

# Procjena tjelesne građe primjenom bioimpedancije u odraslih bolesnika s cističnom fibrozom

---

Crnogorac, Iva Karla

Master's thesis / Diplomski rad

2021

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:105:994715>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-21**



Repository / Repozitorij:

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



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Karla Crnogorac**

**Procjena tjelesne građe primjenom  
bioimpedancije u odraslih bolesnika s  
cističnom fibrozom**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Klinici za plućne bolesti Jordanovac Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom doc. dr. sc. Andree Vukić Dugac i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS KRATICA

ANOVA	engl. <i>analysis of variance</i> , analiza varijance
ASMM	engl. <i>appendicular skeletal muscle mass</i> , apendikularna skeletna mišićna masa
BIA	engl. <i>Bio-electrical Impedance Analysis</i> , bioelektrična impedancijska analiza
BIS	bolnički informacijski sustav
CF	cistična fibroza
CFTR	engl. <i>cystic fibrosis transmembrane regulator</i> , transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu
CFTR-RD	engl. <i>CFTR related disorder</i> , poremećaj povezan s CFTR genom
COVID-19	engl. <i>coronavirus disease 2019</i> , koronavirusna bolest 2019
DIOS	engl. <i>distal intestinal obstruction syndrome</i> , sindrom distalne crijevne opstrukcije
DLCO	engl. <i>diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide</i> , difuzijski kapacitet za ugljikov monoksid
ECFS	engl. <i>European cystic fibrosis society</i> , Europsko društvo za cističnu fibrozu
FeNO	engl. <i>fractional exhaled nitric oxide</i> , frakcija izdahnutoga dušikovog oksida
FEV <sub>1</sub>	engl. <i>forced expiratory volume in first second</i> , forsirani ekspiratorni volumen u 1. sekundi
FFM	engl. <i>fat free mass</i> , nemasna tjelesna masa
FFMI	engl. <i>fat free mass index</i> , indeks nemasne tjelesne mase
FM	engl. <i>fat mass</i> , masna tjelesna masa
ITM	indeks tjelesne mase
KBC	klinički bolnički centar
KOPB	kronična opstruktivna plućna bolest

NaCl	natrijev klorid
NTM	netuberkulozne mikobakterije
PhA	engl. <i>phase angle</i> , fazni kut
SI	engl. <i>sarcopenic indeks</i> , sarkopenijski indeks
TT	tjelesna težina
TV	tjelesna visina

# SADRŽAJ

## SAŽETAK

## SUMMARY

1. UVOD.....	1
1.1. Epidemiologija .....	1
1.2. Patogeneza .....	1
1.3. Patofiziologija .....	2
1.4. Klinička slika .....	3
1.5. Dijagnostika CF .....	4
1.6. Liječenje .....	5
1.7. Nutritivni status – važnost i procjena.....	7
1.8. Bioelektrična impedancijska analiza (BIA) .....	7
2. HIPOTEZA .....	9
3. CILJEVI RADA .....	10
4. MATERIJALI I METODE.....	11
4.1. Materijali .....	11
4.2. Metode .....	11
4.3. Statistička analiza .....	11
5. REZULTATI.....	12
5.1 Demografski i antropometrijski podatci .....	12
5.2. Genotip bolesti.....	12
5.3. Plućna funkcija, pušački status .....	13
5.4. Kolonizacija pluća bakterijama i gljivama i broj hospitalizacija .....	14
5.5. Terapija .....	15
5.6. Rezultati pretrage BIA.....	16
5.7. Povezanost između rezultata BIA i kliničkih parametara bolesti .....	16
5.7.1. Povezanost između sinuitisa i rezultata BIA i ITM .....	16
5.7.2. Povezanost između broja ambulantno liječenih egzacerbacija, plućne funkcije, rezultata BIA i ITM .....	17

5.7.3. Povezanost između konzumacije enteralne prehrane i rezultata BIA .....	17
5.7.4. Povezanost između kolonizacije <i>S. aureus</i> -om i rezultata BIA .....	17
5.7.5. Povezanost između kolonizacije <i>Pseudomonas</i> -om i rezultata BIA.....	17
5.7.6. Povezanost između FEV <sub>1</sub> i rezultata BIA.....	18
6. RASPRAVA.....	19
7. ZAKLJUČCI.....	25
8. ZAHVALE.....	26
9. LITERATURA.....	27
10. ŽIVOTOPIS.....	34

## SAŽETAK

Procjena tjelesne građe primjenom bioimpedancije u odraslih bolesnika s cističnom fibrozom

Iva Karla Crnogorac

UVOD: Cistična fibroza (CF) je nasljedna, neizlječiva bolest čiji je mortalitet danas određen progresijom plućne bolesti. Oštećenje pluća uzrokuje sve veće energetske potrebe za proces disanja što stvara teškoće u održavanju adekvatnog nutritivnog statusa. Cilj ovog istraživanja je bio procijeniti tjelesnu građu odraslih bolesnika s CF u Hrvatskoj. U tu svrhu je korištena pretraga bioelektrična impedancijska analiza (BIA) koja se danas zbog svoje jednostavnosti i preciznosti sve više koristi u procjeni tjelesnog sastava kroničnih bolesnika.

MATERIJALI I METODE: Iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) KBC-a Zagreb su retrospektivno prikupljeni podatci o 30 odraslih bolesnika koji boluju od CF i liječili su se u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih u KBC-u Zagreb u 2018. godini. Prikupljeni su osnovni demografski, antropometrijski i klinički podatci kao što su testovi plućne funkcije i rezultati BIA.

REZULTATI: U istraživanju je sudjelovalo 30 odraslih bolesnika, od čega je bilo 17 žena i 13 muškaraca raspona godina od 17 do 34. Medijan indeksa tjelesne mase (ITM) je bio 21 kg/m<sup>2</sup>. Medijani rezultata parametara BIA su bili: FFM=45,80 kg, FFMI=5,9 kg/m<sup>2</sup>, SI=9,45 m<sup>2</sup> i PhA=5,9°. Pronašli smo statistički značajne povezanosti između: FVC i broja ambulantno liječenih egzacerbacija (F=6,477; p=0,0167), FEV<sub>1</sub> i FFMI (r=0,49; p=0,005; 95% CI 0,16 - 0,72), FEV<sub>1</sub> i SI (r=0,54; p=0,001; 95% CI 0,23 - 0,75). Također smo dokazali statistički značajan utjecaj sarkopenije na plućnu funkciju (p=0,04).

ZAKLJUČAK: Pretraga BIA nam daje više informacija o tjelesnoj građi nego ITM. Posebno nam važnu informaciju daju FFM i FFMI jer upućuju na količinu skeletnih mišića koji imaju važnu ulogu u održavanju plućne funkcije. U našem istraživanju smo dokazali statistički značajan utjecaj sarkopenije na plućnu funkciju u odraslih bolesnika s CF u Hrvatskoj, pri čemu su naši ženski bolesnici imali bolje vrijednosti FFM i FFMI u odnosu na muške bolesnike što bi mogao biti razlog njihove brojčane prevlasti u ukupnom broju odraslih bolesnika s CF u Hrvatskoj.

Ključne riječi: cistična fibroza, indeks tjelesne mase, sastav tijela, bioimpedancija, plućna funkcija, nutritivni status



## **SUMMARY**

Assessment of body composition by bioelectrical impedance analysis in adult cystic fibrosis patients

Iva Karla Crnogorac

**OBJECTIVES:** Cystic fibrosis (CF) is an inherited, incurable disease whose mortality today is determined by the progression of lung disease. Lung damage causes the increase in energy needs for the process of breathing which creates difficulties in maintaining adequate nutritional status. The aim of this study was to assess the body composition of adult patients with CF in Croatia. For this purpose, the bioelectrical impedance analysis (BIA) was used and it is also increasingly used today in assessing the body composition of chronic patients due to its simplicity and accuracy.

**MATERIALS AND METHODS:** We retrospectively collected data from the Hospital Information System of the University Hospital Center Zagreb on 30 adult patients suffering from CF who were treated in the Center for Cystic Fibrosis of Children and Adults at the University Hospital Center Zagreb in 2018. Basic demographic, anthropometric and clinical data such as pulmonary function tests and BIA results were collected.

**RESULTS:** The study involved 30 adult patients, of whom 17 were women and 13 men ranged in age from 17 to 34. The median body mass index (BMI) was 21 kg/m<sup>2</sup>. The medians of the BIA parameter results were: FFM=45,80 kg, FFMI=5,9 kg/m<sup>2</sup>, SI=9,45 m<sup>2</sup>, PhA=5,9°. We found statistically significant correlations between: FVC and the number of outpatient exacerbations (F=6,477; p=0,0167), FEV<sub>1</sub> and FFMI (r=0,49; p=0,005; 95% CI 0,16 – 0,72), FEV<sub>1</sub> and SI (r=0,54; p=0,001; 95% CI 0,23 – 0,75). We also demonstrated a statistically significant effect of sarcopenia on pulmonary function (p=0,04).

**CONCLUSION:** A BIA gives us more information about body composition than BMI. FFM and FFMI give us especially important information because they indicate the amount of skeletal muscles that play an important role in maintaining lung function. In our study, we demonstrated a statistically significant effect of sarcopenia on lung function in adult CF patients in Croatia, whereby our female patients had better FFM and FFMI values compared to male patients which could be the reason for their numerical predominance in the total number of adult patients with CF in Croatia.

**Key words:** cystic fibrosis, body mass index, body composition, bioimpedance, lung function, nutritional status

## 1. UVOD

Cistična fibroza je nasljedna, kronična, neizlječiva bolest koja se nasljeđuje autosomno recesivno. Zahvaća gotovo sve organe u tijelu i ima trajno prisutne simptome. Kod većine oboljelih prevladavaju simptomi respiratornog i gastrointestinalnog sustava, ali se s godinama javljaju i simptomi od strane sinusa, reproduktivnog i koštanog sustava. Terapija je simptomatska i svakodnevna te zahtjeva višesatni dnevni angažman. Trenutno vodeći problem predstavlja plućna bolest koja je kod 90% oboljelih glavni izvor mortaliteta (1,2).

### 1.1. Epidemiologija

Cistična fibroza (CF) je rijetka nasljedna bolest. U svijetu od nje boluje oko 70 000 bolesnika, a svake godine se otkrije novih 1000 (1). Prema podacima ECFS (engl. *European cystic fibrosis society*) registra iz 2018. godine u Europi od CF boluje 49 886 osoba (3). Prevalencija se razlikuje unutar Europske unije te je najveća u Irskoj, Ujedinjenom Kraljevstvu i Belgiji, a najmanja u Rumunjskoj, Finskoj, Latviji i Litvi (4). Samo u Ujedinjenom Kraljevstvu se nalazi petina ukupno oboljelih u Europi. Prema podacima iz ECFS registra za godinu 2018. u Hrvatskoj od CF boluju 132 bolesnika, ali se procjenjuje da ih ima oko 150 i da se svake godine rodi 12-14 oboljelih (3,5). CF je najčešća nasljedna bolest bijele rase, s incidencijom 1:2500 živorođenih. Međutim, podatci o učestalosti bolesti u pojedinim zemljama se razlikuju. Prema najnovijim podacima iz neonatalnog probira za CF, incidencija se u Europi kreće oko 1:4500 u zapadnoj Europi i 1:6000 u sjevernoj i srednjoj Europi. Incidencija kod crne rase je 1:15 000, a kod žute 1:32 000 (6,7). CF je prvi puta definirana kao bolest 1938. godine kada je životni vijek oboljelih iznosio svega 6 mjeseci, dok danas u razvijenim zemljama možemo očekivati da će svaki drugi oboljeli doživjeti 50 godina (8,9). Prema podacima ECFS registra iz 2018. najstariji oboljeli u Hrvatskoj je imao 34 godine, a medijan dobi u kojoj oboljeli u Europi umiru iznosi 29 godina (3).

