</tr>
</tbody>
</table>
U praksi se često DIOS zamjeni za akutni apendicitis, pa se bolesnici bespotrebno operiraju jer je većinu epizoda DIOS – a moguće riješiti konzervativnom terapijom. S druge strane, klinički se akutni apendicitis može previdjeti zbog učestalih bolova u abdomenu kod bolesnika sa CF kao i zbog često već postojeće terapije kortikosteroidima i antibioticima zbog drugih manifestacija CF. Zbog toga je veća incidencija perforacije i posljedično povećan morbiditet u ovoj specifičnoj populaciji. Radiološko razlikovanje akutnog apendicitisa od kronično proširenog, edematoznog apendiksa ispunjenog gustom masom je teško. Kod nejasne dijagnoze provodi se laparaskopija abdomena, a dalje postupa ovisno o lokalnom nalazu (Irish 2013.).

DIOS se može liječiti klizmama koje sadrže radiološki kontrast gastrografin ili acetilcistein, a mogu se primjenjivati i oralne otopine za ispiranje crijeva. Gastrografin se daje per os u dozi od 50 ml u 200 ml vode ili soka za djecu mlađu od 6 godina. Za starije pacijente prvi dan primjenjujemo 100 ml kontrasta razrijedenog u 400 ml vode dok se sve ostale dane daje upola manja doza. Ponavljano davanje kontrasta dopušteno je u intervalima od nekoliko sati do nekoliko dana dok god je kliničko stanje bolesnika stabilno. U prevenciji epizoda opstrukcije korisnima su se pokazali omekšivači stolice kao što su osmotski laksativi koji sadrže polietilen – glikol. Takva vrsta pripravaka može se primjenjivati per os u dozi 2 g/kg/dan ili kao otopina u dozi 20 – 40 ml/kg/h kroz 8 sati. Laktuloza se također često koristi kao omekšivač stolice, ali u višim dozama može uzrokovati bolove u abdомнenu i napuhanost. Uspjeh liječenja procjenjuje se uspostavom pasaže, povlačenjem simptoma i nestankom palpabilne mase u desnom donjem dijelu trbuha (Colombo et al. 2011.).

Bolesnici s djelomičnom opstrukcijom obično dobro reagiraju na oralnu rehidraciju kombiniranu s omekšivačima stolice. Ukoliko sumnjamo na potpunu opstrukciju ili nastanak peritonitisa potrebno je obustaviti oralni unos hrane, napitaka ili terapijskih pripravaka. Kontraindicirani su i rektalni terapijski postupci. Prije kirurške intervencije potrebno je postaviti nazogastričnu sondu i provesti primjerenu rehidraciju bolesnika. Tijekom laparotomije može se postaviti mali kateter kroz crvuljak koji služi za dekompresiju i irigaciju lumena gastrografinom. Pravovremenom agresivnom terapijom kirurška resekcija ileocekalnog područja rijetko je potrebna. Svaka epizoda DIOS – a povećava rizik za rekurirajući oblik opstrukcije pa bi se trebala razmotriti profilaksa sljedećih epizoda. Najbolji izbor prevencije je oralna primjena polietilen glikola 0.5 – 1 g/kg/dan kroz period od 6 – 12 mjeseci (Colombo et al. 2011.).
2.2.4. OPSTIPACIJA

Opstipacija je jedna od brojnih manifestacija CF karakterizirana smanjenom učestalostima defekacije, čvršćom konzistencijom stolice te nastankom distenzije i bolova u abdomenu. Smatra se da prevalencija iznosi oko 25% odnosno da svaki četvrti bolesnik sa CF ujedno pati i od opstipacije (Van der Doef et al. 2011.). Glavni etiološki faktor je promijenjena količina intestinalne tekućine zbog poremećene ekspresije CFTR proteina u probavnom traktu. Povezanost insuficijencije guštarače s nastankom opstipacije do sada nije čvrsto dokazana, ali smatra se da agresivna suplementacija enzima dovodi do povećanja gustoće stolice. Opstipaciji pridonose usporena peristaltika probavnog trakta te uzroci koji postoje u općoj populaciji kao što su nedovoljni unos tekućine i vlakana u hrani (Tješić-Drinković et al. 2006.). Klinci entiteti MI, DIOS i opstipacija povezani su zajedničkom patofiziologijom koja dovodi do različito teških stupnjeva opstrukcije GI trakta.

