

# Karakteristike i specifičnosti cistične fibroze u odrasloj dobi

---

Tanacković, Lovro

Master's thesis / Diplomski rad

2020

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

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:502917>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-14**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Lovro Tanacković**

**Karakteristike i specifičnosti cistične fibroze u  
odrasloj dobi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2020.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti „Jordanovac“ pod vodstvom doc.dr.sc. Andree Vukić Dugac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2019./2020.

## Popis oznaka i kratica korištenih u radu

CF	cistična fibroza
CFTR	transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu od engl. <i>cystic fibrosis transmembrane conductance regulator</i>
ABC	bjelančevine koje koriste energiju vezanja adenozin trifosfata od engl. <i>adenosine triphosphate binding cassette transporters</i>
DNA	deoksiribonukleinska kiselina
RNA	ribonukleinska kiselina
ASL	volumen tekućeg sloja dišne površinske tekućine od engl. <i>airway surfice liquid</i>
PCL	sloj tekućina oko cilija od engl. <i>periciliary liquid layer</i>
CFRD	dijabetes povezan sa cističnom fibrozom od engl. <i>cystic fibrosis-related diabetes</i>
CT	računalna tomografija od engl. <i>computed tomography</i>
NaCl	natrijev klorid
NTM	ne tuberkulozne mikobakterije
MSSA	meticilin osjetljivi <i>Staphylococcus aureus</i> od engl. <i>methicillin-susceptible Staphylococcus aureus</i>
MRSA	meticilin rezistentni <i>Stafilococcus aureus</i> od engl. <i>methicillin-resistant Staphylococcus aureus</i>
BCC	<i>Burkholderia cepacia</i> kompleks od lat. <i>Burkholderia cepacia complex</i>
RT-PCR	lančana reakcija reverzne transkripcije polimerazom od engl. <i>reverse transcription polymerase chain reaction</i>
IgE	imunoglobulin E
IgG	imunoglobulin G
ABPA	alergijska bronhopulmonalna aspergiloza
FEV1	forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi
RTG	rentgenska snimka

HIV	virus humane imunodeficijencije od engl. <i>human immunodeficiency virus</i>
ISHLT	Međunarodno društvo za transplantaciju srca i pluća od engl. <i>International Society for Heart and Lung Transplantation</i>
CFLD	jetrena bolest povezana sa cističnom fibrozom od engl. <i>cystic fibrosis related liver disease</i>
PERT	zamjenska terapija za enzime gušterače od engl. <i>pancreatic enzyme replacement therapy</i>
BMI	indeks tjelesne mase od engl. <i>body mass index</i>
OGTT	test tolerancije na glukozu od engl. <i>oral glucose tolerance test</i>
GERB	gastroezofagealna refluksna bolest
SIBO	sindrom bakterijskog prerastanja tankog crijeva od engl. <i>small intestine bacterial overgrowth</i>
CFU	jedinke koje stvaraju kolonije od engl. <i>colony forming unit</i>
DIOS	sindrom distalne crijevne opstrukcije od engl. <i>distal intestine obstruction sindrom</i>

## Sadržaj

Sažetak

Summary

1. Uvod.....	1
2. Cistična fibroza.....	2
2.1. Povijest.....	2
2.2. Epidemiologija.....	2
2.3. Genetika.....	3
2.4. Patofiziologija.....	4
2.5. Klinička slika.....	7
2.6. Dijagnostika i liječenje.....	8
2.7. Prognoza.....	11
3. Karakteristike i specifičnosti cistične fibroze u odrasloj dobi.....	12
3.1. Plućne manifestacije CF u odraslih.....	13
3.2. Vanplućne manifestacija CF u odraslih.....	16
3.2.1. Manifestacije CF vezane uz gušteraču.....	16
3.2.2. Hepatobilijarne manifestacije CF.....	17
3.3. Komplikacije CF.....	18
3.3.1. Plućne komplikacije.....	18
3.3.1.1. Pneumotoraks.....	18
3.3.1.2. Hemoptize.....	19
3.3.1.3. Kronična respiratorna insuficijencija.....	19
3.3.1.4. Plućna hipertenzija.....	20
3.3.2. Izvanplućne komplikacije CF.....	21
3.3.2.1. Kronični rinosinuitis.....	21
3.3.2.2. CFRD.....	21

3.3.2.3.	GERB.....	22
3.3.2.4.	DIOS.....	22
3.3.2.5.	SIBO.....	22
3.3.2.6.	Infekcija sa Clostridium difficile.....	23
3.3.2.7.	Osteopenija i osteoporoz.....	23
3.3.2.8.	Psihološki teret CF.....	24
3.3.2.9.	Tumori među CF pacijentima.....	24
3.4.	Izazovi starenja.....	25
3.4.1.	Reprodukcija i CF.....	25
3.4.2.	Neploidnost kod muškaraca.....	25
3.4.3.	Smanjena plodost kod žena.....	26
3.4.4.	Transplantacija pluća.....	27
3.5.	Kraj života.....	28
3.6.	Multidisciplinarni tim.....	28
4.	Zaključak.....	29
5.	Zahvale.....	30
6.	Literatura.....	31
7.	Životopis.....	36

## **Sažetak**

# **KARAKTERISTIKE I SPECIFIČNOSTI CISTIČNE FIBROZE U ODRASLOJ DOBI**

**Lovro Tanacković**

Cistična fibroza (CF) je autosomno recesivno nasljedna multisistemska bolest koja prvenstveno zahvaća respiratorni, probavni i reproduktivni sustav. Bolest se javlja zbog mutacije gena za transmembranski regulator provodljivosti (CFTR, od engl. cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Cistična fibroza je prvi put opisana 1938. godine na temelju patoanatomskog nalaza kod djece koja su umrla tijekom prve godine života od malapsorpcije i proljeva. Od kraja 80-tih godina terapija i njega za pacijente drastično je unaprijeđena što je utjecalo i na produljenje života pacijenata. Tijekom posljednjih desetljeća postignut je veliki napredak u produljenju bolesnikova životnog vijeka, zahvaljujući uvođenju cijelog niza intervencija u tijeku same bolesti kao što je novorođenački probir, nutritivna potpora, napredak u liječenju respiracijskih smetnji, učinkovitija terapija te transplantacija pluća.

Prema podacima europskog i američkog registra CF bolesnika, danas je prosječni životni vijek bolesnika 44 godine (1), a u većini zemalja broj odraslih pacijenata veći je od broja djece. Prema podacima iz Europskog registra za cističnu fibrozu, u Hrvatskoj je 45% punoljetnih bolesnika sa cističnom fibrozom. Prema neslužbenim podacima iz nacionalnog registra za 2019. u Hrvatskoj je od CF bolovalo 147 bolesnika (2).

Cistična fibroza danas više nije pedijatrijska bolest, a sve veći broj odraslih bolesnika sa cističnom fibrozom donosi sa sobom brojne izazove kako u liječenju tako i praćenju bolesnika. Sa starenjem CF bolesnika samo liječenje postaje kompleksnije i zahtjevnije javljaju se brojne nove komplikacije kako same bolesti tako i dugotrajnog liječenja sa kojima se do sada nismo susretali.

**Ključne riječi:** cistična fibroza, odrasli, komplikacije, liječenje, manifestacije



## **Summary**

### **CHARACTERISTICS AND SPECIFICS OF CYSTIC FIBROSIS IN ADULT POPULATION**

**Lovro Tanacković**

Cystic fibrosis (CF) is autosomal recessive multisystem disease which primarily affects respiratory, digestive and reproductive system. Disease occurs because of mutation of CFTR gene( cystic fibrosis transmembrane conductance regulator). Cystic fibrosis was first described in 1938. At the time CF patients were dying within the first year of life due to malabsorption and diarrhea. Since late 80s therapy and care for CF patients has drastically improved which prolonged patient survival. Throughout last few decades life expectancy of CF patients has extended due to series of interventions in the course of the disease such as newborn screening, nutritional support, advancements in respiratory therapy and lung transplantation.

European and American registry of CF stated that life expectancy of today's patients add up to 44 years (1). European registry from 2017. stated that Croatia has 91 patient of which 45% are adult, but unofficial information from 2019. registry stated that Croatia had 147 diseased from CF(2).

Due to advancement of medical care, CF ceased to be exclusively pediatric disease, whereas extended life expectancy of CF patients resulted in greater number of adult patients and new challenges in CF treatment. Owing to older age of patients, their disease gained manifestations and complications which were not yet encountered by physicians.

Key words: cystic fibrosis, adults, complications, therapy, manifestations

## 1. Uvod

Cistična fibroza (CF, od engl. *cystic fibrosis*) je multisistemska nasljedna bolest uzrokovana 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 guste izlučevine pa se bolest još naziva i mukoviscidoza. Simptomi i težina bolesti znatno se razlikuju među bolesnicima, a posljedica su začepjenja žljezdanih izvodnih kanalića viskoznom sekretom što dovodi do multisistemskih oštećenja. Najčešće su zahvaćeni respiratorni, probavni i reproduktivni sustav. Većina oboljelih ima tešku kroničnu bolest pluća i insuficijenciju gušterače. Do sredine prošlog stoljeća CF je bila isključivo pedijatrijska bolest no napretkom terapijskih mogućnosti sve je više odraslih CF pacijenata. U prošlosti pacijenti su umirali u ranoj dobi i to najčešće od gastrointestinalnih komplikacija. Danas, 85% pacijenata umire od respiratornih komplikacija, većinom u odrasloj dobi. Američki registar pacijenata oboljelih od cistične fibroze navodi da je 2018. godine 54,6% pacijenata bilo starije od 18 godina (1), dok europski registar iz 2017. navodi da je 51,3% CF pacijenata starije od 18 godina (2).

Produljenjem životnog vijeka CF pacijenata liječenje postaje kompleksnije i zahtjevnije te se javljaju brojne nove komplikacije kako same bolesti tako i dugotrajnijeg liječenja sa kojima se do sada nismo susretali.

## 2. Cistična fibroza

### 2.1. Povijest cistične fibroze

Opisi simptoma cistične fibroze javljaju se već u srednjem vijeku kada su srednjovjekovni nadri liječnici predviđali da dijete neće poživjeti dugo ukoliko se pojačano slano znoji. Cističnu fibrozu prva je znanstveno opisala američka patologinja Dorothy Andersen 1938. godine koja je na obdukcijama djece preminule od CF opisala cistične promjene i fibrozu gušterače. Dvadesetak godina kasnije liječnici su CF nazivali mukoviscidoza zbog guste sluzi u egzokrinim žlijezdama (3). Prekretnica u razumijevanju CF dogodila se 1989. godina kada je otkriven CFTR gen i njegove mutacije. Zahvaljujući napretku u liječenju i skrbi bolesnika sa cističnom fibrozom, oni danas žive daleko dulje uz značajno bolju kvalitetu života.