### 1.2. Patogeneza

Prvi opisi bolesti datiraju iz 16. stoljeća kada su u poeziji opisana djeca slanog okusa, a od strane kliničara toga vremena postoje opisi djece s teškom steatorejom i malapsorpcijom. Službeno otkriće bolesti je bilo 1938. godine kada je doktorica Anderson razdvojila ovu bolest od celijakije. Naime, ona je radila obdukcije djece koja su umrla od pothranjenosti te je kod nekih pronašla i opisala fibrocistične promjene u gušterači. Sljedeće važno otkriće je bilo 1953. godine kada je Paul di Sant'Agnesse otkrio da oboljeli od ove bolesti imaju povećanu količinu soli u znoju što je dovelo do razvoja prvog dijagnostičkog testa ove bolesti (9,10). 1989. godine je otkriveno da mutacija CFTR gena (engl. *Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*) koji se nalazi na 7. kromosomu uzrokuje ovu bolest te je do sada otkriveno preko

2000 mutacija (6,11). Daleko najčešća je F508del, a u Europi upravo Hrvatska, Albanija i Danska imaju njenu najveću učestalost. U Hrvatskoj ona iznosi 81.3% (3). Mutacijom CFTR gena nastaje promijenjeni CFTR protein. Mutacije se s obzirom na mehanizam djelovanja dijele u 7 funkcionalnih klasa. Klasa I sadrži stop kodon mutacije i mutacije pomaka okvira čitanja (engl. *frameshift*) koje kao posljedicu imaju nesintetiziranje CFTR proteina. Kod mutacija klase II dolazi do poremećaja transporta sintetiziranog proteina koji se onda većim dijelom razgradi u proteasomima, a samo mala količina dođe do apikalne membrane. U klasi III imamo poremećeno otvaranje CFTR kanala, a u klasi IV smanjeno provođenje kroz kanal. Klasa V sadrži mutacije koje djeluju u procesu prekrajanja (engl. *splicing*), pa nastaje smanjena količina normalnog proteina. Klasa VI kao krajnji produkt ima stvaranje nestabilnog CFTR proteina koji se prijevremeno razgradi. U klasi VII ubrajamo delecije i mutacije pomaka okvira čitanja koje ne odgovaraju na farmakoterapiju CFTR modifikatorima. Važno je naglasiti da većina mutacija ne pripada isključivo samo jednoj klasi, pa tako najčešća mutacija F508del ima karakteristike klase 3 i 6 (11). Mutacije se dodatno dijele na blage i teške s obzirom na težinu kliničke slike. One klase IV i V su blage mutacije te uzrokuju blažu simptomatologiju. Ako oboljeli ima kombinaciju blage i teške mutacije onda je klinička slika određena po blažoj mutaciji (12).

### 1.3. Patofiziologija

CFTR protein ima funkciju membranskog kloridnog kanala, a nalazi se u mnogim epitelnim stanicama u žlijezdama znojnicama, dišnom i žučnom sustavu, gušterači, crijevima i sjemenovodu. Osim toga, sudjeluje ili regulira transport iona natrija, bikarbonata i drugih kloridnih kanala, a neke njegove dodatne funkcije još uvijek nisu do kraja jasne (6,11). Fiziološki, CFTR protein propušta klor, za kojim ide voda te se tako površina epitela održava hidriranom i mukoza ostaje tanka. Njegovo propuštanje bikarbonata u dišnom sustavu je važno za pravilnu funkciju mucina i obranu od bakterija, a u crijevima za neutralizaciju želučane kiseline i aktivaciju enzima gušterače. Mutacijom nastao promijenjen protein uzrokuje poremećaj transporta klora koji onda vodi u promjenu ionskog sastava sekreta žlijezda i posljedično uzrokuje stvaranje gustog i ljepljivog sekreta po kojem je bolest nazvana i mukoviscidoza. Nagomilani sekret opstruira izvodne kanaliće, cistično ih mijenja i razara okolno žljezdano tkivo u kojem kao posljedica oštećenja nastaje fibroza, pa se zbog toga bolest zove „cistična fibroza“ (1,6,9,13). U žlijezdama znojnicama CFTR protein ima drugačiju funkciju nego u stanicama sluzničnog epitela. Naime, tu je njegova funkcija reapsorpcija soli i vode iz znoja, a zbog mutacije dolazi do njihove smanjene reapsorpcije. Posljedično tome imamo visoke koncentracije klora i natrija u znoju te nam upravo ta povišena koncentracija klorida u znoju predstavlja dijagnostički kriterij ove bolesti (6,13).

#### 1.4. Klinička slika

CF ima širok spektar simptoma. Rijetko se prezentira samo jednim simptomom, npr. bronhiektazijama, jetrenom bolešću ili neplodnošću kod muškaraca. Simptomi se u pravilu javljaju već tijekom dječje dobi, međutim ponekad, osobito ukoliko se radi o blažim mutacijama, simptomi se mogu javiti tek kasnije tijekom života (11). Najčešće kliničke manifestacije su kronična plućna bolest, gastrointestinalni simptomi i insuficijencija gušterače. Kronična plućna bolest je prisutna kod većine bolesnika te o njoj ovisi trajanje života. Kod nekih ona počinje vrlo brzo nakon rođenja i očituje se suhim, napornim kašljem koji se obično javlja noću. Simptomatski nalikuje na bronhiolitis. Ako se javlja mjesecima i godinama kasnije, onda su prisutni znakovi kronične bronhopneumonije. Razvojem bolesti dolazi do razvoja peribronhalne fibroze, atelektaza i bronhiektazija, a kroničnu fazu obilježava kronična respiratorna insuficijencija i *cor pulmonale* (6,13). Za razliku od zdrave djece, ona oboljela od CF puno ranije razviju bakterijske infekcije dišnog sustava koje se na početku uspješno liječe antibioticima. Uobičajeni uzročnici infekcija u tom razdoblju su virusi, *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus* i *Haemophilus influenzae*. Naposljetku dođe do infekcije bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* koja s vremenom stvori biofilm u plućima što dovodi do ubrzanja pada plućne funkcije. Infekcija potiče aktivaciju upalnih stanica koje s bakterijskim produktima razaraju dišni put. Osim toga, dolazi i do povećanja volumena žljezdanih stanica i stvaranja povećane količine sekreta. Oštećenja dišnog puta vode u nastanak bronhiektazija i njihovih pratećih krvnih žila te se kao posljedica toga može javiti hemoptiza. Još jedna plućna patologija su bronhijalne ciste koje mogu napredovati do periferije pluća i dovesti do razvoja pneumotoraksa. Razvoj trajne kolonizacije i njenih periodičnih egzacerbacija zahtijeva trajnu terapiju. Kako bolest odmiče, javljaju se sve rezistentniji uzročnici kao što su netuberkulozne mikobakterije (NTM), anaerobi, *Candida*, *Aspergillus*, *Serratia*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Burkholderia cepacia*. Posebno je značajna *Burkholderia cepacia* koja se može prenijeti s pacijenta na pacijenta i ima gotovo 100%-tnu smrtnost. Infekcija bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* se može isto tako prenijeti, pa se velika pažnja posvećuje odvajanju inficiranih od neinficiranih pacijenata (6,9,14).

Osim pluća, često su infekcijom zahvaćeni i gornji dišni putevi što se prezentira kroničnim sinusitisom i nosnim polipima. Uzročnici tih infekcija mogu biti drugačiji od onih u plućima (15). Važno je naglasiti da su patološke studije dokazale da su pluća na rođenju očuvana što znači da bi rano započeta, adekvatna terapija mogla spriječiti nastanak teške bolesti. Nažalost, to nije slučaj s gušteračom i crijevima koja već pri rođenju imaju oštećenja (9).

Kronična insuficijencija gušterače se nalazi kod 85% oboljelih, a kao posljedica nedostatka enzima gušterače nastaju maldigestija, sekundarna malapsorpcija, steatoreja i povećan

gubitak dušičnih spojeva stolicom. Taj dugotrajni energetska deficit rezultira slabijim napredovanjem djeteta, ali ima i negativan utjecaj na respiratorni sustav koji zbog toga ima povećanu sklonost infekciji i upali (6). Kod 19% oboljelih adolescenata i 40-50% odraslih zbog insuficijencije gušterače dolazi do razvoja posebnog oblika šećerne bolesti koja zahtjeva poseban terapijski pristup i povećava plućni morbiditet i mortalitet. Glavni patofiziološki mehanizam je nedostatak inzulina zbog čega se on koristi u liječenju. Pacijenti se moraju hraniti adekvatno svojoj primarnoj bolesti, a to je CF. Prehrana namijenjena dijabetičarima se ovdje ne koristi (16).

Jetrena bolest se može prezentirati kao kolestatska žutica kod novorođenčadi ili kronična jetrena bolest kod adolescenata. To je drugi najčešći uzrok smrt nakon plućne bolesti (6).

Crijevne manifestacije su: mekonijski ileus, sindrom distalne crijevne opstrukcije (DIOS) i sindrom crijevnog prerastanja bakterija. Mekonijski ileus je najranija klinička manifestacija koja se javlja kod 14-20% oboljelih. DIOS (engl. *distal intestinal obstruction syndrome*) je njen ekvivalent koji se javlja u kasnijoj životnoj dobi. Nastaje zbog intraluminalne opstrukcije distalnog dijela tankog crijeva i ileocealnog spoja klinički palpabilnom mukofekulentnom masom. Sindrom crijevnog prerastanja bakterija nastaje zbog smanjene sekrecije bikarbonata i posljedično povećanog aciditeta u crijevima, zbog kronične upale i infekcije, čestog korištenja antibiotika i hipomotiliteta. Nema specifične simptome, pa predstavlja dijagnostički i terapijski izazov (6,17).

Osim toga, javlja se zakašnjeni pubertet zbog zaostatka u rastu i razvoju, te opstruktivna azoospermija i neplodnost kod muškaraca zbog zahvaćanja sjemenovoda. Žene su fertile, ali je samo kod 50% njih moguće začeti jer se CFTR protein nalazi i u cerviksu, pa kao posljedica bolesti postoji gusta i dehidrirana cervikalna mukoza (13,18).

## **1.5. Dijagnostika CF**

Dijagnoza bolesti se temelji na mjerenju koncentracije klorida u znoju pilokarpinskim testom i genskoj analizi kojom identificiramo mutaciju CFTR gena. Dvije mutacije u genu su dokaz bolesti, ali kako se ne ispituju sve mutacije nego samo one češće, postoje bolesnici kod kojih je poznata samo jedna ili nijedna mutacija. Određivanje točne mutacije CFTR gena je važno jer postoje lijekovi, CFTR modifikatori, koji ispravljaju strukturnu i funkcijsku anomaliju promijenjenog CFTR proteina. Isto tako je poznato da neke mutacije uzrokuju teže oblike bolesti, pa nam poznavanje mutacije može pomoći u pripremi dugotrajnog zbrinjavanja pacijenata. Također je genska analiza važna za potrebe genskog savjetovanja zbog drugih potencijalno bolesnih članova obitelji te se u idućim trudnoćama takvim obiteljima predlaže prenatalna dijagnostika (1,19,20).

Postoje tri oblika bolesti: tipični (klasični), atipični i poremećaj povezan s CFTR genom. Dijagnoza klasičnog oblika cistične fibroze se temelji na prisutnosti simptoma bolesti i mjerenju koncentracije klorida u znoju koja u dva navrata treba biti iznad 60 mmol/L. Kod atipičnog oblika možemo imati dvije varijante. Prva je da pacijent ima simptome i koncentraciju klorida u znoju između 30 i 60 mmol/L, a druga da ima dokazane dvije CFTR mutacije. Treći oblik bolesti se naziva CFTR-RD (engl. *CFTR related disorder*). Ti pacijenti imaju simptome koji govore u prilog cističnoj fibrozi i disfunkciji CFTR proteina kao što su dokazana samo jedna CFTR mutacija ili umjereno povišena koncentracija klorida u znoju. Tu ubrajamo pacijente s diseminiranim bronhiektazijama, akutnim ili rekurentnim pankreatitisom ili one s kongenitalnim bilateralnim nedostatkom sjemenovoda. Kod njih treba isključiti i neku drugu patologiju kao npr. primarnu cilijarnu diskineziju (10).