Ključni koraci u dijagnostici opstipacije su uzimanje anamnestičkih podataka i fizički pregled, uključujući i digitorektalni pregled kad se nađe nakupina fecesa u ampuli. Često se primjenjuje i radiološka slikovna pretraga tj. nativna slika abdomena. Potrebno je znati različiti sub (akutnu) ileocekalnu opstrukciju koja nastaju u DIOS i postepeno fekalno nakupljanje u lumenu kolona kod opstipacije. Smatra se da je učestalost MI veća za 8% u bolesnika koji pate od opstipacije. Varijable kao što su dob i spol bolesnika te CFTR genotip nisu povezane s učestalijim nastankom opstipacije (Van der Doef et al. 2011.).

Liječenje se većinom započinje omekšivačima stolice kao što su osmotski laksativi koji sadrže polietilen-glikol ili laktuloza. Promjena prehrambenih navika neizostavan je dio terapijskog postupka u svim oblicima opstipacije (Van der Doef et al. 2011.).

2.2.5. FIBROZIRAJUĆA KOLONOPATIJA

Fibrozirajuća kolonopatija je promjena kolona u kojoj nastaje zadebljavanje stijenke crijeva, a zahvaćeni segmenti postaju rigidni, uskog lumena i bez propulzivne peristaltike. Mehanizam nastanka je proliferacija vezivnog tkiva koja je slična fibrozi nakon ozljede sluznice. Smatra se da je ova promjena kolona povezana s prekomjernom suplementacijom enzima guštarače. Doza enzima koja se smatra sigurnom je 10 000 jedinica/kg/dan. Osim same količine enzima čini se da je važan i sastav zaštitnog omotača pripravka jer se
incidencija kolonopatije razlikuje kod različitih pripravaka iste jakosti (Tješić – Drinković et al. 2001.).

Kliničke karakteristike fibrozirajuće kolonopatije su nespecifične i u početku se često krivo dijagnosticirala kao DIOS. Najčešći simptomi i znakovi su bolovi i distenzija abdomena, povraćanje, opstipacija, proljev i pojava svježe krvi u stolici. Dijagnoza se uglavnom postavlja u mladih pacijenata u prosjeku godinu dana nakon početka suplementacije enzima gušterače. Ostali čimbenici koji pridonose nastanku su: mlađa dob bolesnika, pozitivna anamneza GI komplikacija (DIOS ili MI), prethodni kirurški postupci na tankom crijevu te primjena blokatora histaminskih receptorova ili kortikosteroida (Terheggen et al. 2011.).

Endoskopskim pregledom većinom se nađe hiperemična edematozna stijenka s ulceriranom sluznicom, strikturama, skraćenim kolonom i gubitkom haustracija. Promjene kolona mogu biti segmentalne ili u kontinuitetu i gotovo nikada ne zahvaćaju rektum. Karakteristične histološke promjene su submukozna fibroza, disrupcija mišićnog sloja sluznice, inflamirane ulceracije, eozinofilija i upala kripti. U nekim slučajevima kliničko prosuđivanje je otežano zbog sličnih karakteristika upalnih bolesti crijeva (Irish 2013.).

Kod bolesnika s fibrozirajućom kolonopatijom trebalo bi svesti suplementaciju enzimima u razumne okvire, tj. na maksimalno 2 500 jedinica lipaza/kg/po obroku (Terheggen et al. 2011.). Ako unatoč provedenim mjerama i dalje postoji zaostali rast i razvoj, simptomi opstrukcije ili nekontroliranog proljeva potrebna je kirurška intervencija. Resekcija promijenjenih dijelova i primarna anastomoza nije moguća ako je zahvaćen cijeli kolon ili rektum. U takvim slučajevima može se samo postaviti stoma (Irish 2013.).