### 2.2. Epidemiologija cistične fibroze

Cistična fibroza je najčešća smrtonosna nasljedna bolest u Europi i Sjevernoj Americi. Procjenjuje se da u svijetu približno 100 000 osoba boluje od CF. Incidencija i prevalencija bolesti razlikuje se ovisno o dijelu svijeta i rasnoj pripadnosti stanovništva na tom području, pa je tako prevalencija heterozigota u Europi 1:25 što znači da je svaki 25. čovjek asimptomatski prenositelj mutiranog CFTR gena. Među europskim bijelcima incidencija CF je 1 oboljeli na 2000 - 4500 rođenih. Najmanja prevalencija i incidencija CF je među pripadnicima žute rase (1 oboljeli na 32 000 rođenih) a učestalost CF u crnaca je nešto veća nego u Azijata, ali zamjetno manja nego u bijelaca.

Prema spolu, CF je učestalija u muškaraca (54%) nego u žena (46%) (4). Prema dobi, sve je veći postotak odraslih sa CF. Prema podacima američkog registra oboljelih od cistične fibroze 2018.g. prevalencija pacijenata starijih od 18 godina iznosila je 54,6% (1). Prema podacima europskog registra bolesnika sa CF, 2017.g. godine je u Hrvatskoj bilo 41% starijih od 18 .g. (2). Procjenjuje se da će u 2025. čak 70% pacijenata sa CF u razvijenim europskim zemljama biti odrasli pacijenti (3). Dulji životni vijek CF bolesnika objašnjava se novorođenačkim probirom koji je uveden u većinu razvijenih zemalja, boljom nutritivnom skrbi, boljim liječenjem respiratornih infekcija, pojavom modulatora u liječenju ali prije svega organiziranom skrbi o bolesniku organiziranjem CF centara i osnivanjem multidisciplinarnih timova za liječenje CF.

### 2.3. Genetika

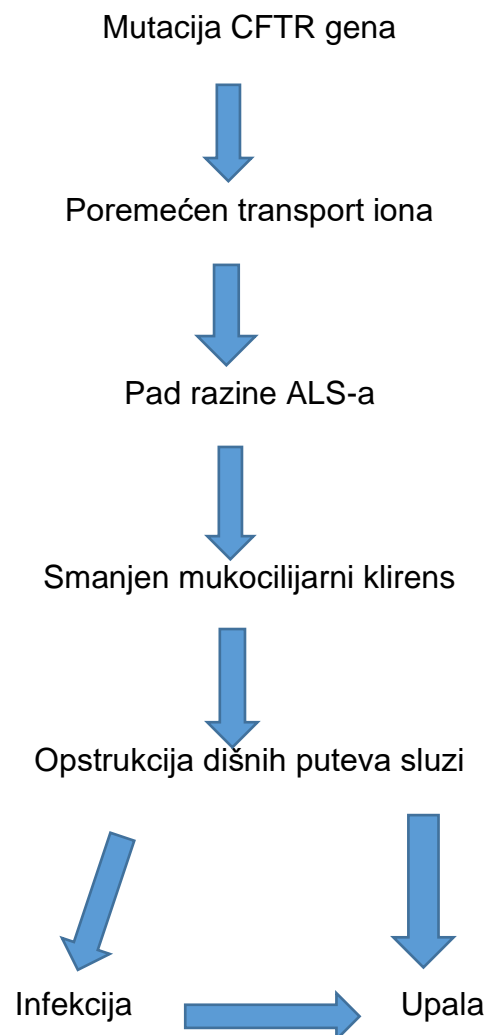
Cistična fibroza je najučestalija smrtonosna nasljedna bolest među bjelačkom populacijom, a javlja se zbog mutacije CFTR gena. Bolest se nasljeđuje autosomno recesivno što znači da oboljeli potomak od svakog roditelja nasljeđuje 1 mutirani CFTR gen. Među Europljanima svaka 25. osoba s mutiranim jednim alelom CFTR gena nositelj je mutacije. Bolest se manifestira u osoba s oba mutirana CFTR gena. CFTR gen nalazi se na dugom kraku 7. kromosoma (7q31.2), a sadrži uputu za sintezu CFTR proteina. CFTR protein je transmembranski protein, a ujedno i ABC ionski transporter za kloridne ione. Bolest je uzrokovana poremećajem funkcije ili sinteze CFTR proteina, a težina i tijek bolesti ovise o klasi mutacija. Danas je poznato preko 2000 različitih mutacija CFTR gena od kojih je negdje oko 300 povezanih sa CF. Ovisno o funkcionalnosti CFTR proteina, razlikujemo u 6 klasa mutacija. (3). U prvoj klasi poremećaj nastaje u prepisivanju DNA u RNA te se CFTR protein niti ne sintetizira. Drugu klasu mutacija karakterizira sinteza pogrešno sklopljenog proteina kojeg razgrade proteasomi, a treću klasu pojava CFTR kanala na površini stanice, koji su međutim afunkcionalni; naime kanali se ne otvaraju. Četvrta klasa mutacija također ima kanale na površini stanica, koji su slabo propusni za kloridne ione. U petoj klasi mutacija javlja se smanjena proizvodnja valjanih CFTR kanala. Šestu klasu mutacija čine one mutacije zbog kojih nastaju funkcionalni CFTR kanali, koji su nestabilne građe. Brzo propadaju i stanični proteasomi ih uništavaju. Posljedično, javlja se brza izmjena funkcionalnih kanala na staničnoj membrani te oni teže zadovoljavaju potrebe stanice za izmjenom kloridnih iona. Pacijenti s mutacijama iz prve tri grupe pokazuju težu kliničku sliku zato što nemaju nikakvih CFTR kanala na staničnim membranama za razliku od pacijenata sa mutacijama iz četvrte do šeste grupe koji imaju blažu kliničku sliku. Blaži tijek njihove bolesti pripisuje se prisustvu CFTR kanala na njihovim staničnim membranama iako kanali ne funkcioniraju normalno. Najučestalija među CFTR mutacijama je F508del, koja spada u klasu 2 mutacija, a karakterizira ju nedostatak fenilalanina na 508. mjestu u peptidnom lancu CFTR proteina (5). F508del javlja se u 85% slučajeva na barem jednom alelu gena u čitavom svijetu, a po učestalosti ju slijede G551D, W1282X, G542X i N1303K sa ukupnom incidencijom od približno 9% (6). Prevalencija F508del mutacije na alelima hrvatskih pacijenata iznosi 85,1% (2). U crnačkoj populaciji najčešća je mutacija 3120 + 1G → A (4).

Ekspresija CFTR gena također ovisi o tkivu u kojem se on ekspresira te o utjecaju drugih gena modifikatora na njegovu ekspresiju. Na to upućuje i činjenica da pacijenti s istim mutacijama nemaju istu kliničku sliku te da kod istog pacijenta svi organski sustavi nisu jednako zahvaćeni. Na težinu manifestacija bolesti zasigurno utječe i okolišni čimbenik jer su pluća izloženija utjecaju okoliša i daleko teže zahvaćena bolešću spram primjerice sjemenovoda (7).

## 2.4. Patofiziologija

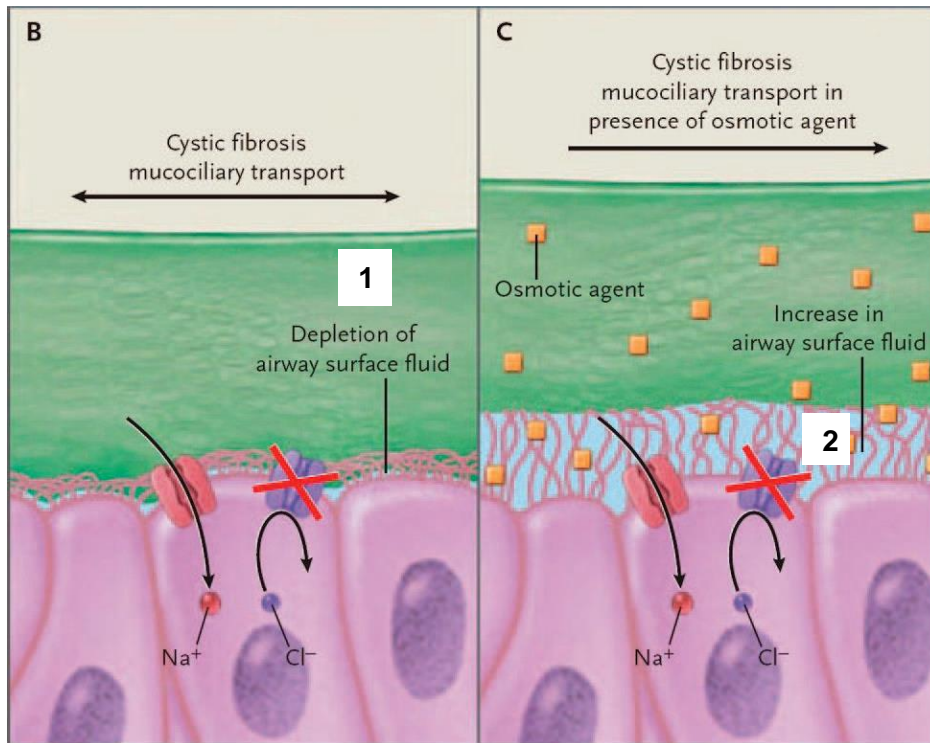
Transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu transmembranski je glikoprotein koji se nalazi na apikalnom dijelu stanične membrane epitelnih stanica. On je ionski kanal za anione čija se funkcija regulira enzimatskom fosforilacijom i defosforilacijom, a energiju odnosno fosfatnu skupinu dobiva hidrolizom ATP-a. Dakle, CFTR protein je jedini ionski kanal koji spada u skupinu ABC-transportera (8). Kanal se otvara ako se na njegovu regulatornu domenu veže fosfatna skupina. Regulacijom protoka aniona, CFTR protein ujedno regulira i protok vode kroz staničnu membranu, a voda pospješuje klirens sluzi na površini epitelnih stanica. Shema patofiziološkog slijeda prikazana je na *slici 1*.

### Patofiziologija cistične fibroze



*Slika 1.* Shema patofiziološkog slijeda u CF. Prevedrno prema: Ratjen(2009), str. 2. (9)

Cistična fibroza je multisistemska bolest te se navedeni patofiziološki obrazac javlja u svim zahvaćenim organima. U daljnjem tekstu prikazat ćemo poremećaj rada CFTR kanala na primjeru respiratornog sustava. Patofiziologija respiratornog sustava prikazana je na *slici 2*.