U Hrvatskoj većina oboljelih dobije dijagnozu do 2.godine života što je iznad europskog prosjeka (3). U nekim europskim zemljama, ali ne i u Hrvatskoj, se provodi probir novorođenčadi na cističnu fibrozu (21).

## 1.6. Liječenje

Liječenje ove bolesti je uglavnom simptomatsko. Genska terapija bi bila jedini pravi izbor jer bi ispravljala uzrok bolesti i bila namijenjena svim oboljelima bez obzira na klasu mutacije. Trenutno je u fazi istraživanja, ali dosadašnji pokušaji nisu bili uspješni i ne očekuje se značajniji pomak u bližoj budućnosti (6,22).

Terapija koja je doživjela razvoj su CFTR modifikatori, lijekovi koji ispravljaju strukturni ili funkcionalni defekt CFTR proteina. Specifični su za točno određenu klasu mutacije, pa su učinkoviti samo kod oboljelih s tom istom klasom mutacije. Njihovim kombiniranjem se postiže veća učinkovitost (3). Oni smanjuju koncentraciju klorida u znoju do normalnih vrijednosti, povećavaju vrijednost forsiranog ekspiratornog volumena u prvoj sekundi (FEV<sub>1</sub>), smanjuju broj akutnih plućnih egzacerbacija, smanjuju učestalost infekcije bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i nekim drugim uzročnicima te usporavaju napredovanje plućne bolesti. Također poboljšavaju funkciju gušterače, povećavaju indeks tjelesne mase (ITM) i unaprjeđuju kvalitetu života. U CFTR modifikatore ubrajamo ivakaftor, lumakaftor, tezakaftor i eleksakaftor (23). Trenutno se dosta spominje lijek Kaftrio koji je zapravo kombinacija 3 lijeka: ivakaftora, tezakaftora i eleksakaftora. Indiciran je kod oboljelih koji su stariji od 12 godina i imaju najmanje jednu mutaciju F508del. Lijek se uzima u kombinaciji s ivakaftorom na način da se jedna tableta Kaftria uzme ujutro, a jedna dodatna tableta ivakaftora navečer. Kliničke studije koje su ispitivale učinkovitost Kaftria u oboljelih od CF pokazale su značajno poboljšanje plućnih funkcija osobito FEV<sub>1</sub> (13.9% kod oboljelih s barem jednom F508del mutacijom te 10.4% u homozigota za F508del), ali i povećanje kvalitete života te smanjenje broja egzacerbacija plućnih manifestacija uz normalizaciju vrijednosti klorida u znoju (24).

Lijek je dostupan u velikom broju zemalja u svijetu, a trenutno traju pregovori s Hrvatskim zavodom za zdravstveno osiguranje koji bi omogućili primjenu ovog lijeka i u Hrvatskoj. Simptomatsko liječenje se temelji na liječenju simptoma respiratornog i gastrointestinalnog sustava te na održavanju adekvatnog nutritivnog statusa (13). Pristup i liječenje su sveobuhvatni i temelje se na lijekovima, fizioterapiji i nutricionističkoj podršci (1).

Terapija plućne bolesti ima 3 cilja, a to su čišćenje dišnih puteva, prevencija i liječenje akutnih egzacerbacija. Za čišćenje dišnih puteva se koriste inhalacijski mukolitici i fizioterapija. Inhalacijski mukolitici odstranjuju gusti sekret iz pluća i održavaju dišne puteve prohodnima. Tu ubrajamo hipertoničnu otopinu natrijevog klorida (NaCl), dornazu alfa, N-acetilcistein i inhalacijski manitol. Fizioterapija se sastoji od različitih tehnika drenaže dišnih puteva ovisno o dobi i stanju pacijenta te ju je važno provoditi redovito, barem dva puta dnevno po 20-30 minuta. U svrhu prevencije infekcije se koriste inhalacijski antibiotici i azitromicin. Inhalacijski antibiotici sprječavaju nekontrolirani rast bakterija u dišnom sustavu i u tu svrhu se u Hrvatskoj koriste inhalacijski tobramicin i kolistin. Azitromicin se koristi zbog svog imunomodulatornog učinka. Naime, on smanjuje upalu u respiratornim putevima i koči komunikaciju između bakterija te zbog toga imamo manji broj plućnih egzacerbacija i bolju plućnu funkciju. Za liječenje akutnih egzacerbacija bolesti koristimo antibiotike koji se pri novonastaloj infekciji daju prema antibiogramu iz prethodne infekcije, a pri svakoj plućnoj egzacerbaciji se uzima uzorak iskašljaja ili aspirata ždrijela i mikrobiološki obrađuje s ciljem što učinkovitijeg liječenja. Važan faktor liječenja je tjelesna aktivnost, i to aerobne vježbe jer se pokazalo da one poboljšavaju plućnu funkciju te već spomenuta fizioterapija koja služi održavanju adekvatnog statusa lokomotornog sustava. Zbog egzokrine insuficijencije gušterače potrebna je nadomjesna enzimska terapija u vidu pripravaka enzima gušterače. Ti pripravci sadrže između ostalog i enzim lipazu koja nedostaje oboljelima od CF i omogućuje apsorpciju masti u crijevima. Pripravci se uzimaju neposredno prije svakog obroka u dozi prilagođenoj veličini obroka. Nedostatak lipaze uzrokuje i smanjenu apsorpciju vitamina topivih u mastima, a to su A, D, E i K. Zbog važnosti tih vitamina rade se redovite kontrole njihove koncentracije u krvi te se u slučaju nedostatka uzima svakodnevna supstitucija. Još jedna važna terapijska komponenta su enteralni napitci koje uzima većina oboljelih zbog otežanog održavanja adekvatne tjelesne težine. Iz istog razloga je njihova dijeta hiperkalorijska, odnosno oboljeli moraju konzumirati 20% više kalorija od zdravih ljudi. Iz svega ovoga zaključujemo da je liječenje ove bolesti iznimno zahtjevno i kompleksno te se procjenjuje da oboljeli svakodnevno utroše tri sata na provođenje terapije, a na razini godine dana vremenski onoliko koliko bi utrošili da su četiri mjeseca zaposleni s punim radnim vremenom (1,2,13,15,20).

Transplantacija pluća i jetre je posljednji korak u liječenju završnih stadija bolesti ovih organa (25,26).

## 1.7. Nutritivni status – važnost i procjena

Iznimno je važno održavati adekvatan nutritivni status jer je pothranjenost neovisan čimbenik rizika za kraće preživljenje (15). Oboljeli koji su s 4 godine života imali bolju percentilu težine za svoju dob, s 18 godina su imali bolju plućnu funkciju (viši FEV<sub>1</sub>, manji broj egzacerbacija i manji broj dana hospitalizacije) i veće preživljenje (27). Zbog progresivnog pogoršanja plućne funkcije sam proces disanja zahtjeva sve veće energetske potrebe. Iz toga zaključujemo da sprječavanjem pothranjenosti možemo utjecati na kvalitetu i trajanje života kod oboljelih (28). Povećane energetske potrebe zbog kronične upale, insuficijencija gušterače, maldigestija i malapsorpcija otežavaju održavanje adekvatnog nutritivnog statusa (29). Nutritivni status možemo procijeniti određivanjem ITM i bioelektričnom impedancijskom analizom (30).

## 1.8. Bioelektrična impedancijska analiza (BIA)

BIA (engl. *Bio-electrical Impedance Analysis*) je neinvazivna, jeftina i jednostavna metoda kojom procjenjujemo sastav tijela (31). Našla je svoju primjenu u medicini, nutricionizmu i kineziologiji te se koristi i kod zdrave i bolesne populacije (32,33). Temelji se na činjenici da se različiti dijelovi ljudskog tijela, ovisno o svom sastavu, ponašaju kao vodiči ili izolatori električne struje. Metoda se provodi na način da se elektrode postave na površinu, obično ruku i nogu iste strane tijela te se pomoću njih dovodi izmjenična električna struja male jakosti i onda detektira napon. Električna struja dovodi do pada napona koji je veći što je veća impedancija tog tkiva (34). Inače se bioimpedancija definira kao sposobnost tkiva da ometa prolazak električne struje. To je kompleksna veličina sastavljena od otpora i reaktancije koji nam u ovoj metodi indirektno mjere sastav tijela. Otpor je obrnuto proporcionalan količini vode i iona u tkivu i njime se tijelo protivi prolasku izmjenične električne struje. Reaktancija je električni parametar koji je povezan s električnim kapacitetom stanične membrane i ovisi o njenom sastavu, funkciji i integritetu (33,35). U metodi analize bioimpedancije tijelo je podijeljeno na dvije komponente, a to su masna i nemasna tjelesna masa (FM, engl. *fat mass*; FFM, engl. *fat free mass*). U FM ubrajamo masno tkivo, a u FFM sve ostalo. FFM se računa iz kompleksnih formula u koje se uvrste težina, dob, spol, reaktancija i antropometrijske mjere trupa i ekstremiteta (33,36). Indeks nemasne tjelesne mase (FFMI, engl. *fat free mass index*) se dobije kada FFM podijelimo s visinom na kvadrat (31). Dodatna veličina koje se može izračunati iz otpora i reaktancije je fazni kut (PhA, engl. *phase angle*) koji predstavlja indikator integriteta membrane i raspodjele vode između intracelularnog i ekstracelularnog dijela. On ovisi o spolu i dobi te pozitivno korelira s ITM. Kod muškaraca i mladih ljudi poprima više vrijednosti. Pomaže u prognozi stanja kao što su ciroza jetre, bubrežna bolest, rak (35). Kod uznapredovale ciroze i fibroze često se javlja sarkopenija definirana parametrom koji se zove sarkopenijski indeks (SI, engl. *sarcopenic index*). Računa se tako da se apendikularna skeletna mišićna masa podijeli s ITM. Apendikularna skeletna mišićna masa (ASMM, engl.



*appendicular skeletal muscle mass*) predstavlja ukupnu skeletnu mišićnu masu u organizmu, a računa se iz već navedenih kompleksnih formula u koje se uvrste parametri slični onima koji se koriste za računanje FFM (37,38).

Metoda analize bioimpedancije je jedna od najčešće korištenih pretraga u svrhu točnije procjene tjelesne građe bolesnika s CF. Bolja je od ITM jer nam daje informaciju o građi, odnosno sastavu tijela. To je bitno jer neki parametri koji se mogu dobiti ovom metodom pozitivno koreliraju s boljim ishodom ove bolesti. Primjerice, viša vrijednost FFM u pravilu ide s boljom plućnom funkcijom i većom snagom respiratornih mišića. FM nam je važan jer je dokazano da adipozniji bolesnici imaju bolju plućnu funkciju. Isto tako, ova bolest uzrokuje gubitak mišićne mase, o čemu nam govori vrijednost SI. Na kraju, zbog poremećaja transporta natrija i klorida može doći i do poremećaja raspodjele vode u tijelu te nam tu kao pokazatelj služi PhA (39).

## **2. HIPOTEZA**

Nutritivni status bolesnika s CF procijenjen BIA značajno utječe na težinu kliničke slike i plućnu funkciju.

### **3. CILJEVI RADA**

1. Prikupljanje i analiza osnovnih demografskih i antropometrijskih podataka o bolesnicima s CF.
2. Procjena njihovog kliničkog stanja preko analize plućne funkcije i korištenja terapije.
3. Procjena njihove tjelesne građe pretragom BIA.