2.2.6. GASTROEZOFAGEALNA REFLUKSNA BOLEST

Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB) je patološko stanje koje nastaje kao posljedica vraćanja želučanog sadržaja u jednjak. Patogeneza nastanka refluksa je mnogostruka, a klinička slika obuhvaća pojavu simptoma bolesti s ili bez ezofagitisa ili nastanak uznapedovalih komplikacija. Čimbenici koji doprinose nastanku refluksa su slabost donjeg mišićnog sfinktera jednjaka, neučinkovito peristaltičko pražnjenje jednjaka i neutralizacija kiselog refluksata slinom, velike klizne hernije, stanja povećanog tlaka u abdomenu, pušenje, konzumiranje alkohola, kofeina, začinjene ili masne hrane te stres (Patti 2013.).
Glavni simptom je neugodna ili žareća bol iza prsne kosti koja se može širiti i u područje leđa ili usne šupljine, a obično se javlja oko 30 minuta nakon obroka. Potenciraju je fizičke aktivnosti koje uključuju naginjanje ili horizontalni položaj tijela kao što je tijekom spavanja, ali i drenažni položaji kod fizikalne terapije plućne bolesti. Ostali simptomi mogu biti regurgitacija kiselog sadržaja, odinofagija, globus sindrom, disfagija, gubitak težine te respiratorni simptomi (Patti 2013.).

GERB se nalazi u više od 20% bolesnika sa CF i može pogoršati respiratorni status bolesnika (Peršić 2001.). Endoskopski vidljiv i histološki dokazan ezofagitis prisutan je u više od 50% oboljelih od CF. Točan mehanizam povezanosti je nepoznat, ali postoje mnogi faktori za koje se smatra da mogu biti poveznica: povećan tlak u abdomenu i prsištu prilikom kašljanja i forsiranog ekspirija, položaj glave tijekom respiratorne fizioterapije te lijekovi koji se primjenjuju u terapiji respiratorne bolesti, a smanjuju tonus donjeg mišićnog sfinktera jednjaka (teofilin, beta adrenergici) (Irish 2013.). Iz tih se razloga u svih bolesnika sa CF preporučuje pH metrija jednjaka i u slučaju patološkog nalaza treba započeti klasičnu terapiju antacidima ili blokatorima histaminskih receptora (Peršić 2001.). Terapija antacidima i bez jasne refluksne bolesti može također pomoći bolesnicima s izrazito kiselim crijevnim sokovima. Naime, enzimi gušterače djelotvorni su samo u alkalnom mediju. Supresija želučane kiseline tako može kao adjuvantna terapija pospješiti supstitucijsku terapiju enzimima gušterače (Peršić et al. 2004.).

2.2.7. INTUSUSCEPCIJA

Intususcepcija je hitno medicinsko stanje u kojem dolazi do pomicanja proksimalnog crijevnog segmenta u distalni dio, a nastaje kod 1% bolesnika sa CF. Dio crijeva koji se invaginira u drugi segment naziva se intususceptum ili invaginatum, a segment koji prima taj dio naziva se intususciptiens ili vagina. Ovaj oblik mehaničkog ileusa može nastati na različitim mjestima, a najčešća je ileocekalna varijanta kad se ileum uvuče u cekum. Nastanak potiču ljepljive fekalne rezidue i povećani limfni čvorovi u terminalnom ileumu, a može nastati i kao posljedica DIOS u kojem kronično dilatiran hipotonični kolon služi kao poticajni čimbenik (Colombo et al. 2011.).

Bolesnik s ovakvim oblikom mehaničkog ileusa najčešće pripada pedijatrijskoj populaciji, a CF je česta pozadinska priča svake intususcepcije nastale u djetinjstvu. Za razliku od idiopatskog oblika, koji uglavnom nastaje prije druge godine života, invaginacija
crijeva u CF većinom nastaje nakon četvrte godine života s prosječnom pojavom na kraju prvog desetljeća. Abdominalne kolike u bolesnika sa CF često su blaže od izuzetno bolnih грčeva koji nastaju u idiopatskom obliku. Ostale kliničke manifestacije uključuju pojavu sluzi i krvi u stolici te povraćanje koje je u početku refleksne naravi. Nakon što se dogodi opstrukcija probavnog trakta u povraćenom sadržaju nalazi se i žuč, a kasnije misere. Fizikalnim pregledom palpira se abdominalna masa koja se najbolje osjeti između napada kolika kada dijete opusti trbušnu stijenku (Agrons et al. 1996.).