*Slika 2.* Shema patofiziološkog slijeda u dišnom sustavu CF pacijenta. Slika B prikazuje poremećen mukocilijarni klirens, a slika C normalan klirens. Broj 1 označava površinski sloj sluzi, a broj 2 označava pericilijarni tekući sloj. Prema: Ratjen(2009), str. 6. (9)

Za patofiziološke procese u plućima najprihvaćenija je hipoteza „manjka površinske tekućine dišnih puteva (ASL-airway surface liquid)“ (10). ASL se sastoji od sluzi kao površinskog sloja i PCL(periciliary liquid layer). Ova hipoteza oslanja se na otkriće da dišni sustav ima više linija obrane od antigena te da se prva i neupalna obrana odvija klirensom sluzi s epitelnih stanica. Ostali mehanizmi obrane su proupalni i oštećuju tkivo dišnog sustava, no uklanjanjem antigena upala prestaje. Klirens sluzi odvija se na način da se na samoj površin lumena dišnih puteva nalazi gusti sloj sluzi sa bakteriostatskim svojstvima. Na njega se hvataju antigeni iz udahnutog zraka i ostaju zarobljeni u njemu. Smjesa sluzi i imobiliziranih antigena pluta na manje viskoznom tekućem sloju koji se većinom sastoji od vode i elektrolita (dalje u tekstu: tekući sloj). U tekućem sloju uronjene su cilije trepetljivikavih stanica epitela dišnog sustava, a njihovi vrhovi prodiru u viskozni površinski sloj i kontinuirano ga pomiču prema ustima. Na taj način se iz dišnog sustava uklanja većina antigena, a da ne izazovu upalnu

reakciju. Pacijenti sa CF imaju česte upale dišnog sustava i kolonizacije mikroorganizmima zato što njihove epitelne stanice ne mogu održati tekući sloj iznad sebe te se površinski sluzavi sloj sa nasađenim mikroorganizmima i antigenima zalijepi za epitel dišnog sustava. Takav patofiziološki slijed uzrokuje kronične upale jer je imunološki sustav stalno izložen antigenima, a upalne stanice ne mogu prodrijeti u sluz i uspješno završiti upalni proces. Manjak tekućeg sloja nastaje zbog disfunkcionalnih kanala za apsorpciju natrijevih iona. Oni vrše apsorpciju neovisno o volumenu tekućeg sloja te natrij za sobom povlači vodu u epitelne stanice reducirajući volumen tekućeg sloja dišne površinske tekućine (ASL). Uz to, kanali za sekreciju kloridnih iona su također disfunkcionalni i ne mogu nadoknaditi opadajući volumen tekućeg sloja. Nakupljanjem sluzi i upalnih sekreta nastaju sluznati čepovi u dišnim putevima. Opstrukcijom dišnih puteva sluzi nastaju bronhiektazije i upale pluća. Učestalim ponavljanjem ovih procesa nastaje mikrobiološka kolonizacija pluća.

## 2.5. Klinička slika

Cistična fibroza je multisistemska bolest koja zahvaća razne organe, te je samim time i njezina klinička slika vrlo kompleksna i razlikuje od pacijenta do pacijenta. Klinička slika velikim dijelom ovisi o tipu mutacije pa tako većina pacijenata sa klasom I-III mutacija razvija znakove bolesti već u dojenačkoj dobi. Približno 20% takvih pacijenata razvit će mekonijski ileus. Kod njih će biti izražena insuficijencija gušterače te će zaostajati u rastu. Zbog malapsorpcije masti imat će masne i obilne stolice. Dio pacijenata će već od rane dobi bolovati od učestalih plućnih infekcija i često iskašljavati gust, žuto-zelen i ljepljiv sputum. Plućna funkcija će im postupno slabiti s godinama, a na plućima će se razvijati bronhiektazije. Uz egzokrino oštećenje gušterače postepeno će se razvijati i endokrino oštećenje te postoji mogućnost od nastanka šećerne bolesti u sklopu CF ( CFRD-a). Opstrukcija hepato-bilijarnog sustava sa sluzi uzrokovat će progresivno oštećenje i upalu žučnih vodova i jetre što će kod većine pacijenata dovesti do povišenja jetrenih enzima u krvi. Međutim u 10% pacijenata razviti će se ciroza i portalna hipertenzija. Pacijenti sa CF podložniji su dehidraciji i poremećaju ravnoteže elektrolita u serumu zbog nemogućnosti reapsorpcije elektrolita iz znoja. U odraslih kao i kod djece, razvija se opstrukcija crijeva zbog guste sluzi. Kod muškaraca se od rođenja razvija opstrukcija ili aplazija sjemenovoda te posljedična neplodnost.

Kod manjeg broja pacijenata s klasom blažih mutacija, klinička slika je blaža. Njihova dijagnoza se obično otkrije u adolescentskoj ili odrasloj dobi. Insuficijencija gušterače se razvije kasnije ili se uopće ne razvije, te imaju veću vjerojatnost razvoja akutnog pankreatitisa. Pacijenti muškog spola vjerojatno su neplodni i tijek plućne bolesti im je značajno blaži.



## 2.6. Dijagnostika i liječenje

U slučaju da pacijent po rođenju razvije mekonijski ileus, da luči slaniji znoj, da ne raste i ne razvija se u skladu sa percentilnim krivuljama utemeljeno je posumnjati na CF. Među odraslom populacijom posumnjat ćemo kod pacijenata koji imaju učestale plućne infekcije, neplodni su (muški) i imaju slaniji znoj (11). Klinička sumnja na CF potvrđuje se znojnim testom. Znojni test zlatni je standard u dijagnostici CF, a izvodi se ionoforezom znoja. Znojnim testom mjeri se koncentracija kloridnih iona u znoju te ako oni premašuju 60 mmol/L potvrđuje se sumnja na CF. Analiza gena na CFTR mutaciju dodatna je metoda dijagnosticiranja bolesti. Kako bismo dokazali CF potrebno je genskom analizom utvrditi mutacije na oba alela CFTR gena. Genska analiza ne predstavlja apsolutno pouzdanu metodu jer se njome pretražuju najčešće otkrivene mutacije, pa ako pacijent boluje od rijede mutacije, ona neće biti otkrivena.

Danas se u većini zemalja provodi novorođenački probir na CF, međutim u Hrvatskoj, CF još nije uvrštena u program novorođenačkog probira. Novorođenački probir za CF izvodi se na način da se novorođenčetu iz pete uzme uzorak krvi za analizu koncentracije imunoreaktivnog tripsinogena u krvi. Imunoreaktivni tripsinogen je karakteristični marker za gušteraču. U slučaju da se probirom otkriju povišene koncentracije imunoreaktivnog tripsinogena, sumnja na CF potvrđuje se znojnim testom i genskom analizom. U nekim zemljama CF se dijagnosticira provjerom električne vodljivost na nosnoj sluznici, ali ne i u Republici Hrvatskoj.

Cistična fibroza je u prvom redu klinička dijagnoza, a potvrđuje se laboratorijskim pretragama. Bolest je dokazana ako postoji barem jedan kriterij iz stupca A i barem jedan kriterij iz stupca B prikazani u tablici 1.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za cističnu fibrozu. Prema: Postupnik za dijagnozu cistične fibroze, HDPGHP, str. 2. (12)

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

\*ne radi se sustavno u Hrvatskoj

Cistična fibroza je neizlječiva kronična bolest, međutim danas postoji čitav niz terapijskih opcija u liječenju plućnih i vanplućnih manifestacija CF.

Plućne manifestacije CF karakterizira s jedne strane obilno stvaranje guste, viskozne sluzi, a s druge strane kronična infekcija rezistentnim sojevima bakterija, uz učestala akutna pogoršanja. Stoga kada govorimo o liječenju plućnih manifestacija, razlikujemo terapijske opcija za olakšavanje klirensa viskozne sluzi, zatim za kontrolu kronične infekcije i konačno terapiju u slučaju akutnih egzacerbacija.

Klirens sluzi pospješuje se inhalacijom dornaze alfa i nebulizirane hipertonične otopine natrijevog klorida ili manitola. Bitnu ulogu u olakšavanju iskašljavanja imaju fizička aktivnost, program plućne rehabilitacije, fizioterapija prsnog koša i drenažne tehnike iskašljavanja. Upala se kupira kortikosteroidima i nesteroidnim antireumaticima poput ibuprofena. Pacijenti često pate od opstruktivne dispneje pa im se ordinira kisik, bronhodilatatori i antikolinergici kako bi im se proširili dišni putevi.

Kroničnu kolonizaciju pokušava se kontrolirati primjenom inhalacijskih antibiotika, pri čemu se najčešće koriste inhalacijski tobramicin kao zlatni standard ali i inhalacijski kolistin, aztreonam te odnedavno i levofloksacin. U slučaju akutnih egzacerbacija plućnih manifestacija pacijentu se ordinira ciljana dvojna antimikrobna terapija *per os* ili intravenski u trajanju od 10 do 14 dana.

U mlađoj dobi važniju ulogu u kontroli infekcija imaju antibiotici za gram pozitivne koke dok se u odrasloj dobi antibiotska terapija više bazira na gram negativne bacile.

Terapija za vanplućne manifestacije CF podrazumijeva kontrolu gastrointestinalnih manifestacija kroz regulaciju nutritivnog statusa, doziranje zamjenskih enzima gušterače i održavanje prohodnosti probavne cijevi. Pacijentima je potrebno kontrolirati nutritivni status zato što su skloni malapsorpciji i maldigestiji nutrijenata te zato što su njihovi energetske zahtjevi veći nego kod zdravih ljudi. Kontrola nutritivnog statusa provodi se dijetetskim mjerama, mjerenjem tjelesnog sastava i izračunavanjem BMI-a. Dijetetske mjere provode se unosom visokoenergetskih obroka sa 40% masti te dodatkom gotovih tvorničkih visokokalorijskih pripravaka između obroka. Potrebno je precizno dozirati zamjenske pripravke enzima gušterače, provoditi nadoknadu vitamina topljivih u mastima te procjenjivati energetske potrebe pacijenata tijekom egzacerbacija i mirnijih razdoblja bolesti kako bi pacijenti održali idealan BMI. Stalnu mogućnost opstipacije potrebno je regulirati laksativima, jer u suprotnom pacijenti mogu razviti DIOS. Ovisno o komplikacijama CF koje se razvijaju starenjem, dodatna terapija pridružuje se na osnovnu terapiju. Najčešće i najteže su respiratorne komplikacije, a ostale komplikacije mogu biti smrtonosne ili češće narušavaju kvalitetu života CF pacijenata.

Napredak tehnologije i analiza ljudskog genoma potaknuli su razvoj novog vida terapije, „disease-modifying strategies“. Ideja modifikacije tijeka bolesti realizira se utjecanjem na gene ili njihove produkte. Modificiranje tijeka bolesti može se ostvariti pomoću modulatora CFTR proteina i lijekova za gensku terapiju (6).

Genska terapija utemeljena je na ideji integracije zdravog gena u genom pacijenta preko adekvatnog genskog vektora, ali nažalost još nije otkriven način kako ju provesti u djelo.

CFTR modulatori su male molekule koje modificiraju sintezu CFTR proteina i popravljaju defekte sinteze prema spoznajama dobivenima proučavanjem 6 klasa mutacija CFTR gena . CFTR modulatori dijele se u 3 skupine: potencijatore, korektore i supresore preuranjenog stop kodona (6). Na američkom i europskom tržištu postoje 4 CFTR modulatora: ivacaftor, lumacaftor/ivacaftor, tezacaftor/ivacaftor i elexacaftor/tezacaftor/ivacaftor. Ovi lijekovi djeluju na 30-tak najučestalijih mutacija, dovode do porasta FEV1, normalizacije klorida u znoju i manjeg broja egzacerbacija i nisu dostupni u Hrvatskoj.