## **4. MATERIJALI I METODE**

### **4.1. Materijali**

Iz Bolničkog informacijskog sustava (BIS) su prikupljeni osnovni demografski (spol, dob), antropometrijski podatci (tjelesna visina, tjelesna težina, ITM) te genotip bolesti. Rezultati spirometrije, difuzijskog kapacitet za ugljikov dioksid (DLCO, engl. *diffusing capacity of the lungs for carbon monoxide*) i frakcije izdahnutog dušikovog oksida (FeNO, engl. *fractional exhaled nitric oxide*) su korišteni za procjenu plućne funkcije. Prikupljeni su i podatci o kolonizaciji pluća bakterijama i gljivama (*Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas*, NTM, *Aspergillus*, *Candida*). Zabilježen je i pušački status, broj hospitalizacija u 2018. godini te pojedinosti oko korištenja terapije (inhalacijski antibiotici, dornaza alfa - Pulmozyme®, hipertonična otopina NaCl, azitromicin, vitamini, pripravci enzima gušterače - Kreon®, nazogastrična sonda, enteralna prehrana, oksigenoterapija). Također su prikupljeni i rezultati metode BIA koja se kod svakog bolesnika napravi minimalno jednom godišnje. Prikupljeni i analizirani parametri iz ove pretrage su: FFM, FFMI, SI i PhA.

### **4.2. Metode**

U ovom retrospektivnom istraživanju obrađeno je 30 odraslih pacijenata koji boluju od cistične fibroze i liječili su se u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih u KBC-u Zagreb u 2018. godini. Prikupljeni su osnovni demografski, antropometrijski i klinički podatci kao što su testovi plućne funkcije i rezultati BIA. Odgovarajućim statističkim metodama smo analizirali prikupljene podatke i nakon toga interpretirali rezultate. Istraživanje je odobreno od strane Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb.

### **4.3. Statistička analiza**

Učinjena je deskriptivna statistička analiza demografskih i antropometrijskih podataka. Za analizu kliničkih podataka korištene su statističke metode: Pearsonov korelacijski koeficijent, „point-biserial“ korelacija, analiza varijance (ANOVA) te multipla linearna regresija. Podatci su statistički analizirani u statističkom paketu „R“, verzija 4.0.3 (R Core Team, 2020). Statistička značajnost postavljena je na  $p < 0,05$ .

## 5. REZULTATI

### 5.1 Demografski i antropometrijski podatci

U istraživanju je sudjelovalo 30 odraslih bolesnika s dijagnozom CF koji su tijekom 2018. godine prošli kroz Centar za cističnu fibrozu djece i odraslih u KBC-u Zagreb. Od njih 30, 17 (57%) su bili ženski bolesnici, 13 (43%) muški. Srednja dob ispitanika bila je 24,77 godina (raspon od 17-34 godine). Medijan dobi je iznosio 24 godine. Prikupljeni antropometrijski podatci se odnose na tjelesnu težinu (TT), tjelesnu visinu (TV) i ITM. Radi se o asimetričnoj distribuciji, pa su kao mjere centralne tendencije i raspršenja korišteni medijan i interkvartilni raspon. Medijan TT je iznosio 58 kg, medijan TV 170 cm, a medijan ITM 21 kg/m<sup>2</sup>. Prikazi demografskih i antropometrijskih podataka se nalaze u Tablici 1. i 2.

Tablica 1. Demografski podatci bolesnika

<b>Broj bolesnika</b>	n=30
<b>Žene</b>	17 (57%)
<b>Muškarci</b>	13 (43%)
<b>Dob (godine)</b>	M=24,77; Medijan=24; R=17-34

Kratice: n = broj bolesnika; M = aritmetička sredina; R = raspon

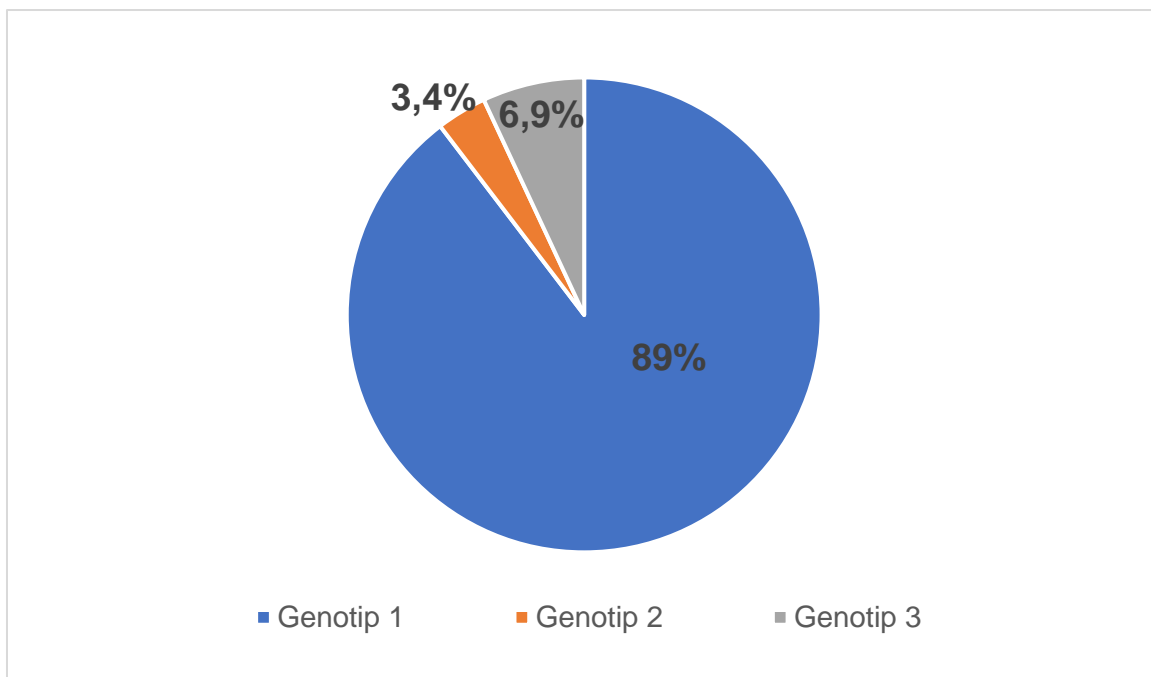
Tablica 2. Antropometrijski podatci bolesnika

	<b>M</b>	<b>Medijan</b>	<b>IQR</b>
<b>TT (kg)</b>	59,49	58	40-90
<b>TV (cm)</b>	168,6	170	150-185
<b>ITM (kg/m<sup>2</sup>)</b>	20,91	21	13,10-28,70

Kratice: M = aritmetička sredina; IQR = interkvartilni raspon

### 5.2. Genotip bolesti

Od 30 bolesnika jedan nije imao određen genotip, pa je u ukupnom izračunu korišten broj bolesnika s određenim genotipom, odnosno broj bolesnika s testiranim genotipom, njih 29. Genotipovi su podijeljeni u 3 skupine, pri čemu je genotip 1 označavao homozigote za mutaciju F508del, genotip 2 bolesnike s jednom mutacijom F508del, a drugom nepoznatom mutacijom i genotip 3 kojeg su imali bolesnici kod kojih je jedna mutacija bila F508del, a druga N1303K. Genotip 1 se nalazio kod 26 bolesnika (89%), genotip 2 kod 1 bolesnika (3,4%) te genotip 3 kod 2 bolesnika (6,9%). Prikaz rezultata testiranja genotipa se nalazi na Slici 1.



Slika 1. Učestalost genotipova bolesti

### 5.3. Plućna funkcija, pušački status

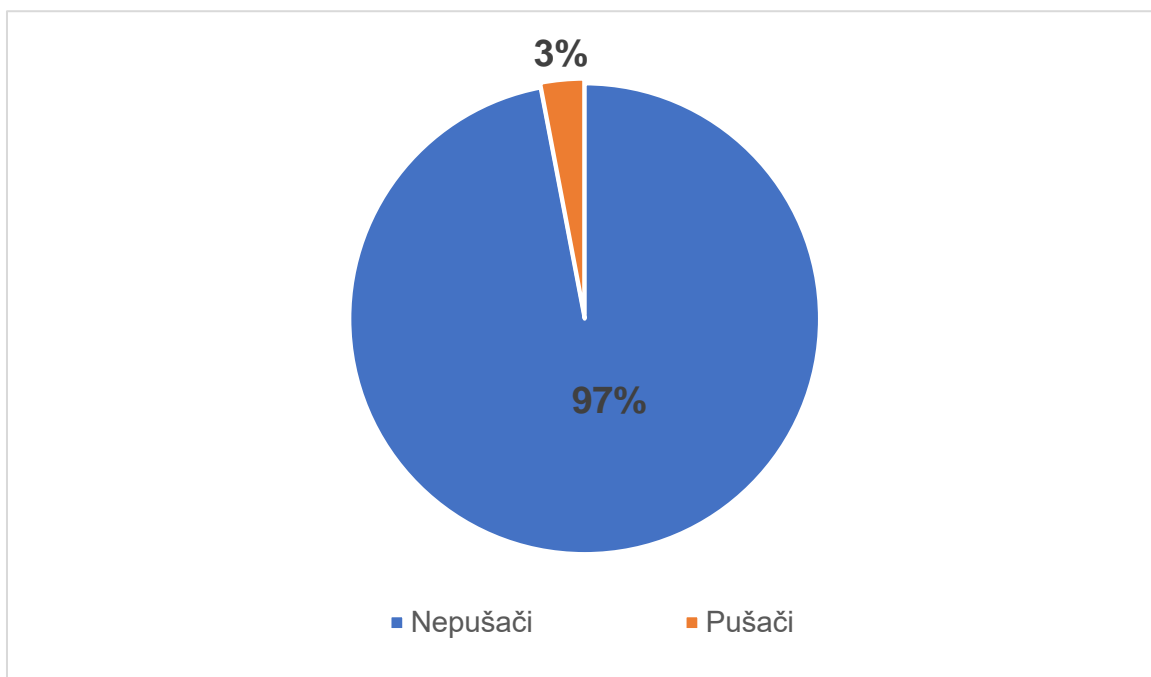
Rezultati dobiveni spirometrijom, DLCO i FeNO testom su navedeni u Tablici 2. Radi se o asimetričnoj distribuciji, pa su kao mjere centralne tendencije i raspršenja korišteni medijan i interkvartilni raspon. Medijan  $FEV_1$  iznosi 50%, medijan forsiranog vitalnog kapaciteta (FVC) 70%, medijan  $FEV_1/FVC$  0,65, medijan DLCO 70% te medijan FeNO 12 ppm.

Tablica 2. Rezultati pretraga plućne funkcije

	<b>M</b>	<b>Medijan</b>	<b>IQR</b>
<b><math>FEV_1</math> (%)</b>	55,67	50	17-118
<b><math>FEV_1</math> (L)</b>	2,03	1,72	0,53-4,38
<b>FVC (%)</b>	70	70	24-118
<b>FVC (L)</b>	2,97	2,69	0,98-6,58
<b><math>FEV_1/FVC</math></b>	0,64	0,65	0,37-0,96
<b>DLCO (%)</b>	67,10	70	22-104
<b>FeNO (ppm)</b>	13,87	12	6-30

Kratice: M = aritmetička sredina; IQR = interkvartilni raspon

Od 30 bolesnika, 1 bolesnik je pušač (3%), ostali su nepušači (97%). Raspodjela je prikazana na Slici 2.



Slika 2. Pušački status

#### 5.4. Kolonizacija pluća bakterijama i gljivama i broj hospitalizacija

U kolonizaciji pluća bakterijama je prevladavao *Pseudomonas aeruginosa* koji se nalazio kod 25 oboljelih (83%). Druga bakterija po učestalosti je bila *Staphylococcus aureus* i nalazila se kod 20 oboljelih (67%). *Stenotrophomonas* je bio prisutan kod 4 oboljelih (13%), a NTM kod samo 1 oboljelog (3%).

Što se tiče gljivične kolonizacije, *Candida* se nalazila kod 26 (87%), a *Aspergillus* kod 12 oboljelih (40%). Tablica 3. sadrži tablični prikaz pojedinosti kolonizacije.