RTG snimka nativnog abdomena, ultrazvuk te kontrastne pretrage uglavnom uspiju pokazati karakteristične znakove intususcepije, a primjena barijevog ili vodotopljivog kontrasta ponekad može imati i terapijski učinak. Ostale metode liječenja uključuju irigografiju, kojom se upuhanim zrakom nastoji potaknuti pomak invaginiranog dijela, te kiruršku manualnu repoziciju intususceptuma (Agrons et al. 1996.).

2.2.8. PROLAPS REKTUMA

Prolaps rektuma je stanje u kojem se segment debelog crijeva, lokaliziran iznad anusa, izbočuje kroz analni otvor prema van. Rektalna sluznica se pri tome vidi kao tamnocrvena, vlažna izbočina koja protrudira kroz anus. Čimbenici koji direktno potiču nastanak su opstipacija, proljev zbog povećane učestalosti defekacije i volumena u lumenu, malapsorpcija i distenzija kolona. Indirektno nastanku prolapsa mogu doprinijeti i povećan intraabdominalni tlak uzrokovani kašljanjem, slabost perianalne muskulature i povećan volumen zraka u plućima (Irish 2013.).

Prva epizoda protruzije rektuma u CF većinom nastaje od prve do treće godine života, a po prirodi može biti rekurirajuća. U 4 – 8% bolesnika prolaps je prvi i jedini simptom bolesti, a sveukupna prevalencija iznosi oko 20%. Učestalost prolapsa smanjuje se s dobi bolesnika i u pravilu se rijetko javlja nakon pete godine, osobito ako je probavna komponenta bolesti dobro kontrolirana (Peršić 2001.).

Inicijalno postupanje kod akutno nastalog prolapsa je brza intervencija pokušajem manualne repozicije kako bi se spriječio razvoj edema. Iz tog razloga bitna je edukacija roditelja o načinu vršenja repozicije. Rekurirajući oblik prolapsa može se pokušati liječiti rektalnim submukoznim injekcijama 2-3 ml 5% - tnog fenola u suspenziji bademovog ulja. Druga metoda liječenje koristi injiciranje 30% - tne hipertonične otopine natrijeva klorida u 4 različita kvadranta rektuma. Oba načina liječenja provode se u općoj anesteziji. Opisana je i
treća metoda kojom se elektrokauterizacijom u 4 kvadranta izaziva perirektalna upala koja onemogućuje prolaps rektuma. Takva metoda zahtijeva dužu hospitalizaciju i može se zakomplicirati rektalnim krvarenjem ili nastankom stenoza. Kad se iscrpe svi konzervativni terapijski oblici pristupa se kirurškoj intervenciji. Najviše se koristi transabdominalni pristup u kojem se rektum fiksira za sakrum tako da se prostetički graft ili fascia lata ušiju za crijevo i presakralnu fasciju. Broj epizoda prolapsa uglavnom se smanjuje tijekom godina. Kontrola steatoreje i maksimalizacija apsorpcije masti pomoći će u sveukupnoj kontroli (Irish 2013.).

2.2.9. SINDROM PRERASTANJA TANKOG CRIJEVA BAKTERIJAMA

Stanje prekomjernog rasta bakterija u tankom crijevu pojam je koji se povezuje s uzročnom podlogom sindroma iritabilnog crijeva i smatra se da nastaje u 30 – 50 % bolesnika sa CF. U literaturi se navodi pod kraticom SIBO (od engl. *small intestinal bacterial overgrowth*). Prekomjerna bakterijska kolonizacija tankog crijeva može značajno utjecati na funkciju probavnog trakta i u svih bolesnika sa CF treba misliti i na ovu komplikaciju. Bolesnici se uglavnom žale na mučninu, povraćanje, proljev te napuhanost, dakle, simptomi nisu specifični i uvelike se podudaraju sa stanjem koje uzrokuje „obični“ manjak enzima gušterače. Stoga ova dijagnoza nerijetko promakne. Bakterijska koncentracija veća od $10^5$ organizama/mL u aspiratu jejunalnog sadržaja potvrđuje dijagnozu SIBO – a (Lisowska et al. 2009.).