## **2.7. Prognoza**

Prognoza tijeka bolesti ponajviše ovisi o plućnom statusu koji se najbolje procijenjuje pomoću FEV1 te o uhranjenosti pacijenata. Dodatni čimbenici koji uvjetuju tijek bolesti su insuficijencija gušterače, kolonizacija pluća pseudomonasom i nutritivni status. Preživljenje pacijenata sa CF značajno je poraslo u zadnjih nekoliko desetaka godina, a pacijenti najčešće umiru od zatajenja pluća.

### **3. Karakteristike i specifičnosti CF u odrasloj dobi**

Do 80-tih godina prošlog stoljeća, CF je bila isključivo pedijatrijska bolest. Djeca rođena sa CF umirala bi nekoliko godina nakon rođenja od komplikacija malnutricije i insuficijencije gušterače. Otkrićem umjetnih i na kiselinu otpornih enzima gušterače te napretkom suportivne terapije, životni se vijek pacijenata sa CF produljio na 45 i više godina. Produljenju životnog vijeka pridonijeli su i novi modeli potporne terapije za plućne manifestacije bolesti. Razvoj novih antibiotika, novih načina primjene antibiotika (inhalacijski) te bolja kontrola klirensa sluzi i upalnih zbivanja ključni su u kontroli egzacerbacija bolesti. Nadoknada kalorijskog deficita i regulacija BMI-a također su bitni za kontrolu bolesti od pedijatrijske do odrasle dobi. Posljednji podaci iz europskog registra pacijenata sa CF iz 2017. ukazuju da je omjer maloljetnih i odraslih pacijenata sa CF približno 1:1. Od 48 204 europskih pacijenata, njih 51,3% su punoljetni (13). Američki registar za CF pacijente iz 2018. navodi podatak da je od 30 775 pacijenata, 54,6% punoljetnih (1). S obzirom na dulji životni vijek CF pacijenata, trebamo obratiti pozornost na specifičnosti CF u odrasloj dobi te se u budućnosti još više kontinuirano zalagati kako bismo ostvarili nove napretke u dijagnostici i terapiji s ciljem poboljšanja kvalitete i produljenja života oboljelih.

### 3.1. Plućne manifestacije CF u odraslih

Plućne manifestacije CF obično započinju već u dječjoj dobi i odlučujući su faktor u prognozi bolesti. Glavne karakteristike plućnih manifestacija su kronična upala, poremećaj klirensa plućnih sekreta i infekcije dišnog sustava.

Prve manifestacije javljaju se u dojenačkoj dobi, blage su i manifestiraju se kao suhi kašalj, osobito noću. Često se javljaju bronhitis, pneumonije i ostale respiratorne infekcije, ali uvijek sa opstruktivnom komponentom koja se klinički manifestira kroz dispneju i otežano iskašljavanje sputuma. Progresijom bolesti i odrastanjem pacijenata egzacerbacije su sve češće i sve teže, a šteta na plućima sve veća. Dolazi do hiperinflacije pluća zbog opstrukcije bronhiola i bronha upalnim suženjima i gustom sluzi. U adolescentnoj dobi na plućima se radiološkim pretragama mogu zamjetiti značajne bronhiektazije i atelektaze. Odrastanjem pacijenti gube plućnu funkciju zbog sve češćih i težih egzacerbacija (14).

Egzacerbacije su pogoršanja bolesti koja se prezetiraju učestalijim kašljem, slabošću, gubitkom na težini, gnojnim i obilnijim iskašljajem. Iako su bronhiektazije neizbježne u CF pacijenata, njihov razvoj se može usporiti redovitom toaletom dišnih puteva i ciljanom antimikrobnom terapijom (15). Svakom novom egzacerbacijom dolazi do progresivnog pada plućne funkcije, koja se samo na kraće vrijeme vraća na prijašnju vrijednost. Težina egzacerbacija ovisi o uhranjenosti pacijenta i mikrobiološkom uzročniku egzacerbacija.

Kod pacijenata sa CF u početku dolazi do infekcije, a kasnije i do kolonizacije pluća sa mikroorganizmima (16). Dokazano je kako kolonizacija određenim vrstama mikroorganizama izrazito pogoršava plućnu funkciju i skraćuje životni vijek pacijenata sa CF. Interakcija i „borba za teritorij“ između mikrobioloških kultura u plućima dosta je zanimljiva te svaki pacijent ima više bakterijskih/gljivičnih vrsta od kojih samo jedna ili dvije prevladavaju u iskašljaju.

Svaka dobna skupina pacijenata sa CF ima za sebe karakterističnu mikrobiološku kulturu u donjem dišnom sustavu. Dječji pacijenti sa CF najčešće su kolonizirani gram pozitivnim bakterijama poput *H. influenzae*, *S. pneumoniae* i *S. aureus*. U odraslih pacijenata prevladavaju gram negativne bakterije među kojima je najčešći *P. aeruginosa*, iako se često pronađe i *S. aureus*. *S. aureus* u odraslih je često već rezistentan na razne antibiotike, a sve većim brojem hospitalizacija veća je mogućnost kolonizacije MRSA-om. Osim prethodno navedenih, sve češći kolonizatori donjih dišnih puteva u odraslih CF pacijenata su *Burkholderia cepacia* spp., *Stenotrophomonas maltophilia*, *Achromobacter xylosoxidans*, *Candida*, *Aspergillus* species i netuberkulozne mikobakterije (NTM). Karakteristično je kod odraslih pacijenata da se sa povećanjem dobi pacijenata smanjuje i mikrobiološka raznolikost u njihovim plućima (17), što pogoduje kolonizaciji pluća sa najrezistentnijim

mikroorganizmima koji nakon što nadvladaju imunološku obranu organizma razvijaju kroničnu upalu pluća i znatno narušavaju plućnu funkciju.

*S. aureus* se uobičajeno nalazi na ljudskoj koži i sluznicama te je česti kolonizator pluća u pacijenata sa CF, dok je MRSA sve učestaliji kolonizator zbog dugotrajne primjene antibiotika i učestalih hospitalizacija (18). Pacijenti kolonizirani MRSA-om imaju brži pad plućne funkcije te veću smrtnost u odnosu na pacijente sa prolaznom MRSA infekcijom ili MSSA kolonizacijom.

*Pseudomonas aeruginosae* održao se kao najučestaliji kolonizator i uzročnik kroničnih infekcija u odraslih CF pacijenata, a svoju iznimnu prilagodljivost nepovoljnoj okolini i brzi razvoj rezistencije na antibiotike duguje velikom broju sojeva na plućima istog pacijenta. *P. aeruginosae* karakterističan je po formiranju polisaharidnog biofilma u nepovoljnoj okolini, što mu smanjuje virulenciju, ali ga štiti od humoralnih i staničnih imunoloških mehanizama te na taj način može preživjeti u aerobnim i anaerobnim uvjetima koji nastaju u opstruiranim bronhima i upalnom okruženju (17).

*Burkholderia cepacia* kompleks (BCC) je još jedan od novo otkrivenih gram negativnih patogena koji češće koloniziraju donje dišne puteve odraslih CF pacijenata (17), a neke od poznatijih vrsta u BCC su *Burkholderia cenocepacia*, *Burkholderia multivorans* i *Burkholderia dolosa*. BCC je poznat po svojoj rezistenciji na antibiotike te po pneumonijama koje kod CF pacijenata mogu prijeći u „cepacia sindrom“ koji se opisuje trijasom nekrotizirajuće pneumonije, bakterijemije i naglog pogoršanja plućne funkcije, a pojava sindroma kod CF pacijenata ukazuje na lošu prognozu tijeka bolesti (19).

*Stenotrophomonas maltophilia* se u zadnjih 10 godina sve češće javlja kao patogen u plućima CF pacijenata (20), a kronična infekcija zasebni je rizični faktor egzacerbacije bolesti u pacijenata neovisno o dobi. Infekcija *S. maltophilia* povezuje se sa anti-pseudomonasnom terapijom, osobito intravenskom primjenom florokinolona (18).

Gljivične infekcije donjeg dišnog sustava mogu se javiti i kod djece, ali su češće kod odraslih CF pacijenata (21). *Candida* spp. je očekivani kolonizator i uzročnik kroničnih plućnih infekcija, a kod odraslih CF pacijenata izolira se iz pluća u 93% slučajeva.

*Aspergillus* spp. su među najraširenijim gljivičnim vrstama u okolišu. Preferiraju vlagu, a u CF pacijenata najučestalije izoliran iz sputuma je *Aspergillus fumigatus* s učestalosti od 67%-73% (21).

Alergijska bronhopulmonalna aspergiloza (ABPA) je najčešći sindrom vezan uz infekciju aspergilusom te se češće javlja kod odraslih CF pacijenata sa učestalošću 3%-25% ukupno

zaraženih pacijenata. Terapija se provodi kortikosteroidima kako bi se umanjio imunološki odgovor i oštećenje pluća.

Aspergillus bronhitis je kronična infekcija bronha aspergilusom, dok se naseljavanje kavitacija i bronhiektazija aspergilusom naziva aspergilom. Na aspergilozni bronhitis najčešće se posumnja kada pri liječenju CF egzacerbacija nema odgovora na terapiju antibioticima. Za razliku od ABPA koja se liječi kortikosteroidima jer pluća oštećuje imunološka reakcija domaćina, kod Aspergillus bronhitisa terapija su antimikotici na bazi azola.



### 3.2. Vanplućne manifestacije CF u odraslih

Gastrointestinalne manifestacije CF začajno utječu na tijek bolesti, komplikacije ostalih organskih sustava i kvalitetu života pacijenata. Kumulativnim oštećenjem zahvaćenih organa javljaju se novi izazovi u liječenju odraslih CF pacijenata s kojima se liječnici u pedijatrijskoj skrbi rijeđe susreću. Već 2006. utvrđeno je kako su 40% pacijenata s CF odrasle dobi te je bitno obratiti pozornost na njihove specifičnosti (22).