Tablica 3. Pregled kolonizacije pluća bakterijama i gljivama

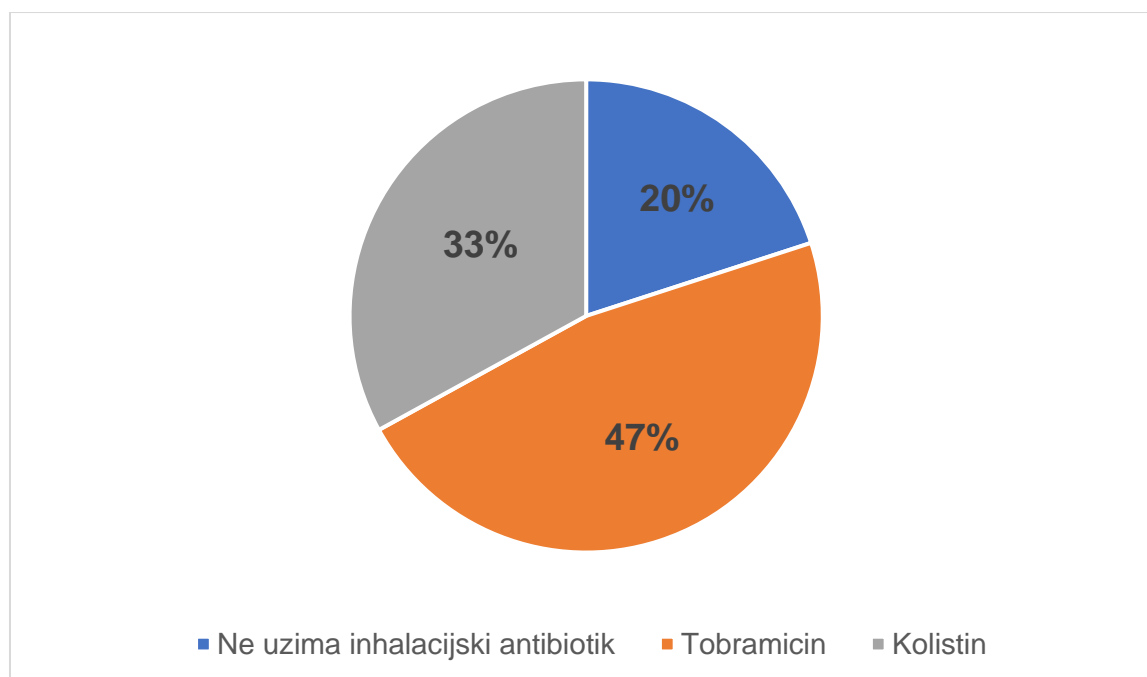
Uzročnik	n
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	25 (83%)
<i>Staphylococcus aureus</i>	20 (67%)
<i>Stenotrophomonas maltophilia</i>	4 (13%)
NTM	1 (3%)
<i>Candida</i>	26 (87%)
<i>Aspergillus</i>	12 (40%)

Kratice: n = broj bolesnika

U 2018. godini medijan hospitalizacija je bio 1, a maksimalan broj hospitalizacija 8.

### 5.5. Terapija

Inhalacijski antibiotik u terapiji nema 6 bolesnika (20%). Inhalacijski tobramicin koristi njih 14 (47%), a inhalacijski kolistin njih 10 (33%). Raspodjela je prikazana na Slici 3.



Slika 3. Korištenje inhalacijskih antibiotika

Najčešći lijek kojeg su koristili oboljeli od CF je pripravak enzima gušterače (Kreon ®) kojega je uzimalo 29 oboljelih (97%). Suplementacija vitaminima je bila dio terapije kod njih 27 (90%). Dornazu alfa (Pulmozyme ®) i enteralnu prehranu je koristilo 26 oboljelih (87%). Hipertonična otopina NaCl, azitromicin, oksigenoterapija i nazogastrična sonda su po učestalosti slijedili nakon njih. Detaljan prikaz korištene terapije se nalazi u Tablici 4.



Tablica 4. Terapija oboljelih

Terapija	n
Pripravak enzima gušterače (Kreon ®)	29 (97%)
Vitamini (A, D, E, K)	27 (90%)
Dornaza alfa (Pulmozyme ®)	26 (87%)
Enteralna prehrana	26 (87%)
Hipertonična otopina NaCl	19 (63%)
Azitromicin	17 (57%)
Oksigenoterapija	9 (30%)
Nazogastrična sonda	4 (13%)

Kratice: n = broj bolesnika

## 5.6. Rezultati pretrage BIA

U Tablici 5. su prikazani rezultati pretrage BIA. Parametri koje smo analizirali su FFM, FFMI, SI i PhA. Radi se o asimetričnoj distribuciji, pa su kao mjere centralne tendencije i raspršenja korišteni medijan i interkvartilni raspon. Medijan FFM je 45,80 kg, medijan FFMI 5,9 kg/m<sup>2</sup>, medijan SI 9,45 m<sup>2</sup> i medijan PhA 5,9°.

Tablica 5. Rezultati pretrage BIA

	M	Medijan	IQR
<b>FFM (kg)</b>	48,84	45,80	37-69,80
<b>FFMI (kg/m<sup>2</sup>)</b>	16,97	17,02	12,98-21,54
<b>SI (m<sup>2</sup>)</b>	9,45	9,47	6,48-12,53
<b>PhA (°)</b>	5,85	5,9	3,5-7

Kratice: M = aritmetička sredina; IQR = interkvartilni raspon

## 5.7. Povezanost između rezultata BIA i kliničkih parametara bolesti

### 5.7.1. Povezanost između sinuitisa i rezultata BIA i ITM

Ispitali smo korelaciju između sinuitisa, rezultata BIA i ITM te u tu svrhu koristili „point-biserial“ korelaciju. Point-biserialni koeficijent korelacije između FFM i sinuitisa iznosi  $r_{pb} = 0,027$  ( $p=0,88$ ; 95% CI -0,33 - 0,38). Korelacija između ITM i sinuitisa ima  $r_{pb} = 0,10$  ( $p=0,58$ ; 95% CI -0,26 - 0,44). Za SI i sinuitis vrijednost koeficijenta iznosi  $r_{pb} = -0,095$  ( $p=0,62$ ; 95% CI -0,44 -

0,27). PhA i sinusitis imaju  $r_{pb} = -0,07$  ( $p=0,73$ ; 95% CI -0,41 - 0,30). Nijedna navedena korelacija nema statistički značajnu povezanost.

### **5.7.2. Povezanost između broja ambulantno liječenih egzacerbacija, plućne funkcije, rezultata BIA i ITM**

U ispitivanju povezanosti broja ambulantno liječenih egzacerbacija s plućnom funkcijom, rezultata BIA i ITM koristili smo ANOVA-u. Ne postoji značajna statistička povezanost između FEV<sub>1</sub> i broja ambulantno liječenih egzacerbacija ( $F=4,156$ ;  $p=0,051$ ), između FFM i ambulantno liječenih egzacerbacija ( $F=0,039$ ;  $p=0,846$ ), između PhA i ambulantno liječenih egzacerbacija ( $F=1,443$ ;  $p=0,24$ ) te između vrijednosti ITM i ambulantno liječenih egzacerbacija ( $F=4,109$ ;  $p=0,052$ ). Jedina pronađena značajna statistička povezanost postoji između FVC-a i broja ambulantno liječenih egzacerbacija ( $F=6,477$ ;  $p=0,0167$ ).

### **5.7.3. Povezanost između konzumacije enteralne prehrane i rezultata BIA**

U analizi povezanosti između enteralne prehrane i rezultata BIA, ponovno smo koristili „point-biserial“ korelaciju. Point-biserialni koeficijent korelacije između FFM i enteralne prehrane iznosi  $r_{pb}=0,2$  ( $p=0,2876$ ). PhA i enteralna prehrana imaju  $r_{pb}=0,05$  ( $p=0,77$ ). Kod SI i enteralne prehrane koeficijent iznosi  $r_{pb} = -0,01$  ( $p=0,93$ ). Nije pronađena statistički značajna povezanost između konzumacije enteralne prehrane i vrijednosti bioimpedancije.

### **5.7.4. Povezanost između kolonizacije *S. aureus*-om i rezultata BIA**

U analizi povezanosti između kolonizacije *S. aureus*-om i rezultata BIA koristili smo „point-biserial“ korelaciju. Point-biserialni koeficijent korelacije između kolonizacije *S. aureus*-om i FFM iznosi  $r_{pb}=0,302$  ( $p=0,10$ ; 95% CI -0,06 - 0,59). Između kolonizacije *S. aureus*-om i SI on iznosi  $r_{pb}=0,143$  ( $p=0,449$ ; 95% CI -0,22 - 0,47). Koeficijent između kolonizacije *S. aureus*-om i PhA je  $r_{pb}= 0,09$  ( $p=0,61$ ; 95% CI -0,27 - 0,44). Nigdje nije pronađena statistički značajna povezanost.

### **5.7.5. Povezanost između kolonizacije *Pseudomonas*-om i rezultata BIA**

U analizi povezanosti između kolonizacije *Pseudomonas*-om i rezultata BIA koristili smo „point-biserial“ korelaciju. Point-biserialni koeficijent korelacije između kolonizacije *Pseudomonas*-om i FFM iznosi  $r_{pb} = -0,10$  ( $p=0,59$ ; 95% CI -0,44 - 0,26). Koeficijent između kolonizacije *Pseudomonas*-om i SI je  $r_{pb} = -0,187$  ( $p=0,32$ ; 95% CI -0,51 - 0,18). Koeficijent između

kolonizacije *Pseudomonas*-om i PhA je  $r_{pb} = -0,198$  ( $p=0,29$ ; 95% CI  $-0,52 - 0,17$ ). Nigdje nije pronađena statistički značajna povezanost.

#### 5.7.6. Povezanost između FEV<sub>1</sub> i rezultata BIA

Analizom korelacijskih koeficijenata nađene su korelacije između FEV<sub>1</sub> i rezultata BIA. Između FEV<sub>1</sub> i ITM taj koeficijent iznosi  $r=0,33$  ( $p=0,07$ ; 95% CI  $-0,02 - 0,62$ ). Između FEV<sub>1</sub> i PhA  $r=0,31$  ( $p=0,08$ ; 95% CI  $-0,04 - 0,60$ ). Te dvije povezanosti nisu statistički značajne. Između FEV<sub>1</sub> i FFMI  $r=0,49$  ( $p=0,005$ ; 95% CI  $0,16 - 0,72$ ), a između FEV<sub>1</sub> i SI  $r=0,54$  ( $p=0,001$ ; 95% CI  $0,23 - 0,75$ ). Ove dvije povezanosti su statistički značajne.

Osim toga, napravili smo model u kojem je FEV<sub>1</sub> glavna varijabla koja predstavlja plućnu funkciju, a varijable koje bi mogle utjecati na plućnu funkciju su FFM, PhA, kolonizacija bakterijama *S. aureus* i *Pseudomonas aeruginosa*, osteoporoza i diabetes mellitus. Multiplom linearnom regresijom dokazan je statistički značajan utjecaj sarkopenije na plućnu funkciju ( $p=0,04$ ).

## 6. RASPRAVA

Cilj ovog istraživanja je bila procjena tjelesne građe odraslih bolesnika s CF. U tu svrhu je korištena pretraga BIA. U istraživanje su uključeni oboljeli u rasponu od 17 do 34 godine koji su se u razdoblju 2018. godine liječili u Centru za cističnu fibrozu djece i odraslih u KBC-u Zagreb. Ukoliko usporedimo podatke iz našeg Centra s podacima o hrvatskim bolesnicima iz ECFS registra za 2018. godinu, vidimo da se podatci o dobi najstarijeg hrvatskog bolesnika podudaraju (34 godine). Srednja dob bolesnika (24,77 godina) se ne poklapa s onom iz Registra (15 godina) iz razloga što su u Registar uključeni bolesnici svih dobnih skupina, a u našem istraživanju samo oni stariji od 17 godina. Što se tiče spolne raspodjele, ona se podudara s podacima iz ECFS registra za Hrvatsku. Sveukupno u Europi ima nešto više muških bolesnika (3). Uzrok tome je za cističnu fibrozu karakteristična nejednakost u trajanju života između žena i muškaraca (engl. *gender gap*). Žene u prosjeku umiru nekoliko godina ranije zbog veće učestalosti komplikacija. Razlozi za to nisu sasvim jasni, ali se smatra da estrogen ima važnu ulogu. On modulira funkciju natrijevih kanala u plućima što kao posljedicu ima smanjenu hidraciju epitela i otežano odstranjivanje sluzi. Drugi mehanizam njegovog djelovanja je da olakšava penetraciju bakterije *Pseudomonas aeruginosa* u plućima (40). Hrvatska se razlikuje od većeg dijela Europe jer ima podjednak udio žena i muškaraca oboljelih od CF do 18. godine, a nakon toga se povećava udio žena (3). To smo i dokazali u ovom istraživanju gdje je udio žena iznosio 57%. Uzrok te razlike nije sasvim jasan jer se ukupno rodi više muške djece i podjednak broj oboli od CF (3,41). Moguće je da žene u Hrvatskoj imaju bolju suradljivost (engl. *compliance*).