Test kojim se provjerava rast bakterija je test izdahunog vodika koji mjeri količinu izdahunog vodika nakon što bolesnik popije mješavinu 75 – 100 grama dekstroze i vode ili 10 grama laktuloze i vode. Ako je u crijevu mnogo bakterija, one će fermentacijom stvoriti vodik koji se mjeri izdahunom zraku. Pozitivan nalaz, tj. znak prekomjernog rasta bakterija je 20 μg/m³ vodika u prvom satu nakon opterećenjad. Nakon toga dolazi do još većeg porasta proizvodnje vodika zbog aktivnosti bakterija u kolonu pa bi se za pravu sliku aktivnosti bakterija u tankom crijevu uzorci trebali prikupiti 20, 40 i 60 minuta nakon primjene glukoze ili laktuloze (Peralta et al. 2009.). Određeni broj bolesnika sa CF fermentacijom ugljikohidrata ne proizvodi vodik nego metan pa bi se u bolesnika sa CF trebalo vršiti kombinirano mjerenje izdahunog vodika i metana kako bismo točnije dijagnosticirali SIBO (Lisowska et al. 2009.).

Liječenje sindroma prerastanja tankog crijeva bakterijama temelji se na promjeni prehrambenih navika, a potom i na smanjenju bakterijske kolonizacije tankog crijeva uporabom antibiotika. Dekontaminaciju tankog crijeva poboljšava i upotreba probiotika koji
pojedinačno ili u kombinaciji s antibioticima djeluju na oportunističku floru i štite sluznicu tankog crijeva (Peralta et al. 2009.).

2.3. BOLEST HEPATOBILIJARNOG SUSTAVA

Kvalitetnim zbrinjavanjem poremećaja nutritivnog statusa i plućne bolesti produžio se životni vijek bolesnika sa CF i postavio novi cilj jednako kvalitetnog zbrinjavanja bolesti hepatobilijarnog sustava. Bolest jetre pridružena cističnoj fibrozi (CFLD, od engl. cystic fibrosis liver disease) je nakon respiratornih komplikacija drugi uzrok smrti u bolesnika sa CF, a smatra se da incidencija iznosi oko 30%. Otprilike 5 – 10% svih bolesnika razviju multilobarnu cirozu već tijekom prvog desetljeća života. Bolesnici s izraženom CFLD dokazano imaju teži poremećaj plućne funkcije i ozbiljnije zaostajanje u rastu i razvoju (Corbett et al. 2004.).

CFTR protein prisutan je duž epitelnih stanica intrahepatalnih i ekstrahepatalnih žučnih vodova te u stijenci žučnog mjehura gdje obavlja funkciju kloridnog transportera. Temeljni patofiziološki događaj u patologiji hepatobilijarnog sustava je opstrukcija žučnih vodova viskoznom žuči te posljedična fibroza i bilijarna ciroza (Colombo et al. 2006.). CFLD se rijetko može razviti i sekundarno, kao masna promjena uslijed malnutricije ili kao kongestija zbog zatajenja desne strane srca (Colombo et al. 2004.).

Genetskim testiranjima nisu pronađene poveznice između specifičnih CFTR mutacija i nastanka CFLD, a različita je i sama manifestacija bolesti u osoba s istim CFTR genotipom. Hepatobilijarna patologija ne nastaje uvijek unatoč tome što mutacija kod svih bolesnika uzrokuje sklonost stvaranja zgusnutih izlučevina. Neujednačena povezanost fenotipa i genotipa implicira postojanje okolišnih faktora ili modificirajućih gena koji bi mogli imati važnu ulogu u razvoju jetrene bolesti (Sharma 2014.).

Jedan od razloga prividno manje incidencije CFLD je i to što postoji relativno dug asimptomatski period sve dok se ne razviju teške posljedice portalne hipertenzije (Colombo et al. 2004.). Najčešći nalaz pri fizikalnom pregledu je hepatomegalija, sa ili bez splenomegalije, a u laboratorijskim nalazima postoje abnormalnosti biokemijskih markera. Prilikom pregleda treba tragati za znacima kronične jetrene disfunkcije kao što su spider nevusi, palmarni eritem, žutica, periferni edemi, varikozne promjene vena trbušnog zida te ascites (Sharma 2014.). Kod svih bolesnika sa CFLD potrebno je jednom godišnje napraviti kontrolni pregled
kako bi se procijenio stupanj progresije ciroze i prisutnosti njezinih komplikacija (Debray et al 2011.). Metode procjene bolesti jetre navedene su u Tablici 11.