#### 3.2.1. Manifestacije CF vezane uz gušteraču

Egzokrina insuficijencija gušterače pogađa 85%-90% odraslih CF pacijenata, a dijagnosticira se testom apsorpcije masti iz trodnevnog uzorka stolice tijekom dijete bogate mastima (barem 100g/dan) (7). Težina manifestacija CF vezanih uz gušteraču korelira s težinom mutacija CFTR gena. Teške mutacije klase 1-3 uzrokuju težu opstrukciju i razvoj insuficijencije gušterače već u ranoj dobi dok blaže mutacije klase 4-6 uzrokuju blažu opstrukciju i kasniji razvoj insuficijencije gušterače (23). Akutni pankreatitisi učestali su u pacijenata koji nisu izgubili egzokrinu funkciju gušterače do odrasle dobi. U odrasloj dobi većina pacijenata razvije kroničnu upalu i masno-fibroznu promjenu pankreasa te s dobi raste incidencija onih kojima je neophodna PERT (pancreatic enzyme replacement therapy). Kod većine pacijenata već se tijekom intrauterinog razvoja vidi masno-vezivna promjena gušterače. Neki autori takvu promjenu nazivaju „lipomatous pseudohypertrophy of the pancreas“. Za razliku od mlađih pacijenata, u starijih se koriste veće količine zamjenske enzimatske terapije zbog većih energetske potreba i zbog slabije egzokrine funkcije gušterače. Manjak lipaza i proteinaza uzrokuje maldigestiju, a posljedično i malapsorpciju masti, proteina i u masti topljivih vitamina. Neadekvatna terapija zamjenskim enzimima gušterače i premala nadoknada mikroelemenata uzrokuju pothranjenost, hipovitaminozu i podložnost na infekcije. Energetski unos iznimno je bitan tijekom egzacerbacija bolesti te je dokazano kako povoljan nutritivni status pacijenata utječe na oporavak i poboljšanje plućne funkcije (24). Zamjenska terapija za enzime gušterače mora biti dobro dozirana jer u slučaju prekomjerne primjene postoji mogućnost razvoja fibrozirajuće kolonopatije. Insuficijencija gušterače jedan je od bitnih prognostičkih faktora o tijeku i težini bolesti jer je uočeno kako tim pacijentima brže pada plućna funkcija.

### 3.2.2. Hepatobilijarne manifestacije CF

CFTR gen eksprimiran je u intra i ekstrahepatičkim kolangiocitima. Čini se kako CFTR gen utječe na transport žuči kroz kolangiocyte te nepravilnosti u njegovoj ekspresiji uzrokuju patološke promjene u hepatobilijarnom sustavu. Dolazi do zastoja žučnih kiselina i do aktivacije upalnih procesa. Hepatociti podraženi upalnim citokinima i oštećeni žučnim kiselinama propadaju i sintetiziraju vezivno tkivo. Nastavkom i trajanjem takvog ciklusa nastaje fokalna bilijarna ciroza koja progredira u multilobularnu cirozu. Jetrenoj bolesti povezanoj sa CF pridonosi i porozna stijenka crijeva oštećena kroničnom upalom. Smatra se da kroz oštećenu crijevnu stijenku prodiru bakterije i bakterijski antigeni u portalnu cirkulaciju i pridonose kroničnoj upali jetre (25). Jetrena bolest povezana sa cističnom fibrozom pogađa 30% odraslih pacijenata sa CF i treći je uzrok smrti među istima (26). Dijagnostički problemi sa CFLD javljaju se zbog činjenice da pacijenti nemaju nikakvih simptoma do težih komplikacija bolesti u odrasloj dobi, sama CFLD nije dobro klinički definirana i ne postoje dovoljno specifične neinvazivne pretrage koje bi otkrile bolest u ranom stadiju. U CFLD spada skup poremećaja jetrene funkcije koji se u CF pacijenata javljaju već od 10. godine života, a samo 5% razvije teški oblik bolesti sa jetrenom cirozom i portalnom hipertenzijom. Većinski to su odrasli pacijenti sa težom skupinom mutacija klasa 1-3. Početni stadij CFLD manifestira se kao asimptomatsko povišenje jetrenih enzima koji su povišeni kod većine odraslih pacijenata. Bolest progredira u jetrenu steatozu uz koju se javlja i hepatosplenomegalija. Daljnjim razvojem bolesti javlja se fokalna bilijarna ciroza koja prelazi u multilobularnu bilijarnu cirozu. Uz multilobularnu bilijarnu cirozu javlja se i portalna hipertenzija. Hiroza uz hipertenziju finalni je stadij CFLD i ukazuje na otkazivanje jetre. Portalna hipertenzija uzrokuje pojavu varikoziteta jednjaka što je po život opasna komplikacija. Gubitkom jetrene funkcije razvija se ascites, hipoalbuminemija i hemoragijska dijateza. Jedina terapija u ovom slučaju je transplantacija jetre. CFLD može se usporiti provođenjem dobre nutritivne terapije uz suplementaciju vitamina topljivih u mastima. Primjena ursodeoksikolne kiseline preporučena je u svih pacijenata sa CF kako bi se usporilo oštećenje jetre.

Jetrenu bolest dodatno pogoršavaju žučni kamenci i „mikrožučnjak“ čija učestalost je 23% u obduciranih CF pacijenata te općenito slabija prohodnost ekstrahepatičkih žučnih vodova (25).

### **3.3. Komplikacije CF**

Većina zdravstvenih komplikacija u CF pacijenata razvija se još od pedijatrijske dobi, ali sa starosti pacijenata postaju teže i poprimaju neka nova obilježja. Prema Američkom registru za CF iz 2018. najčešće komplikacije CF kod odraslih pacijenata su: rinosinusitis, CFRD, osteopenija, oseporoza, GERB, astma, depresija i anksioznost (1). U ovoj cjelini ćemo podijeliti komplikacije na plućne i izvanplućne.

#### **3.3.1. Plućne komplikacije**

##### **3.3.1.1. Pneumotoraks**

Pneumotoraks je pojava zraka u pleuralnom prostoru te je česta komplikacija u odraslih CF pacijenata i javlja se kod 1 od 167 pacijenata godišnje (27). 72,4% pneumotoraksa nastalih među CF pacijentima javlja se u pacijenata starijih od 18 godina, a rizični faktori za pojavu pneumotoraksa su teški opstruktivni poremećaji dišnih puteva te pad FEV1 ispod 40%. U slučaju pojave pneumotoraksa u adultnih CF pacijenata, vjerojatnost ponovnog pneumotoraksa istog plućnog krila je 50-90%, a vjerojatnost nastanka idućeg pneumotoraksa na nasuprotnom plućnom krilu je 46% (27). Smrtnost CF pacijenata od pneumotoraksa iznosi 6.3-14.3%, a dvogodišnja stopa smrtnosti nakon pneumotoraksa iznosi 48,6%.

Pneumotoraks se tipično javlja u pacijenata s opstruktivnim plućnim bolestima, a kod CF pacijenata donje dišne puteve opstruira gusta sluz koja zarobljava zrak u alveolama. Zbog učestalog kašljanja i naprezanja alveolarni tlak raste i kad preraste intersticijski tlak, zrak prijeđe kroz intersticij i prolazi do hilusa plućnog krila gdje probija parietalnu pleuru i izaziva pneumotoraks medijastinuma. Pucanjem subpleuralnih bula također nastaje pneumotoraks, ali takvi slučajevi su rjeđi u CF pacijenata.

Rizični čimbenici za spontani pneumotoraks su: pušenje, *Pseudomonas aeruginosa*, *Burkholderia cepacia*, *Aspergillus*, FEV1 ispod 30% predviđenog, hranjenje preko gastrostome, insuficijencija pankreasa, ABPA, masivne hemoptize te inhalacije tobramicinom. Iako se pretpostavljalo da je inhalacija dornaze alfa rizični faktor za nastanak pneumotoraksa, ispostavilo se da nije (28).

Simptomi pneumotoraksa su nagla bol u prsima, tahipneja, hipoksija i dispneja, a dijagnoza se postavlja pomoću radioloških pretraga (29). Manji pneumotoraksi sami se reapsorbiraju, a pacijente se opservira. Budući da je učestalost ponavljanja pneumotoraksa u CF pacijenata

velika, pneumotoraks im može ugroziti plućnu funkciju. U tom slučaju postavlja se torakalni dren u pleuralni prostor. Ponavljanje pneumotoraksa može se spriječiti kemijskom i kirurškom pleurodezijom.

### 3.3.1.2. Hemoptize

Kroničnom upalom plućnog parenhima i bronhalnog epitela nastaju proširenja bronha (bronhiektazije), a upala i sluzni čepovi u bronhima stvaraju hipoksičan medij u kojem stanice luče faktore za rast bronhalnih krvnih žila te one pojačano rastu i izlažu se u proširenim bronhima. Kronična upala i infekcije oštećuju žile i dolazi do krvarenja u dišne puteve. Hemoptiza može biti oskudna (točkice krvi u ispljuvku), umjerena (>5mL dnevno) i masivna (>240mL u danu ili >100mL po danu više dana za redom) (30).

Rizični faktori za pojavu hemoptiza su starija dob, kolonizacija *Pseudomonas aeruginosae* i lošija plućna funkcija te su kod odraslih CF pacijenata hemoptize učestale no životno ugrožavajuće su masivne hemoptize. Obilno krvarenje iz bronhalnih arterija može uzrokovati gušenje pacijenta u krvi i hemodinamski šok, a godišnje se među CF pacijentima javlja 1 hemoptiza na 115 pacijenata godišnje. Kao i kod pneumotoraksa, 75% pacijenata sa hemoptizom starije je od 18 godina. U slučaju manje obilnih hemoptiza terapija klirensa dišnih puteva se nastavlja, no kod masivnih hemoptiza treba pričekati sa terapijom kako se nebi iskašljao ugrušak na bronhalnoj arteriji. Pri svakom krvarenju treba uzeti u obzir kako su pacijenti sa CF u potencijalnoj K hipovitaminozi, a kod starijih pacijenata moguće je i oštećenje jetre zbog CFLD. Kod obilnih i rekurentnih krvarenja radi se embolizacija oštećene bronhalne arterije, a kod težih slučajeva pokuša se resekcija pluća i lobektomija. Recidivirajuće hemoptize i pneumotoraksi indikacija su za transplantaciju pluća koja je ujedno i posljednja terapijska opcija. (30)

### 3.3.1.3. Kronična respiratorna insuficijencija

Progesijom bolesti dolazi do opadanja plućne funkcije. Smanjen klirens sluzi, kronična upala i učestale infekcije dišnih puteva uzrokuju zadebljanje respiratornih membrana i propadanje alveola, smanjenje difuzijske površinu za plinove, što posljedično uzrokuje kroničnu respiratornu insuficijenciju. Simptomi su glavobolja, umor i zaduha. Kronična respiratorna insuficijencija nastupa postepeno, a simptomi se pojačavaju sa padom plućne funkcije. U svih se pacijenata s vremenom razviju „batičasti prsti“ kao simptom kronične hipoksije. Ova komplikacija se dijagnosticira izvođenjem plinske analize krvi i acido-baznog statusa. Rizik za kroničnu respiratornu insuficijenciju imaju svi pacijenti čiji je FEV1 pao ispod 40%

predviđene vrijednosti i koji boluju od uznapredovalih stadija plućnih bolesti (odrasli CF pacijenti) (30). Suportivna terapija je kisik, a konačna terapija transplantacija pluća.