Svi naši bolesnici su imali barem jednu mutaciju F508del. Njih 89% su bili homozigoti za mutaciju, a ostatak (11%) su bili heterozigoti. Druga mutacija kod 6,9% bolesnika je bila N1303K, a kod 3,4% njih je bila nepoznata, što znači da spada u rijetku mutaciju na koju se ne radi rutinsko gensko testiranje. N1303K mutacija spada u teške mutacije i karakteristična je za mediteranske zemlje (42). U Europi najveću učestalost ove mutacije ima Italija. Ponovnom usporedbom podataka koje smo prikupili u ovom istraživanju s podacima koji se odnose na hrvatske pacijente iz ECFS registra, uvidjeli smo da postoji razlika u prevalenciji mutacija između djece i odraslih u Hrvatskoj. Naime, po Registru u Hrvatskoj u ukupnom broju bolesnika, postoji 3% njih koji nemaju niti jednu mutaciju F508del (3). U našem istraživanju taj postotak kod odraslih bolesnika nismo dobili jer svi naši bolesnici imaju barem jednu mutaciju F508del. Pretpostavljamo da je najvjerojatniji razlog nepostojanja tih 3% bolesnika u našem istraživanju njihova smrt. Zaključujemo da su te ostale mutacije uzrokovale teže kliničke slike i veću smrtnost ili da ne postoje specifični CFTR modifikatori koji djeluju na te mutacije, pa je opet kao posljedica došlo do smrti.

Procjena plućne funkcije je ključna u procjeni stanja i liječenja bolesnika s CF. Vodeći parametar kojim se obično vodimo je FEV<sub>1</sub> (43). Zbog same prirode ove bolesti koja zahvaća pluća, očekivano smo dobili lošije rezultate plućne funkcije. Svi parametri spirometrije su bili sniženi. Medijan FEV<sub>1</sub> je iznosio 50% očekivanog, a normalno bi trebao biti iznad 70-80% očekivanog. Medijan FVC je bio 70% očekivanog, a normalno je iznad 80% očekivanog. Medijan FEV<sub>1</sub>/FVC je kod naših bolesnika bio 0,65, a normalno je iznad 0,70 (44). Uvidom u ECFS registar iz 2018. godine, vidimo da mlađi hrvatski bolesnici (6-17 godina) imaju bolju plućnu funkciju od naše odrasle CF populacije. Njihov medijan FEV<sub>1</sub> iznosi 90,7% (3). Ovakav rezultat je u skladu s progresivnim tijekom bolesti. Kako ova bolest uzrokuje poremećaj izmjene plinova, očekivano smo dobili i niži medijan DLCO koji je iznosio 70%, a kod zdravih je iznad 75% (45,46). Također smo dobili nižu vrijednost medijana FeNO u iznosu od 12 ppm, a normalno je 25-50 ppm. Ta snižena vrijednost je očekivana jer je poznato da kod CF postoji nedostatak NO-sintetaze u dišnom epitelu koji predisponira infekciju (12,47).

Pušenje uzrokuje sistemsku disfunkciju CFTR proteina kod svih ljudi, a kod oboljelih od CF postoji proporcionalan odnos između težine bolesti i broja popušanih cigareta. Čak su neka istraživanja pokazala smanjenje FEV<sub>1</sub> za 4%, odnosno FVC za 3% s 10 popušanih cigareta (48,49). Stoga iznimno veseli podatak da 97% naših bolesnika ne puši. Moguće da bi to dovelo do dodatnog pogoršanja bolesti kod onih koji imaju djelomičnu funkciju CFTR proteina.

Oštećenje pluća nastaje kao posljedica kronične bakterijske infekcije i upalnog odgovora domaćina (50). Uzročnici infekcije se razlikuju tijekom života (9). Kod mlađih bolesnika prevladava *Staphylococcus aureus*, a kod starijih vodeće mjesto preuzima *Pseudomonas aeruginosa*, samostalan ili u kombinaciji sa *Staphylococcus aureus*-om (51). Takvi podatci o odraslim bolesnicima su potvrđeni u našem istraživanju. Druge dvije bakterije koje smo obrađivali su *Stenotrophomonas* i NTM. Literaturni podatci kažu da je prevalencija *Stenotrophomonas*-a oko 10% te da njegova prisutnost ne utječe na plućnu funkciju (51,52). Kod naših bolesnika je prevalencija slična (13%). Prevalencija NTM-a je u porastu svugdje, pa tako i kod oboljelih od CF gdje iznosi 9-13%. Za razliku od *Stenotrophomonas*-a, NTM uzrokuju pogoršanje plućne funkcije (53). Kod nas je prevalencija NTM-a niža nego u dostupnoj literaturi (3%).

Prevalencija gljivične kolonizacije *Aspergillusom* i *Candidom* je u porastu zbog same prirode bolesti i dugotrajne upotrebe antibiotika. Istraživanja se dosta razlikuju u prevalenciji, ali im je zajedničko da je kolonizacija *Candidom* češća i da se javlja kod većine bolesnika (54,55). To smo dokazali i u našem istraživanju gdje je kolonizacija *Candidom* nađena kod 87%, a *Aspergillusom* kod 40% bolesnika.

U istraživanju Trapnella iz 2019. godine medijan hospitalizacija oboljelih od CF je bio 1, a maksimalan broj hospitalizacija 13,5 (56). Medijan hospitalizacija kod naših pacijenata se podudara s tim istraživanjem, ali je kod nas bio manji maksimalni broj hospitalizacija (8). Kako je njegovo istraživanje obuhvatilo podatke od 2000. do 2013. godine, a naši su isključivo iz 2018. godine, mogući uzrok te razlike je napredak terapijskih opcija koji se dogodio unutar tog vremenskog razdoblja.

U svrhu liječenja kolonizacije bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i sprječavanja akutnih egzacerbacija koriste se inhalacijski antibiotici jer se na taj način postiže veća koncentracija antibiotika u plućima i minimalno sistemsko toksično djelovanje. Nema preciznih smjernica za odabir antibiotika i zlatni standard ne postoji. Važno je reći da ova terapija djeluje isključivo na bakteriju *Pseudomonas aeruginosa*, dok na druge bakterije nije dokazan povoljan učinak (57). 80% naših bolesnika ima inhalacijski antibiotik u terapiji, što odgovara podatku da je 83% njih kolonizirano *Pseudomonas*-om. U Hrvatskoj pacijenti koriste inhalacijski tobramicin i kolistin, a druge opcija za sada nisu dostupne. Tobramicin se uzima intermitentno, ciklički, 28 dana, a nakon toga ide pauza od 28 dana i tako naizmjenično. Nešto više naših bolesnika uzima tobramicin (47%). Kolistin je u terapiji 33% bolesnika. Najnovija istraživanja govore da fluorokinolonski antibiotik, levofloksacin, primijenjen inhalacijski ima veći učinak na smanjenje plućnih egzacerbacija od ostalih do sada korištenih inhalacijskih antibiotika (57). Njega u Hrvatskoj za sada nema u tom obliku.

Još jedan antibiotik koji se koristi u terapiji, ali se uzima oralnim putem je azitromicin. Njega uzima 57% naših bolesnika. Često je u kombinaciji s tobramicinom, zbog toga jer inhibira stvaranje biofilma, iako ne djeluje direktno na bakteriju *Pseudomonas*. Na taj način dolazi do smanjenja rizika od plućnih egzacerbacija i povećanja tjelesne težine. To sve očito vodi iz njegovog imunomodulatornog učinka jer istraživanja pokazuju da on zapravo inhibira antibakterijsko djelovanje tobramicina (57,58). Ukoliko se koristi s inhalacijskim tobramicinom, koristi se u periodima pauze od tobramicina.

Skoro svi naši oboljeli (97%) uzimaju pripravak enzima gušterače (Kreon ®) što ide u prilog tome da prevladavaju mutacije F508del i N1303K koje spadaju u teške mutacije koje kod većine uzrokuju insuficijenciju gušterače (42,59). Iz istog razloga njih 90% uzima suplementaciju vitamina topivih u mastima.

Kako je medijan ITM 21 kg/m<sup>2</sup>, što je niže od preporučenog i za žene i za muškarce, logičan je podatak da njih 87% uzima enteralne napitke. Nazogastričnu sondu koristi 13% naših bolesnika. Inače su indikacije za njeno postavljanje nemogućnost postizanja odgovarajuće tjelesne težine u šest mjeseci, ITM niži od 19, konstantna tjelesne težina koja je ispod 85% od idealne i veliko gubljenje tjelesne težine tijekom pogoršanja bolesti (15). Opet po prethodno

navedenom medijanu ITM, vidimo da većina naših bolesnika nisu kandidati za postavljanje nazogastrične sonde.

U svrhu čišćenja dišnih puteva naši bolesnici prvenstveno koriste dornazu alfa. Nju koristi 87% bolesnika. Pored toga, veći dio njih dodatno koristi i hipertoničnu otopinu NaCl (63%). To je u skladu sa smjernicama koje kažu da je dornazu alfa jedini dokazani učinkoviti mukolitik, a hipertonična otopina NaCl djeluju osmotski i povećava vlažnost sluzi u dišnim putevima. Indikacija za oksigenoterapiju je uznapredovala plućna bolest, odnosno FEV<sub>1</sub> i u mirovanju i u naporu niži od 40% u odnosu na očekivano. Oksigenoterapija je ujedno jedna od indikacija za transplantaciju pluća, ali kada FEV<sub>1</sub> padne ispod 30% od očekivanog (15,58,60). Kod nas je 30% bolesnika na oksigenoterapiji. Usporedba s ECFS registrom nije moguća jer ne postoje podatci koji se odnose isključivo na odrasle pacijente.

U antropometrijskim mjerama ćemo se osvrnuti na ITM. Njegov medijan kod naših bolesnika iznosi 21 kg/m<sup>2</sup>, a interkvartilni raspon 13,10-28,70 kg/m<sup>2</sup>. Smjernice ECFS-a govore da bi ITM kod odraslih oboljelih trebao biti iznad 20 kg/m<sup>2</sup>, točnije iznad 22 kg/m<sup>2</sup> kod žena i 23 kg/m<sup>2</sup> kod muškaraca (58). Dakle, naši bolesnici imaju prosječno niži ITM od onog preporučenog ECFS smjernicama liječenja. Razlog definiranja preporučene granice ITM je činjenica da FEV<sub>1</sub> raste porastom ITM, ali to se značajno vidi do iznosa ITM 23 kg/m<sup>2</sup> (61). Iznad toga je poboljšanje plućne funkcije granično, a od ITM 28-29 kg/m<sup>2</sup> poboljšanja nema (62). U prošlosti je glavni problem bila neuhranjenost i nizak ITM, a danas imamo i pretile bolesnike. 25% naših bolesnika ima ITM veći od 28,70 kg/m<sup>2</sup> te spada u pretile, a isto tako 25% njih s ITM ispod 13,10 kg/m<sup>2</sup> spada u izrazito pothranjene. Što se tiče pretilosti, Hrvatska slijedi svjetske trendove. Inače se smatra se da pretilost ima protektivan učinak na plućnu funkciju, ali isto tako treba obratiti pažnju na njene moguće posljedice u smislu kardiovaskularnih bolesti. Bolesnici koji imaju CF oboljevaju od šećerne bolesti čiji uzrok nije pretilost nego insuficijencija gušterače, tako da nije uočena poveznica između povećanja ITM i incidencije šećerne bolesti. Čak se šećerna bolest češće javlja kod pothranjenih (61). Ono što je primijećeno je povećana učestalost hipertenzije i nešto lošiji lipidogram koji je i dalje u granicama normale. Usprkos tome, kardiovaskularne bolesti ove populacije su iznimno rijetke i još uvijek nije zabilježen smrtni slučaj (62). Međutim, produžavanjem životnog vijeka oboljelih mogućnost takvog ishoda dolazi u obzir.