Tablica 11: Metode procjene bolesti jetre
Prema: Tješić-Drinković et al. (2006.)

<table>
<thead>
<tr>
<th>ULTRAZVUK</th>
<th></th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>otkriva bilijarne anomalije, promjene u strukturi jetre, znakove portalne hipertenzije</td>
<td></td>
</tr>
</tbody>
</table>

| ENDOKOSKPSKI PREGLED GORNJEG PROBAVNOG TRAKTA |
| SATURACIJA KISIKOM U LEŽEĆEM I USPRAVNOG STAVU |
| --- | --- |
| razlika saturacija veća > 5% = ortodeoksija |
| implicira postojanje hepatopulmonalnog sindroma zbog funkcionalnog desno-lijevog šanta uslijed dilatacije intrapulmonalnih kapilara |

| BROJ TROMBOCITA I LEUKOCITA |
| --- | --- |
| smanjenjenje broja uslijed hipersplenizma |

| BIOKEMIJSKI TESTOVI |
| --- | --- |
| bilirubin, AST, ALT, GGT, CK, LDH, AP, protrombinsko vrijeme, koncentracija albumina u plazmi |
| koncentracija koagulacijskih faktora VII, X i II može biti smanjena zbog hipovitaminoze K |

| ALFA FETOPROTEIN |
| --- | --- |
| kod bolesnika s razvijenom cirozom za rano otkrivanje hepatocelularnog karcinoma |

| OSTALI TESTOVI |
| --- | --- |
| RTG slikovne pretrage, izotopske pretrage, biopsija jetre |

Poremećena funkcija CFTR proteina uzrokuje i nastanak patologije žučnog mjehura i žučnih vodova. Smatra se da u približno 20% bolesnika nastaje kolelitijaza. Insuficijencija gušterače je dodatni poticajni čimbenik za nastanak žučnih kamenaca jer uzrokuje abnormalne koncentracije mucina u žučnom mjehuru i malapsorpciju žučnih soli. Kolangiografijom se nalaze tipični znakovi sklerozirajućeg kolangitisa uzrokanog upalnim procesom žučnih vodova i posljedičnom fibrozom (Dietrich et al. 2002.).
Povišena koncentracija ursodeoksikolne kiseline pronađena je u bolesnika sa CF ali bez CFLD što sugerira njezin mogući protektivni učinak (Smith et al. 2004.). Stoga se u liječenju CFLD daje ursodeoksikolina kiselina kako bi se poboljšali testovi jetrene funkcije, bilijarna drenaža i smanjile ultrazvučne promjene jetrenog parenhima (Colombo et al. 2011.). Zaštitni se učinak temelji na povećavanju protoka žuči, stimuliranju sekrecije bikarbonata u žuč te citoprotektivnom učinku na epitelne stanice žučnih vodova (Gores 2000.). Zasad je ursodeoksikolna kiselina jedina terapijska opcija koja može prevenirati ili usporiti progresiju promjena i najveću korist od njezinе primjene imaju asimptomatski bolesnici u ranim stadijima CFLD. Učinak na progresivne oblike fibroze nije dokazan. Preporučena dnevna doza je 20 mg/kg s boljom učinkovitošću ako se podijeli u više manjih dnevnih doza. Pokazatelje kolestaze treba evaluirati nakon tri i šest mjeseci od početka terapije i uskladiti doze prema nalazima. Primjena ursodeoksikolne kiseline je široko rasprostranjena iako je prema Cochraine metaanalizi iz 2000. godine nema dovoljno dokaza učinkovitosti koji bi opravdali njenu rutinsku upotrebu (Cheng et al. 2000.).