#### 3.3.1.4. Plućna hipertenzija

Plućna hipertenzija jedna je od komplikacija koja se češće javlja kod odraslih bolesnika, i to obično kod bolesnika sa uznapredovalom plućnom bolesti. Kronična hipoksija i acidoza uzrokuju lučenje vazokonstriktivnih tvari u plućnim arteriolama te pridonose razvoju plućne hipertenzije kod CF pacijenata. Patohistološkim pregledom plućnih arteriola CF pacijenata uočava se fibroza i hiper muscularizacija koja uzrokuje suženje arteriola te pruža veći otpor protjecanju krvi što konačno uzrokuje popuštanje desne klijetke. Simptomi plućne hipertenzije su dispneja u naporu, smušenost, umor, sinkope i atipična bol u prsima. Ovi simptomi prikriveni su simptomima CF, a javljaju se kada se značajno smanji srčani minutni volumen. Dijagnoza plućne hipertenzije postavlja se kada je izmjereni srednji tlak u plućnoj arteriji  $\geq 25$  mmHg u mirovanju ili  $\geq 35$  mmHg u naporu. Otkriveno je kako 57% pacijenata sa CF koji idu na transplantaciju pluća imaju plućne hipertenzije (30). S obzirom da se radi o sekundarnoj plućnoj hipertenziji, liječenje je simptomatsko, odnosno liječenje osnovne bolesti. Prognoza bolesti je loša, a konačna terapija je transplantacija pluća. (31)

### 3.3.2. Izvanplućne komplikacije CF

#### 3.3.2.1. Kronični rinosinusitis

Kronični rinosinusitis jedna je od češćih komplikacija CF, a javlja se kod 81,3% odraslih CF pacijenata (32). Većina pacijenata sa CF prezentira se sa kroničnim rinosinusitisom poradi viskoznih sekreta iz gornjih dišnih puteva, poremećenog cilijarnog gibanja na površini sluznice te kontinuirane upale i učestalih infekcija gornjih dišnih puteva. Mnogi pacijenti ne obraćaju pažnju na svoje nazalne tegobe zbog težine ostalih simptoma CF te smatraju takvo stanje svojih gornjih dišnih puteva normalno jer se sa tim komplikacijama nose od najranije dobi. Na kronični rinosinusitis se posumnja kada se pacijent žali na anosmiju, učestale glavobolje, bol u licu, učestale nazalne kongestije i čestu rinoreju, a uz kronični rinosinusitis često se javlja i nazalna polipoza. Otorinolaringolog obavezan je član multidisciplinarnog tima za liječenje CF pacijenata te značajno pridonosi poboljšanju kvalitete života pacijenata.

#### 3.3.2.2. CFRD

Dijabetes povezan sa cističnom fibrozom je poremećaj metabolizma glukoze koji se javlja zbog smanjenog lučenja inzulina i intermitentne rezistencije na inzulin tijekom egzacerbacija CF bolesti. (33) Endokrina insuficijencija gušterače javlja se u 30%-50% CF pacijenata, a incidencija CFRD raste s dobi pacijenata te se povezuje sa oštećenjem beta stanica Langerhansovih otočića gušterače. U dječjoj dobi incidencija CFRD je 2%, među adolescentima 19%, a među pacijentima starijima od 30 godina 50% (33). CFRD se ne prezentira klasičnim simptomima diabetesa kao u pacijenata koji nemaju CF. Zlatni standard u dijagnosticiranju bolesti je OGTT (oral glucose tolerance test) te se predlaže obavljati svakih godinu dana nakon 10. godine (kod djece kod kojih postoji sumnja na CFRD). Terapija CFRD-a provodi se primjenom inzulina i praćenjem razine glukoze u krvi. CFRD značajno utječe na preživljavanje pacijenata na što ukazuje podatak da manje od 25% pacijenata sa CFRD preživi 30. godinu života (34). Ova bolest daleko je lošiji prognostički faktor kod pacijenata sa CF jer im skraćuje predviđeni životni vijek za približno 16 godina što se očituje ubrzanim padom plućne funkcije. Neovisno o spolu, raniji razvoj CFRD povezuje se sa bržim padom FEV1.

### 3.3.2.3. GERB

Gastroezofagealna refluksna bolest javlja se u 39% odraslih pacijenata (35). Razlog su kombinacija čestog kašljanja i povišenja intraabdominalnog tlaka te sporijeg pražnjenja želuca. Komplikacije bolesti su Barrettov jednjak i opasnost od aspiracijske pneumonije (35). Terapijski se primjenjuju antacidi, inhibitori protonske pumpe i antagonisti H<sub>2</sub> želučanih receptora.

### 3.3.2.4. DIOS

Sindrom distalne crijevne opstrukcije (DIOS je potpuna) ili nepotpuna opstrukcija ileocekalne valvule sa sabijenim fekalnim sadržajem, a javlja se kod pacijenata sa težim klasama mutacija i najvažnija je komplikacija od strane gastrointestinalnog trakta kod odraslih pacijenata. Česta je komplikacija kod pacijenata sa insuficijencijom egzokrine funkcije pankreasa te se povezuje sa poremećajem probave masti (36). Ostali rizični faktori za razvoj DIOS-a su upala crijevne sluznice, mekonijski ileus ili crijevna opstrukcija u anamnezi, poremećaj motiliteta crijeva i transplantacija pluća jer nakon transplantacije pluća 10-20% pacijenata razvije DIOS. Kombinacija mirovanja, dehidracije i opoida negativno djeluje na motilitet crijeva, a ponekad je teško razlikovati tešku konstipaciju od DIOS-a te CF pacijenti često završe na operaciji zbog sumnje na akutni abdomen. Simptomi konstipacije nastaju postupnije te se na radiološkim pretragama obično vidi ispunjen cijeli kolon. Simptomi DIOS-a su grčevita bol u donjem desnom kvadrantu abdomena, opstipacija, nadutost i povraćanje. Palpacijom se može osjetiti tvrda masa u bolnom kvadrantu, a pojava simptoma je nagla te se DIOS često zamjeni za akutni apendicitis (37). Liječenje se provodi laksativima i klizmama, a kirurško liječenje pokušava se izbjeći poradi težih postoperativnih komplikacija među CF pacijentima.

### 3.3.2.5. SIBO

Bakterijsko prerastanje tankog crijeva (SIBO) javlja se kada se u tankom crijevu nastani i umnoži bakterijska masa prevelika za fiziološki rad tankog crijeva. Dijagnoza SIBO-a potvrđuje se kada se u uzorku sadržaja tankog crijeva otkrije više od 10 CFU/mL (od engl. *colony forming unit*) (38). Naseljavanje bakterija u tanko crijevo omogućeno je nižim pH želučanog sadržaja u CF pacijenata, smanjenim lučenjem proteolitičkih enzima gušterače, sporijom peristaltikom i gustom sluzi koja onemogućuje imunološkom sustavu da dosegne bakterije u crijevu. Prekomjerne bakterije u tankom crijevu fermentiraju hranu, vitamine, minerale i ugljikohidrate za svoj metabolizam te proizvode metan, vodik i toksine. Plinovi i

toksini dodatno usporavaju peristaltiku i zatvaraju patofiziološki ciklus bolesti. Simptomi bolesti su nadutost, vjetrovi, bolovi u trbuhu, grčevi, opstipacija, proljev i gubitak na težini (38). Dijagnoza se postavlja analizom uzorak sadržaja tankog crijeva ili se provodi test izdaha na vodik i metan, a terapija za SIBO provodi se antibioticima za gram negativne anaerobe ili laksativima.

#### 3.3.2.6. Infekcija sa Clostridium difficile

Pad želučanog pH, usporena peristaltika, učestale hospitalizacije i konzumacija antibiotika za gram negativne bakterije može uzrokovati kolonizaciju debelog crijeva sa Clostridium difficile. 32%-50% pacijenata sa CF nositelji su Clostridium difficile u svome debelom crijevu dok je među zdravim ljudima samo 2% nositelja (25). Clostridium može uzrokovati pseudomembranozni kolitis i toksični megakolon. Simptomi bolesti su povraćanje, obstrukcija i vrućica. Bitno je naglasiti kako se proljev ne mora nužno pojaviti tijekom infekcije. Liječenje se provodi metronidazolom ili vankomicinom kroz 14 dana.

#### 3.3.2.7. Osteopenija i osteoporoza

Osteopenija se javlja u 50% CF pacijenata odrasle dobe, a osteoporoza u 10-34% (39). Osteopenija se definira kao gubitak mineraliziranog dijela kosti u korist demineraliziranog dijela, dok se osteoporoza definira kao ravnomjeren gubitak mineraliziranog i nemineraliziranog dijela kosti. (39) Slabiji nutritivni status i malapsorpcija vitamina topljivih u masti uzrokuju slabiju aktivnost osteoblasta te prevladava osteoklastična aktivnost, a inhibitorno za osteoblaste djeluju i upalne molekule nastale iz kronične sistemne upale uzrokovane CF. Malapsorpcija kalcija također utječe na smanjenu mineralnu gustoću kostiju, a kod pacijenata se deficit kalcija javlja zbog manjka vitamina D, malapsorpcije iz probavnog trakta te povećane demineralizacije kosti i gubitka kalcija urinom. Pacijentima se predlaže hrana bogata kalcijem i dodaci kalcija u prehranu, ali bitno je nadoknaditi manjak vitamina D kako bi se osigurala pravilna apsorpcija i distribucija kalcija u organizmu. Predviđena minimalna koncentracija 25-hidroksi vitamina D u serumu odraslih CF pacijenata je 30 ng/ml, a koncentracije manje od 30 ng/ml mogu uzrokovati povećani rizik od fraktura, potaknuti lučenje paratiroidnog hormona, smanjenu apsorpciju kalcija iz crijeva, povećanu resorpciju kostiju, poremećaj rada mišića, pad plućne funkcije i slabljenje urođene imunosti. Manjak vitamina D uzrokuje sekundarni hiperparatiroidizam te se hipovitaminoza može objektivirati mjerenjem koncentracija paratiroidnog hormona (40). Osim manjka vitamina D, na mineralnu gustoću kosti negativno djeluje i manjak vitamina K, manjak tjelesne aktivnosti i hipogonadizam.



### 3.3.2.8. Psihološki teret CF

Zbog fizičkog dispariteta spram zdravih ljudi, kvaliteta života CF pacijenata trpi i javljaju im se psihološke komplikacije CF poput anksioznosti ili depresije te je prevalencija anksioznosti 22,2% kod CF pacijenata, a prevalencija depresije 42,4% (41). Produljenjem životnog vijeka i boljom medicinskom njegom većini pacijenata omogućeno je da ispune svoj životni potencijal kroz školovanje, sklapanje veza i brakova, osnivanje obitelji i odlaska na posao. Stalan strah od neprihvatanja u društvu, poteškoće u pronalasku partnera i zaposlenja uzrokuju povlačenje pacijenata u sebe i anksioznost od životnih izazova. Multidisciplinarni tim za liječenje pacijenata svakako bi trebao u svojem sastavu imati psihologe i psihijatre koji pomažu pacijentima u nošenju sa takvim problemima. Kod svake kronične bolesti pa tako i kod CF postoji vjerojatnost od razvoja depresije uzrokovane kroničnom bolešću. Potrebno je biti na oprezu kako se simptomi depresije uzrokovane kroničnom bolesti ne bi zamjenili za simptome i ponašanje očekivano zbog bolesti.