Što se tiče rezultata pretrage BIA proučavali smo 4 parametra: FFM, FFMI, PhA i SI. Medijan FFM smo uspoređivali s rezultatima zdrave, bijele populacije te je on bio unutar normalnog raspona za oba spola (63). Kada smo detaljnije proučavali pojedinačne rezultate, shvatili smo da su se skoro sve žene (94,1%) nalazile iznad donje granice normalnog raspona FFM za žene. To nije bio slučaj kod muškaraca jer je čak njih 38,4% imalo FFM ispod donje granice

normale za muškarce. Ova pojava je već opisana u literaturi i nazvana je deplecijom FFM kod muškaraca. Naše istraživanje se razlikuje od prethodnog jer smo dobili puno veći postotak od prethodno dokumentiranih 14%. Važnost deplecije FFM leži u tome da niži FFM uzrokuje niži FEV<sub>1</sub>, odnosno lošiju plućnu funkciju (64). Znatno bolji rezultat kod naših ženskih bolesnika bi mogao biti razlog njihovog brojčanog prevladavanja u ukupnom broju odraslih bolesnika. Analogno ovome smo dobili i rezultate FFMI. Usporedbom s očekivanim vrijednostima FFMI kod zdravih žena i muškaraca, dobili smo još izraženiju spolnu odrednicu. Medijan kod žena je bio skoro na gornjoj granici normale, a kod muškaraca na donjoj granici normale, ali oba unutar normalnog raspona. Pojedinačno su žene imale jednak rezultat kao i kod FFM, dakle njih 94,1% je bilo iznad donje granice normale. Skoro polovica muškaraca (46,2%) je imala FFMI ispod donje granice normale (65). Ako povučemo paralelu s odnosom TT i ITM, možemo pretpostaviti da bi FFMI mogao biti bolji pokazatelj količine nemasne tjelesne mase i skeletnih mišića u organizmu od FFM te samim time bolji prognostički faktor plućne bolesti u CF.

PhA je kod naših bolesnika bio snižen u odnosu na normalne vrijednosti zdrave populacije (35). Inače niži PhA sugerira smrt stanice i smanjen integritet stanične membrane, a viši povećan postotak stanica s očuvanom staničnom membranom. PhA predstavlja neovisan prognostički faktor kod raznih bolesti kao što su rak dojke, debelog crijeva i gušterače, KOBP-a, a po najnovijim istraživanjima i COVID-19 (66,67). U ovom istraživanju smo tražili njegovu povezanost sa sinuitisom, plućnom funkcijom, brojem plućnih egzacerbacija i kolonizacijom bakterijama te uzimanjem enteralne prehrane. Niti u jednoj relaciji nismo pronašli statistički značajnu povezanost. S obzirom na prethodna saznanja o značaju PhA u prognozi drugih bolesti, zanimljivo bi bilo napraviti retrospektivno istraživanje o njemu kao neovisnom prognostičkom faktoru u CF.

Kako u literaturi nismo pronašli podatke o normalnim rasponima SI kod zdrave populacije, nismo mogli napraviti usporedbu s našim rezultatima.

Ono što smo dokazali je statistički značajna povezanost između SI i FEV<sub>1</sub> te statistički značajan utjecaj sarkopenije na plućnu funkciju. Ovaj rezultat ne čudi jer sarkopenija inače znači gubitak skeletne mišićne mase i snage koji su nam potrebni u procesu disanja (38). Osim toga, dobili smo statistički značajnu povezanost između FVC-a i broja ambulantno liječenih egzacerbacija. Suprotno tome, odnos između FEV<sub>1</sub> i broja ambulantno liječenih egzacerbacija nije bio statistički značajan. Uzrok bi mogla biti činjenica da FEV<sub>1</sub> daje više informacija o gornjim dišnim putevima, a FVC o donjim, malim. Nakupljanje sekreta se događa prvenstveno u malim dišnim putevima koji onda postaju odlična podloga za razvoj bakterijske infekcije. Niži FVC upućuje na veću opstrukciju sekretom u malim dišnim putevima, odnosno veću šansu da se tu nasele bakterije i uzrokuju egzacerbacije (68).

Na kraju, zadnja statistički značajna povezanost koju smo dobili u našim rezultatima je povezanost između FEV<sub>1</sub> i FFMI. Već je dokazana u literaturi (69). Ova povezanost je sasvim



logična ako se promatra u kontekstu toga da nam FFMI daje informaciju o skeletnim mišićima koji su bitni za proces disanja (33). Kako za razliku od toga kod naših bolesnika nismo pronašli statistički značajnu povezanost između FEV<sub>1</sub> i FFM, to bi mogao biti dokaz prethodno napisane pretpostavke o FFMI kao točnijem pokazatelju nemasne tjelesne mase i skeletnih mišića i boljem prognostičkom pokazatelju plućne funkcije.

## 7. ZAKLJUČCI

Provedbom ovog istraživanja zaključili smo sljedeće:

- Svi bolesnici imaju barem jednu mutaciju F508del.
- Rezultati plućne funkcije su kod ovih bolesnika lošiji u odnosu na zdravu populaciju i pedijatrijske bolesnike s CF.
- Velika većina bolesnika su nepušači.
- FVC je bolji prediktor broja plućnih egzacerbacija od FEV<sub>1</sub>.
- Prevalencija bakterijske i gljivične kolonizacije je u skladu sa svjetskim trendovima.
- Usporedbom s literaturnim podacima, kod nas je prisutno smanjenje maksimalnog broja hospitalizacija.
- Terapija ove bolesti je zahtjevna i komplicirana.
- Četvrtina bolesnika po ITM spada u pretile, a četvrtina u izrazito pothranjene.
- Pretraga BIA nam daje više informacija o tjelesnoj građi nego ITM. Analizom parametara dobivenih ovom metodom možemo detaljno procijeniti tjelesni sastav, što nam postaje sve važnije zbog povećanja udjela pretilih bolesnika čije debljanje ide na račun masnog tkiva, a ne skeletnih mišića koji su nam važni za održavanje plućne funkcije.
- Ženski bolesnici imaju bolje vrijednosti FFM i FFMI u odnosu na muške bolesnike što bi mogao biti razlog njihove brojčane prevlasti u ukupnom broju odraslih bolesnika s CF u Hrvatskoj.
- FFMI bi mogao biti bolji pokazatelj količine skeletnih mišića u tijelu od FFM te samim time i bolji prognostički čimbenik bolesti.
- Sarkopenija utječe na plućnu funkciju.
- PhA je potencijalni neovisni prognostički faktor kod CF.

## **8. ZAHVALE**

Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Andrei Vukić Dugac na svim savjetima, pomoći, podršci i strpljenju koje mi je pružala prilikom izrade ovog rada. Hvala joj i na prilikama za sudjelovanje u prethodnim radovima. Hvala dr. Agati Ladić na pomoći prilikom statističke obrade podataka. Hvala Ani, Lesteru i Lovri za pomoć prilikom prikupljanja podataka i svu prethodnu suradnju.

Hvala svim mojim prijateljima koji su mi bili neizmjerena podrška prilikom studija i činili ovo razdoblje ljepšim i zabavnijim.

I na kraju, najveće hvala mojoj obitelji, bez kojih niti bi bila to što jesam niti tu gdje jesam. Ovo je za vas.

## 9. LITERATURA

1. Rafeeq MM, Murad HAS. Cystic fibrosis: Current therapeutic targets and future approaches. *J Transl Med.* 2017;15(1):1–9.
2. Cistična fibroza – važnost redovitog uzimanja terapije - PLIVAzdravlje [Internet]. [pristupljeno 16.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/34794/Cisticna-fibroza-vaznost-redovitog-uzimanja-terapije.html>
3. Zolin A, McKone E, van Rens J. ECFS Patient Registry Annual Data Report 2018. 2018;127.
4. Farrell PM. The prevalence of cystic fibrosis in the European Union. *J Cyst Fibros.* 2008;7(5):450–3.
5. Priopćenje Hrvatske udruge oboljelih od cistične fibroze u povodu Međunarodnog dana rijetkih bolesti [Internet]. [pristupljeno 16.05.2021.]. Dostupno na: <https://cystic-fibrosis.hr/blog/37-priopcenje-za-medije-2020>
6. Tješić-Drinković D. Cistična fibroza i bronhiektazije. *Medicus.* 2013;22(2):103–10.
7. Scotet V, Gutierrez H, Farrell PM. Newborn screening for CF across the globe-where is it worthwhile? *Int J Neonatal Screen.* 2020;6(1).
8. Scotet V, L’hostis C, Férec C. The changing epidemiology of cystic fibrosis: Incidence, survival and impact of the CFTRGene discovery. *Genes (Basel).* 2020;11(6):1–13.
9. Davis PB. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(5):475–82.
10. De Boeck K, Vermeulen F, Dupont L. The diagnosis of cystic fibrosis. *Press Medicale [Internet].* 2017 [pristupljeno 17.05.2021.];46(6P2):e97–108. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lpm.2017.04.010>
11. De Boeck K. Cystic fibrosis in the year 2020: A disease with a new face. *Acta Paediatr Int J Paediatr.* 2020;109(5):893–9.
12. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Cistična Fibroza : Varijabilnost Kliničke Slike. *Pedijatr danas.* 2008;4(1):23–32.
13. Tješić-Drinković D T-DD. Cystic Fibrosis. *RAD 522. Med Sci.* 2015;41(March):65–75.
14. *Pseudomonas aeruginosa Infection | HAI | CDC [Internet].* [pristupljeno 17.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.cdc.gov/hai/organisms/pseudomonas.html>
15. Priručnik za liječenje djece i adolescenata s cističnom fibrozom. 2019;1–69.