Kod izraženih manifestacija portalne hipertenzije provode se uobičajene mjere za tu komplikaciju. U slučaju krvarenja iz varikoziteta jednjaka pristupa se endoskopskoj sklerozaciji, a u starije djece i odraslih sklerozaciju je zamijenilo endoskopsko postavljanje vrpčastih ligatura. Kirurškim uspostavljanjem portosistemsних šantova može se trajno smanjiti tlak u portalnoj veni i metoda je izbora u bolesnika s velikim varikozitetima, kod krvarenja iz gastričnih varikoziteta i neuspjele endoskopske kontrole krvarenja. Takvi operacijski postupci mogu se provesti samo u bolesnika bez progresivne jetrene i plućne bolesti. Neki bolesnici spontano razviju šantove pa nije potrebna kirurška intervencija. Jedan od načina uspostave šantova je i stvaranje poveznice između pritoka portalne vene i lumena hepatalne vene koji se u literaturi označava kraticom TIPSS (transjugular intrahepatic portosystemic stent shunting) (Debray et al. 2011.). Transplantacija jetre jedina je terapija za hepatalnu insuficijenciju u CF. Metoda je liječenja kod bolesnika koji imaju uznapredovalu bolest jetre, a umjerenu plućnu bolest. Međutim, dugotrajni kirurški zahvati se u praksi teško provode jer ih često ograničava plućna bolest. Kontraindikacije su FEV1 (forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi, od engl. *forced expiratory volume in 1st second*) <60 prediktivne vrijednosti, česte egzacerbacije plućne bolesti, kolonizacija multirezistentnim mikroorganizmima, opsežna fibroza pluća dokazana CT pretragom, hiperkapnija u mirovanju, plućna hipertenzija i popuštanje desnog srca (Tješić – Drinković et al. 2001.).
3. MALIGNE BOLESTI I CISTIČNA FIBROZA

Poboljšanjem terapijskih mogućnosti produžen je životni vijek bolesnicima sa CF. Starija životna dob, sama po sebi, donosi povećani rizik za nastanak bolesti koje su karakteristične za odraslu dob. Pojava dodatnih oboljenja, kao što su maligne bolesti, komplicira već dovoljno tešku kliničku sliku CF.

4. ZAKLJUČAK

Cistična fibroza je, unatoč znatnom napretku u kvaliteti zbrinjavanja, još uvijek kronična i neizlječiva bolest s teškim posljedicama za kvalitetu i trajanje života oboljelih. Brojne gastrointestinalne manifestacije, navedene u prethodnim odlomcima, postaju sve izraženije kako bolesnici odrastaju. One čine važan dio široke kliničke slike CF iz razloga što se pojavljuju u velikog broja bolesnika. Teške posljedice neliječene bolesti gušterače, crijeva i jetre znatno skraćuju životni vijek i utječu na zaostajanje u rastu i razvoju. Malapsorpcija i malnutricija donose jednako teške posljedice i opterećenje za organizam kao i plućna bolest od koje većina bolesnika na kraju i umire. Odrastanje bolesnika sa CF donosi dodatni rizik za nastanak bolesti karakterističnih za odraslu dob. Povećan rizik razvoja maligne bolesti probavnog trakta, ali i maligne bolesti općenito, dodatno komplicira već ionako tešku kliničku sliku CF.

5. ZAHVALE

Zahvaljujem svojoj mentorici prof.dr.sc. Duški Tješić – Drinković na pruženom strpljenju, vodstvu i stručnim savjetima kojima mi je pomogla u izradi ovog diplomskog rada.

Posebno se želim zahvaliti svim dragim osobama koje su svojim prisustvom neizbrisivo obogatile moj život i pružale mi razumijevanje i potporu tijekom čitavog mog školovanja.
6. POPIS LITERATURE


16. Giannouli E (2013.) Cystic Fibrosis Imaging, 


18. Hekmatnia A (2013.) Meconium Ileus, 


35. Sharma G (2014.) Cystic fibrosis, 


<table>
<thead>
<tr>
<th>OSOJNI PODACI</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Ime i prezime: Mirta Krpan</td>
</tr>
<tr>
<td>Adresa: Vanje Raduše 27, 34 000 Požega</td>
</tr>
<tr>
<td>Telefon: 097/707-0727</td>
</tr>
<tr>
<td>E-mail: <a href="mailto:mirtakrpan@live.com">mirtakrpan@live.com</a></td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>ŠKOLOVANJE</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>1996. - 2004. OŠ Antuna Kanižlića u Požegi</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>PODRUČJA</th>
</tr>
</thead>
<tbody>
<tr>
<td>Obiteljska medicina, Interna medicina</td>
</tr>
</tbody>
</table>

<table>
<thead>
<tr>
<th>INTERESA</th>
</tr>
</thead>
</table>