### 3.3.2.9. Tumori među CF pacijentima

Dulji životni vijek bolesnika sa cističnom fibrozom rezultirao je i češćom pojavnošću različitih tumora. Među netransplantiranim pacijentima otkriven je povećani rizik od tumora gastroezofagelanog spoja, bilijarnog trakta, tankog crijeva i kolona, a homozigoti sa F508del mutacijom imaju tri puta veću vjerojatnost od nastanka raka testisa. U svih pacijenata otkriven je povećani rizik od akutne limfoblastične leukemije dok se među transplantiranim pacijentima javlja dodatno veći rizik za već navedene gastrointestinalne tumore poradi imunosupresivne terapije. Povećani rizik od gastrointestinalnih tumora očekivan je zbog patofizioloških procesa koji se nadovezuju kao komplikacije CF (GERB, kronična upala i opstrukcija žučnih vodova, kronična upala crijevne sluznice, SIBO, DIOS) (42). Zanimljivo je kako je učestalost melanoma među CF pacijentima smanjena, ali to se tumači manjim izlaganjem UV zračenju odnosno smanjenim boravkom na suncu.

### 3.4. Izazovi starenja

#### 3.4.1. Reprodukcija i CF

Produljenjem životnog vijeka pacijenti sa CF susreću se sa izazovima odrasle dobi. Među te izazove spadaju pronalaženje partnera i osnivanje obitelji. Mnogi pacijenti imaju poteškoća sa pronalaženjem i zadržavanjem partnera s obzirom na svoju dijagnozu i nepredvidivu budućnost. Iako je većina muškaraca sa CF neplodna, a žene teže zatrudne, moderna medicina nudi im pomoć kroz medicinski potpomognutu oplodnju. Bitno je pacijentima na vrijeme objasniti njihove mogućnosti i prava kako bi bili dobro informirani prilikom donošenja odluka o osnivanju obitelji te kako bi se s što manje neizvjesnosti upustili u takav poduhvat. Svim pacijentima koji se spremaju osnovati obitelj treba preporučiti gensko testiranje partnera na CFTR mutacije kako bi se utvrdilo je li partner nositelj mutacija.

#### 3.4.2. Neplodnost kod muškaraca

Preko 98% muškaraca sa CF je neplodno, a najčešći uzrok neplodnosti je kongenitalna bilateralna aplazija sjemenovoda uz atrofiju dijela pasjemenika i sjemene vrećice (43). Posljedica tih razvojnih poremećaja je opstruktivna azoospermija te pacijenti nemaju spermija u ejakulatu, ali im je održana normalna produkcija spermija u testisima. Pacijenti koji ne boluju od CF, ali imaju aplaziju sjemenovoda u 78% slučajeva nose 1 mutirani alel za CFTR gen (43). Ova činjenica ukazuje na velik utjecaj CFTR gena na reproduktivni sustav muškaraca. Nedostatak sjemenovoda može se dijagnosticirati palpacijom skrotuma i ultrazvukom, a analizom sjemene tekućine u CF pacijenata nalazimo azoospermiju, manji volumen ejakulata, nizak udio fruktoze i niži pH. Azoospermiju uzrokuje defekt sjemenovoda, a ostale abnormalnosti uzrokuje defekt sjemene vrećice. Kako bi se pacijentima omogućilo biološko očinstvo, moguće je raznim tehnikama aspirirati spermije iz testisa ili pasjemenika te ih intracitoplazmatskom injekcijom spojiti sa jajnom stanicom, ali uspješnost takvog postupka je 30%-35% po pokušaju. Pri obradi CF pacijenata za neplodnost korisno je izmjeriti razine spolnih hormona u serumu zbog moguće sumnje na hipogonadizam koji dodatno pogoršava tijek bolesti.

### 3.4.3. Smanjena plodost kod žena

Približno 50% žena sa CF može spontano zatrudnjeti, a plodnost umanjuje gusta cervikalna sluz te poremećaji ovulacije vezani uz nutritivni status i težinu bolesti (44). Gusta cervikalna sluz ne razrijeđuje se dovoljno tijekom ovulacije te spermiji ne mogu proći cervikalni kanal. Poremećaj ekspresije CFTR gena uočava se i na endometriju gdje CFTR kanali sudjeluju u transportu bikarbonatnih iona na površini endometrija te smanjuju kiselost unutar maternice. Neprikladan pH maternice onemogućava kapacitaciju spermija i kasniju oplodnju jajne stanice. Anatomske abnormalnosti koje se pronalaze kod pacijentica sa CF su ovarijske ciste, folikularne ciste, smanjen broj antralnih folikula te urođena aplazija maternice i vagine (44). Pacijentice s CF kasnije ulaze u pubertet te kasnije postižu spolnu zrelost. Pri obradi CF pacijentica za neplodnost potrebno je utvrditi ovulira li pacijentica, ima li prohodne jajovode i postoji li kakva abnormalnost vezana uz maternicu. U slučaju da pacijentica ima uredan menstrualni ciklus, a ne može začeti mogu se primjeniti neke od metoda potpomognute oplodnje. Za žene sa CF najveći izazovi javljaju se tijekom trudnoće te im je potrebna perinatalna briga multidisciplinarnog tima. U pripremi za trudnoću tim bi trebao postići što bolje zdravstveno stanje pacijentice kako bi trudnoća prošla sa što manje komplikacija. Pacijentice treba upozoriti na zdravstvene rizike vezane uz njihovo zdravlje i zdravlje njihove djece te da postoji realna vjerojatnost pogoršanja njihove bolesti i potrebe za prekidom trudnoće ili prijevremenim porodom. Lošiju prognozu trudnoće imaju pacijentice sa FEV1 <60% i plućnom hipertenzijom, a učestala komplikacija trudnoće u CF pacijentica je gestacijski dijabetes.

#### 3.4.4. Transplantacija pluća

Za pacijente s CF i uznapredovalom plućnom bolesti jedna od terapijskih opcija je transplantacija pluća. Cistična fibroza je danas u većini transplantacijskih centara treća najčešća indikacija za transplantaciju, sa najboljim ishodom i srednjim preživljenjem od 10 godina (45).

Prema ISHLT (International Society for Heart and Lung Transplantation) kriteriji za uvrštavanje na listu za transplantaciju pluća kod CF su: FEV1 manji od 30% ili nagli pad plućne funkcije, učestale egzacerbacije koje zahtjevaju boravak u jedinici intenzivnog liječenja, povećana učestalost egzacerbacije koje zahtjevaju antimikrobnu terapiju, ponavljajuće hemoptize unatoč embolizaciji bronhalne arterije, ponavljajući pneumotoraksi, hiperkapnija sa parcijalnim tlakom ugljikovog dioksida većim od 50 mm Hg, plućna hipertenzija i respiratorno zatajenje ovisno o kisiku. (45)

Apsolutne kontraindikacije za transplantaciju pluća u CF pacijenata su: aktivna infekcija tuberkuloze, HIV-a, infekcija hepatitsa B ili C, zatim maligne bolesti, insuficijencija bubrega, jetrene i srčane funkcije te ireverzibilna bolest središnjeg živčanog sustava ili neuromuskularna bolest.

Relativne kontraindikacije za transplantaciju pluća u CF pacijenata su: teška malnutricija, dijabetes, osteoporoza, kompresivne frakture kralježaka, upotreba sistemskih kortikosteroida, infekcija s Burkholderiom cepacia ili multiplorezistentnim mikroorganizmima, deformiteti toraksa, teži psihološki poremećaj bolesnika ili njegovatelja koji pruža skrb bolesniku, nesuradljivost i nezainteresiranost pacijenta pa čak i neki socio-ekonomski razlozi. (46)

### **3.5. Kraj života**

Iako je životni vijek CF pacijenata produljen i medicinska njega za njih postaje sve naprednija, pacijenti sa CF ipak umiru ranije od srednjeg predviđenog životnog vijeka ostatka populacije. U prošlosti, najčešći uzroci smrtnosti bili su vezani uz gastrointestinalne bolesti. Boljom negom za pacijente pojavili su se novi najčešći uzroci smrti. Danas su najčešći uzrok smrti respiratorne bolesti. Od respiratornih komplikacija umire 85% pacijenata. (47) Od komplikacija poslije transplantacije pluća umire približno 12% pacijenata, a treći uzrok smrti je jetrena bolest povezana sa CF. Među transplantiranim pacijentima redom najčešći uzroci smrti su bronhiolitis obliterans sindrom, infekcije i kirurške komplikacije transplantacije (perioperativna smrtnost).

### **3.6. Multidisciplinarni tim**

Cistična fibroza je kompleksna i multisustavna bolest te se za njeno liječenje brine tim ljudi raznih liječničkih i neliječničkih struka. Takvi timovi sastaju se u specijaliziranim centrima za liječenje CF. Centar za odrasle s CF čini tim ljudi koji se sastoji od pulmologa, gastroenterologa, psihologa, otorinolaringologa, nutricionista, fizioterapeuta, mikrobiologa i medicinskih sestara. Uspješnost CF tima ovisi o suradnji s pacijentima, ali i o suradnji s CF timom koji pruža pedijatrijsku skrb te s transplantacijskim timom kojem će u jednom trenutku vjerojatno proslijediti pacijente (48).

#### 4. Zaključak

Cistična fibroza nasljedna je multisistemska bolest koja se zahvaljujući novorođenačkom probiru u većini zemalja dijagnosticira neposredno nakon rođenja. Rana dijagnoza, nutritivna potpora, supstitucijska terapija enzimima gušterače kao i učinkovitija kontrola i liječenje kroničnih infekcija uz terapiju modifikatorima, omogućili su CF pacijentima da nadžive dječju dob, tako da je u većini zemalja svijeta danas veći udio odraslih bolesnika sa CF nego djece. Starenjem bolesnika, cistična fibroza poprima nova obilježja te postaje sve kompleksnija i zahtjevnija za liječenje. Ulaskom u odraslu dob, prognoza bolesnika ovisi o težini prije svega plućnih manifestacija bolesti kao i nutritivnog statusa. Javljaju se češće respiratorne komplikacije kao što su hemoptize i pneumotoraksi, ali i vanplućne poput kroničnog rinosinuitisa, CFRD-a, DIOS-a i osteopenije čineći liječenje bolesnika sve kompleksnijim i zahtjevnijim. Češće su prisutne nuspojave vezane uz dugotrajnu terapiju kao što su razvoj rezistencije i bubrežno oštećenje. Starenjem bolesnika raste i pojavnost tumora, prije svega tumora gastrointestinalnog trakta. Osim novih zdravstvenih izazova sa kojima se pacijenti susreću, produljeni životni vijek omogućio im je da se okušaju i u izazovima odrasle dobi kao što su studij, posao, brak i zasnivanje obitelji, a skrb i zbrinjavanje od strane multidisciplinarnog tima je ključno.