16. Ode KL, Chan CL, Granados A, Moheet A, Moran A, Brennan AL. Cystic fibrosis related diabetes: Medical management. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2019 [pristupljeno 17.05.2021.];18:S10–8. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.08.003>
17. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis from the gastroenterologist's perspective. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016 [pristupljeno 17.05.2021.];13(3):175–85. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/nrgastro.2015.226>
18. Ahmad A, Ahmed A, Patrizio P. Cystic fibrosis and fertility. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2013;25(3):167–72.
19. Paediatrica Croatica - Postupnik za dijagnozu cistične fibroze - Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog Zbora [Internet]. [pristupljeno 18.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.paedcro.com/hr/259->
20. Cistična fibroza - PLIVAzdravlje [Internet]. [pristupljeno 18.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/tekst/clanak/29751/Cisticna-fibroza.html>
21. Barben J, Castellani C, Dankert-Roelse J, Gartner S, Kashirskaya N, Linnane B, et al. The expansion and performance of national newborn screening programmes for cystic fibrosis in Europe. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2017 [pristupljeno 18.05.2021.];16(2):207–13. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2016.12.012>
22. De Boeck K, Amaral MD. Progress in therapies for cystic fibrosis. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2016 [pristupljeno 18.05.2021.];4(8):662–74. Dostupno na: [http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)00023-0](http://dx.doi.org/10.1016/S2213-2600(16)00023-0)
23. Lopes-Pacheco M. CFTR Modulators: The Changing Face of Cystic Fibrosis in the Era of Precision Medicine. *Front Pharmacol*. 2020;10(February):1–29.
24. No P. Assessment report. 2020;31(July):1–178.
25. &NA; Lung Transplantation and Survival in Children With Cystic Fibrosis. *Surv Anesthesiol*. 2008;52(4):181–2.
26. Milkiewicz P, Skiba G, Kelly D, Weller P, Bonser R, Gur U, et al. Transplantation for cystic fibrosis: Outcome following early liver transplantation. *J Gastroenterol Hepatol*. 2002;17(2):208–13.
27. Yen EH, Quinton H, Borowitz D. Better nutritional status in early childhood is associated with improved clinical outcomes and survival in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* [Internet]. 2013 [pristupljeno 18.05.2021.];162(3):530-535.e1. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2012.08.040>

28. Matel JL, Milla CE. Nutrition in cystic fibrosis. *Semin Respir Crit Care Med*. 2009;30(5):579–86.
29. Calvo-Lerma J, Hulst JM, Asseiceira I, Claes I, Garriga M, Colombo C, et al. Nutritional status, nutrient intake and use of enzyme supplements in paediatric patients with Cystic Fibrosis; a European multicentre study with reference to current guidelines. *J Cyst Fibros [Internet]*. 2017 [pristupljeno 18.05.2021.];16(4):510–8. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2017.03.005>
30. Hollander FM, De Roos NM, De Vries JHM, Van Berkhout FT. Assessment of nutritional status in adult patients with cystic fibrosis: Whole-body bioimpedance vs body mass index, skinfolds, and leg-to-leg bioimpedance. *J Am Diet Assoc*. 2005;105(4).
31. Franssen FME, Rutten EPA, Groenen MTJ, Vanfleteren LE, Wouters EFM, Spruit MA. New reference values for body composition by bioelectrical impedance analysis in the general population: Results from the UK biobank. *J Am Med Dir Assoc*. 2014;15(6):448.e1-448.e6.
32. Moon JR. Body composition in athletes and sports nutrition: An examination of the bioimpedance analysis technique. *Eur J Clin Nutr [Internet]*. 2013 [pristupljeno 20.05.2021.];67(S1):S54–9. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1038/ejcn.2012.165>
33. Khalil SF, Mohktar MS, Ibrahim F. The theory and fundamentals of bioimpedance analysis in clinical status monitoring and diagnosis of diseases. *Sensors (Switzerland)*. 2014;14(6):10895–928.
34. Naranjo-Hernández D, Reina-Tosina J, Min M. Fundamentals, recent advances, and future challenges in bioimpedance devices for healthcare applications. *J Sensors*. 2019;2019.
35. Barbosa-Silva MCG, Barros AJD, Wang J, Heymsfield SB, Pierson RN. Bioelectrical impedance analysis: Population reference values for phase angle by age and sex. *Am J Clin Nutr*. 2005;82(1):49–52.
36. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. *Clin Nutr*. 2004;23(5):1226–43.
37. Sergi G, De Rui M, Stubbs B, Veronese N, Manzato E. Measurement of lean body mass using bioelectrical impedance analysis: a consideration of the pros and cons. *Aging Clin Exp Res*. 2017;29(4):591–7.

38. Hyun Kim K, Kyung Kim B, Yong Park J, Young Kim D, Hoon Ahn S, Han KH, et al. Sarcopenia assessed using bioimpedance analysis is associated independently with significant liver fibrosis in patients with chronic liver diseases. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2020;32(1):58–65.
39. Calella P, Valerio G, Brodlie M, Taylor J, Donini LM, Siervo M. Tools and Methods Used for the Assessment of Body Composition in Patients With Cystic Fibrosis: A Systematic Review. *Nutr Clin Pract.* 2019;34(5):701–14.
40. Healey N. The gender gap in cystic fibrosis. Vol. 583, *Nature*. NLM (Medline); 2020. p. S10–1.
41. PROCJENA STANOVNIŠTVA REPUBLIKE HRVATSKE U 2019./POPULATION ESTIMATE OF REPUBLIC OF CROATIA, 2019 [Internet]. [pristupljeno 25.05.2021.]. Dostupno na: [https://www.dzs.hr/Hrv\\_Eng/publication/2020/07-01-03\\_01\\_2020.htm](https://www.dzs.hr/Hrv_Eng/publication/2020/07-01-03_01_2020.htm)
42. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, et al. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2014 [pristupljeno 25.05.2021.];13(S1):S23–42. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2014.03.010>
43. Stephenson AL, Mannik LA, Walsh S, Brotherwood M, Robert R, Darling PB, et al. Longitudinal trends in nutritional status and the relation between lung function and BMI in cystic fibrosis: A population-based cohort study. *Am J Clin Nutr.* 2013;97(4):872–7.
44. Harindhanavudhi T, Wang Q, Dunitz J, Moran A, Moheet A. Prevalence and factors associated with overweight and obesity in adults with cystic fibrosis: A single-center analysis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2020 [pristupljeno 25.05.2021.];19(1):139–45. Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2019.10.004>
45. Farhat R, Puissanceau G, El-Seedy A, Pasquet MC, Adolphe C, Corbani S, et al. N1303K (c.3909C>G) mutation and splicing: Implication of its c.[744-33GATT(6); 869+11C>T] complex allele in CFTR Exon 7 aberrant splicing. *Biomed Res Int.* 2015;2015.
46. Stanojevic S, Stocks J, Bountziouka V, Aurora P, Kirkby J, Bourke S, et al. The impact of switching to the new global lung function initiative equations on spirometry results in the UK CF Registry. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2014 [pristupljeno 25.05.2021.];13(3):319–27. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2013.11.006>
47. Kada i kako napraviti spirometriju - PLIVAZdravlje [Internet]. [pristupljeno 26.05.2021.]. Dostupno na: <https://www.plivazdravlje.hr/aktualno/clanak/33268/Kada-i-kako->

napraviti-spirometriju.html

48. Modi P, Cascella M. Diffusing Capacity Of The Lungs For Carbon Monoxide (DLCO) [Internet]. StatPearls. StatPearls Publishing; 2020 [pristupljeno 26.05.2021.]. Dostupno na: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32310609>
49. Wheatley CM, Foxx-Lupo WT, Cassuto NA, Wong EC, Daines CL, Morgan WJ, et al. Impaired lung diffusing capacity for nitric oxide and alveolar-capillary membrane conductance results in oxygen desaturation during exercise in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2011 [pristupljeno 26.05.2021.];10(1):45–53. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.09.006>
50. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: Interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(5):602–15.
51. Raju SV, Jackson PL, Courville CA, McNicholas CM, Sloane PA, Sabbatini G, et al. Cigarette smoke induces systemic defects in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188(11):1321–30.
52. Verma A, Clough D, McKenna D, Dodd M, Webb AK. Smoking and cystic fibrosis. *J R Soc Med Suppl*. 2001;94(40):29–34.
53. Stressmann FA, Rogers GB, Van Der Gast CJ, Marsh P, Vermeer LS, Carroll MP, et al. Long-term cultivation-independent microbial diversity analysis demonstrates that bacterial communities infecting the adult cystic fibrosis lung show stability and resilience. *Thorax*. 2012;67(10):867–73.
54. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2019 Annual Data Report. Lung [Internet]. 2019 [pristupljeno 26.05.2021.]; Dostupno na: <http://www.cff.org/UploadedFiles/research/ClinicalResearch/Patient-Registry-Report-2009.pdf>
55. Steinkamp G, Wiedemann B, Rietschel E, Krahl A, Gielen J, Bärmeier H, et al. Prospective evaluation of emerging bacteria in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2005;4(1):41–8.
56. Ratnatunga CN, Lutzky VP, Kupz A, Doolan DL, Reid DW, Field M, et al. The Rise of Non-Tuberculosis Mycobacterial Lung Disease. *Front Immunol*. 2020;11(March):1–12.
57. Schwarz C, Hartl D, Eickmeier O, Hector A, Benden C, Durieu I, et al. Progress in Definition, Prevention and Treatment of Fungal Infections in Cystic Fibrosis. *Mycopathologia*. 2018;183(1):21–32.



58. 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.
59. Trapnell BC, Chen S, Khurmi R, Bodhani A, Kapoor M, Haupt M. Hospitalization rates among patients with cystic fibrosis using pancreatic enzyme replacement therapy. *Chron Respir Dis*. 2020;17.
60. Taccetti G, Francalanci M, Pizzamiglio G, Messori B, Carnovale V, Cimino G, et al. Cystic fibrosis: Recent insights into inhaled antibiotic treatment and future perspectives. *Antibiotics*. 2021;10(3).
61. Ooi CY, Durie PR. Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene mutations in pancreatitis. *J Cyst Fibros* [Internet]. 2012 [pristupljeno 26.05.2021.];11(5):355–62. Dostupno na: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2012.05.001>
62. Tješić-drinković D, Tješić-drinković D. Transplantacija pluća u bolesnika sa cističnom fibrozom. 2015;81–7.
63. Pichard C, Kyle UG, Bracco D, Slosman DO, Morabia A, Schutz Y. Reference values of fat-free and fat masses by bioelectrical impedance analysis in 3393 healthy subjects. *Nutrition*. 2000;16(4):245–54.
64. King SJ, Nyulasi IB, Strauss BJG, Kotsimbos T, Bailey M, Wilson JW. Fat-free mass depletion in cystic fibrosis: Associated with lung disease severity but poorly detected by body mass index. *Nutrition*. 2010;26(7–8):753–9.
65. Fat Free Mass Index Calculator [Internet]. [pristupljeno 14.06.2021.]. Dostupno na: <https://www.calculators.org/health/ffmi.php>
66. Gupta D, Lammersfeld CA, Vashi PG, King J, Dahlk SL, Grutsch JF. Bioelectrical impedance phase angle as a prognostic indicator in breast cancer. *BMC Cancer*. 2008;8:1–7.
67. Cornejo-Pareja I, Vegas-Aguilar IM, García-Almeida JM, Bellido-Guerrero D, Talluri A, Lukaski H, et al. Phase angle and standardized phase angle from bioelectrical impedance measurements as a prognostic factor for mortality at 90 days in patients with COVID-19: A longitudinal cohort study. *Clin Nutr* [Internet]. 2021 [pristupljeno 14.06.2021.];(xxxx). Dostupno na: <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2021.02.017>
68. McNulty W, Usmani OS. Techniques of assessing small airways dysfunction. *Eur Clin Respir J*. 2014;1(1):25898.

69. Giribes M, Cárdenas G, Aviles V, Garcia-Barrasa N, Andurell L, Puiggros C, et al. Muscle mass and respiratory function in cystic fibrosis adult patients. *Clin Nutr.* 2018;37(April):S234–5.

## 10. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 17.6.1995. godine u Splitu. Pohađala sam Osnovnu školu Ivana Mažuranića i Osnovnu glazbenu školu u Posušju. Srednjoškolsko obrazovanje sam nastavila u Gimnaziji fra Grge Martića u Posušju. Paralelno upisujem Srednju glazbenu školu u Širokom Brijegu smjer instrumentalist – glasovirač. Medicinski fakultet u Zagrebu upisujem 2014. godine. Za vrijeme fakulteta sam bila član vodstva dviju studentskih sekcija: Studentske sekcije za kardiologiju i Studentske sekcije za gastroenterologiju i hepatologiju te u sklopu njih sudjelovala u organizaciji brojnih projekata i radionica. Za projekt „Čuvajmo naše srce“ sam dobila Dekanovu nagradu za doprinos ugledu Medicinskog fakulteta. Također sam sudjelovala u pisanju nekoliko znanstvenih publikacija koje su objavljene na različitim kongresima i u znanstvenim časopisima. Bila sam i aktivni član udruge CroMSIC. Tijekom pandemije COVID-19 volontirala sam u Pozivnom centru HZJZ i Medicinskog fakulteta u Zagrebu.

Aktivno se služim engleskim i njemačkim jezikom.

Područje mog interesa su: interna medicina i pedijatrija.