## **5. Zahvale**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc.dr.sc. Andrei Vukić Dugac na strpljenju, vodstvu i savjetima u izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem svojoj majci Karmen i ocu Nevenu na potpori.

## 6. Literatura

1. Cystic Fibrosis Foundation. 2018 Patient Registry Annual Data Report. Cyst Fibros Found Patient Regist 2018 Annu Data Rep [Internet]. 2018;92. Available from: <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/Patient-Registry-Report-2009.pdf>
2. Zolin A, Orenti A, Naehrlich L, van Rens J. ECFSPR Annual Report 2017. Eur Cyst Fibros Soc [Internet]. 2017;1–149. Available from: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR\\_Report2017\\_v1.3.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-images/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Report2017_v1.3.pdf)
3. Elborn JS. Cystic fibrosis. *Lancet* (London, England). 2016 Nov;388(10059):2519–31.
4. Seyed Bashir Mirtajani<sup>1</sup>, Poopak Farnia<sup>2</sup>, Maryam Hassanzad<sup>3</sup>, Jalaledin Ghanavi<sup>1</sup>, Parissa Farnia<sup>1</sup> AAV. Geographical Distribution of Cystic Fibrosis; The past 70 Years of Data Analyzis. *Biomed Biotechnol Res J*. 1(2):105–12.
5. Thibodeau PH, Richardson 3rd JM, Wang W, Millen L, Watson J, Mendoza JL, et al. The cystic fibrosis-causing mutation deltaF508 affects multiple steps in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator biogenesis. *J Biol Chem* [Internet]. 2010/07/28. 2010 Nov 12;285(46):35825–35. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20667826>
6. Derichs N. Targeting a genetic defect: cystic fibrosis transmembrane conductance regulator modulators in cystic fibrosis. *Eur Respir Rev* [Internet]. 2013 Mar 1;22(127):58 LP – 65. Available from: <http://err.ersjournals.com/content/22/127/58.abstract>
7. Tjesic-Drinkovic D, Tješić-Drinković D, Votava-Raić A. Gastrointestinalne manifestacije cistične fibroze. *Paediatr Croat Suppl*. 2006;50(1):51–9.
8. Hwang T-C, Kirk KL. The CFTR ion channel: gating, regulation, and anion permeation. *Cold Spring Harb Perspect Med* [Internet]. 2013 Jan 1;3(1):a009498–a009498. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23284076>
9. Ratjen FA. Cystic fibrosis: pathogenesis and future treatment strategies. *Respir Care*. 2009 May;54(5):595–605.
10. Donaldson SH, Boucher RC. Pathophysiology of Cystic Fibrosis. *Ann Nestlé* (English ed) [Internet]. 2006;64(3):101–9. Available from:



<https://www.karger.com/DOI/10.1159/000095374>

11. Tješić-Drinković D. Cisticna-fibroza @ [www.plivazdravlje.hr](http://www.plivazdravlje.hr) [Internet]. Available from: <https://www.plivazdravlje.hr/tekst/clanak/29751/Cisticna-fibroza.html#39061>
12. Du.Tješić-Drinković, M.Percl, Do.Tješić-Drinković, B.Čohar, M. Dujšin, M.Hegeduš-Jungvirth, J.Jakšić, N.Jelić, S.Kolaček, M.Peršić, D.Radman JV. Postupnik za dijagnozu cistične fibroze - Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog Zbora. Zagreb; 2004. (Vol. 48). Report No.: 3.
13. Fibrosis C. At-A-Glance report 2017. 2019.
14. Tješić-Drinković D. Cistična fi broza i bronhiektazije. *Medicus*. 2013;22(2):103–10.
15. King CS, Brown AW, Aryal S, Ahmad K, Donaldson S. Critical Care of the Adult Patient With Cystic Fibrosis. *Chest*. 2019 Jan;155(1):202–14.
16. Lyczak JB, Cannon CL, Pier GB. Lung Infections Associated with Cystic Fibrosis. *Clin Microbiol Rev* [Internet]. 2002 Apr 1;15(2):194 LP – 222. Available from: <http://cmr.asm.org/content/15/2/194.abstract>
17. McGuigan L, Callaghan M. The evolving dynamics of the microbial community in the cystic fibrosis lung. *Environ Microbiol*. 2015 Jan;17(1):16–28.
18. Parkins MD, Floto RA. Emerging bacterial pathogens and changing concepts of bacterial pathogenesis in cystic fi brosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2020;14(3):293–304. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2015.03.012>
19. Hauser N, Orsini J. Cepacia Syndrome in a Non-Cystic Fibrosis Patient. *Case Rep Infect Dis* [Internet]. 2015/08/18. 2015;2015:537627. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26357579>
20. Amin R, Jahnke N, Waters V. Antibiotic treatment for *Stenotrophomonas maltophilia* in people with cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev*. 2020 Mar;3(3):CD009249.
21. Delfino E, Del Puente F, Briano F, Sepulcri C, Giacobbe DR. Respiratory Fungal Diseases in Adult Patients With Cystic Fibrosis. *Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med*. 2019;13:1179548419849939.
22. Robertson MB, Choe KA, Joseph PM. Review of the abdominal manifestations of cystic fibrosis in the adult patient. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc*. 2006;26(3):679–90.

23. Sathe MN, Freeman AJ. Gastrointestinal, Pancreatic, and Hepatobiliary Manifestations of Cystic Fibrosis. *Pediatr Clin North Am*. 2016 Aug;63(4):679–98.
24. Woestenenk JW, Castelijns SJAM, van der Ent CK, Houwen RHJ. Nutritional intervention in patients with Cystic Fibrosis: a systematic review. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc*. 2013 Mar;12(2):102–15.
25. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist’s perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2016 Mar;13(3):175–85.
26. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Prz Gastroenterol* [Internet]. 2014/06/26. 2014;9(3):136–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25097709>
27. Flume PA, Mogayzel PJJ, Robinson KA, Rosenblatt RL, Quittell L, Marshall BC. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: pulmonary complications: hemoptysis and pneumothorax. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010 Aug;182(3):298–306.
28. Yang C, Montgomery M. Dornase alfa for cystic fibrosis. *Cochrane database Syst Rev* [Internet]. 2018 Sep 6;9(9):CD001127–CD001127. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30187450>
29. Kioumis IP, Zarogoulidis K, Huang H, Li Q, Dryllis G, Pitsiou G, et al. Pneumothorax in cystic fibrosis. *J Thorac Dis* [Internet]. 2014 Oct;6(Suppl 4):S480–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25337406>
30. Garcia B, Flume PA. Pulmonary Complications of Cystic Fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2019 Dec;40(6):804–9.
31. Li D, Wang B, Wang H, Liu Q. Prognostic significance of pulmonary hypertension in patients with cystic fibrosis: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)*. 2018 Feb;97(7):e9708.
32. Le C, McCrary HC, Chang E. Cystic Fibrosis Sinusitis. *Adv Otorhinolaryngol*. 2016;79:29–37.
33. Doan L V, Madison LD. Cystic Fibrosis Related Diabetes (CFRD). In *Treasure Island (FL)*; 2020.
34. Kayani K, Mohammed R, Mohiaddin H. Cystic Fibrosis-Related Diabetes. *Front Endocrinol (Lausanne)* [Internet]. 2018 Feb 20;9:20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29515516>
35. Lavelle LP, McEvoy SH, Ni Mhurchu E, Gibney RG, McMahon CJ, Heffernan EJ, et al.

- Cystic Fibrosis below the Diaphragm: Abdominal Findings in Adult Patients. *Radiogr a Rev Publ Radiol Soc North Am Inc.* 2015;35(3):680–95.
36. Maus J, Mana F, Reynaert H, Urbain D. Distal intestinal obstruction in CF patients. *Acta Gastroenterol Belg.* 2015;78(1):49–52.
  37. Canny JD, Brookes A, Bowley DB. Distal intestinal obstruction syndrome and colonic pathologies in cystic fibrosis. *Br J Hosp Med (Lond).* 2017 Jan;78(1):38–43.
  38. Dorsey J, Gonska T. Bacterial overgrowth, dysbiosis, inflammation, and dysmotility in the Cystic Fibrosis intestine. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2017 Nov;16 Suppl 2:S14–23.
  39. Chedeveigne F, Sermet-Gaudelus I. Prevention of osteoporosis in cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2019 Nov;25(6):660–5.
  40. Robinson CA, Hofer M, Benden C, Schmid C. Evaluation of bone disease in patients with cystic fibrosis and end-stage lung disease. *J Bras Pneumol publicacao Of da Soc Bras Pneumol e Tisiologia.* 2019 Feb;45(1):e20170280.
  41. Pfeffer PE, Pfeffer JM, Hodson ME. The psychosocial and psychiatric side of cystic fibrosis in adolescents and adults. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2003 Jun;2(2):61–8.
  42. Maisonneuve P, Marshall BC, Knapp EA, Lowenfels AB. Cancer risk in cystic fibrosis: a 20-year nationwide study from the United States. *J Natl Cancer Inst.* 2013 Jan;105(2):122–9.
  43. Yoon JC, Casella JL, Litvin M, Dobs AS. Male reproductive health in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros Off J Eur Cyst Fibros Soc.* 2019 Oct;18 Suppl 2:S105–10.
  44. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2013 Jun;25(3):167–72.
  45. Lynch 3rd JP, Sayah DM, Belperio JA, Weigt SS. Lung transplantation for cystic fibrosis: results, indications, complications, and controversies. *Semin Respir Crit Care Med [Internet].* 2015/03/31. 2015 Apr;36(2):299–320. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25826595>
  46. Tjesic-Drinkovic D, Tjesic-Drinkovic D. Transplantacija pluća u bolesnika sa cističnom fibrozom [Internet]. Vol. 59, *Paediatrica Croatica.* 2015. p. 81–7. Available from: <http://www.paedcro.com/en/1699-lung-transplantation-in-cystic-fibrosis>
  47. Martin C, Hamard C, Kanaan R, Boussaud V, Grenet D, Abély M, et al. Causes of

death in French cystic fibrosis patients: The need for improvement in transplantation referral strategies! J Cyst Fibros [Internet]. 2016;15(2):204–12. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1569199315002106>

48. Andrea Vukić Dugac. Cisticna-fibroza-prijelaz-iz-djecje-u-odraslu-dob @ [www.plivazdravlje.hr](http://www.plivazdravlje.hr) [Internet]. Available from: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/31758/Cisticna-fibroza-prijelaz-iz-djecje-u-odraslu-dob.html>

## 7. Životopis

### Osobni podaci

Lovro Tanacković

Rođen: 18.09.1995.

Državljanstvo: hrvatsko

---

### Podaci za kontakt

Email adresa: [lovro.tanackovic@gmail.com](mailto:lovro.tanackovic@gmail.com)

Mobitel: +385 919341033

---

### Obrazovanje

Gimnazija „Fran Galović“, prirodoslovno-matematički smjer, 2011.-2014.

Medicinski Fakultet u Zagrebu, 2014.-2020.

---

### Jezične vještine

Materinski jezik: hrvatski

Drugi jezik: engleski

---