Fenotip bolesnika s cističnom fibrozom homozigotnih za mutaciju F508del

Kljaić, Kristina

Master's thesis / Diplomski rad

2017

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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:218453

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-03-28**

Repository / Repozitorij:

Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository

SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET

Kristina Kljaić

Fenotip bolesnika s cističnom fibrozom homozigotnih za mutaciju F508del

DIPLOMSKI RAD



Zagreb, 2017.

Ovaj diplomski rad izrađen je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb, Kišpatićeva 12, na Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu pod vodstvom prof. dr. sc. Duške Tješić-Drinković, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

Kratice

CF	cistična fibroza
CFTR	engl. cystic fibrosis transmembrane regulator, transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu
CFRD	engl. cystic fibrosis related diabetes, dijabetes povezan s cističnom fibrozom
DIOS	distalni intestinalni opstruktivni sindrom
FEV_1	forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi
ITM	indeks tjelesne mase
BMFA	engl. body mass index for age, indeks tjelesne mase za dob
HFA	engl. height for age, tjelesna visina za dob
WFA	engl. weight for age, tjelesna težina za dob
LFA	engl. lenght for age, tjelesna dužina za dob

SADRŽAJ

Sažetak

Summary

1. UVOD 1

1.1. Definicija bolesti i klinička slika 1

1.2. Čimbenici koji utječu na kliničku sliku 3

1.2.1. CFTR genotip 3

1.2.2. Spol 4

1.2.3. Okolišni čimbenici 5

1.2.4. Dosljednost u terapiji 6

1.2.5. Dob postavljanja dijagnoze 6

1.2.6. Modificirajući geni 7

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA 9

3. ISPITANICI I METODE 10

4. REZULTATI 12

4.1. Karakteristike ispitanika 12

4.2. Dijagnoza bolesti 12

4.3. Pankreasna insuficijencija 14

4.3.1. Egzokrina funkcija gušterače 14

4.3.2. Endokrina funkcija gušterače 14

4.3.2.1. Povezanost (in)tolerancije glukoze i dobi 14

4.4. Status uhranjenosti bolesnika s cističnom fibrozom 14

4.4.1. Ispitanici mlađi od 20 godina 15

4.4.2. Ispitanici 20 godina i stariji 16

4.5. Visina bolesnika s cističnom fibrozom 17

4.6. Plućna funkcija 17

4.6.1. Povezanost plućne funkcije i dobi 18

4.6.2. Povezanost plućne funkcije i statusa kolonizacije respiratornog sustava bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i/ili *Staphylococcus aureus* 18

4.7. Povezanost uhranjenosti i plućne funkcije 20

4.7.1. Ispitanici mlađi od 20 godina 20

4.7.2. Ispitanici 20 godina i stariji 21

4.8. Mineralna gustoća kostiju 21

4.8.1. Povezanost mineralne gustoće kostiju i dobi 22

4.8.2. Povezanost mineralne gustoće kostiju i visine ispitanika mlađih od 20 godina 22

5. RASPRAVA 23
6. ZAKLJUČAK 30
7. ZAHVALE 32
8. LITERATURA 33
9. ŽIVOTOPIS 41

Sažetak

Fenotip bolesnika s cističnom fibrozom homozigotnih za mutaciju F508del

Kristina Kljaić

Cistična fibroza, najčešća smrtonosna autosomno recesivna bolest bijele populacije, uzrokovana je mutacijom gena koji kodira CF-transmembranski regulator (CFTR od engl. cystic fibrosis transmembrane regulator). Bolesnici homozigotni za najčešću mutaciju, F508del, u pravilu imaju teži oblik bolesti. Usprkos činjenici da je riječ o monogenskoj bolesti, varijabilnosti u genskoj pozadini, zdravstvenoj njezi i okolišnim čimbenicima uzrok su slabe povezanosti između genotipa i fenotipa bolesnika, osobito kada je riječ o plućnoj bolesti.

Cilj ove presječne studije bio je prikazati fenotip bolesnika s cističnom fibrozom homozigotnih za mutaciju F508del i dobivene rezultate usporediti s rezultatima dosadašnjih studija. U istraživanje je uključeno 47 homozigotnih pacijenata koji su liječeni u KBC-u Zagreb od siječnja 2016. do ožujka 2017. godine. Analizom prikupljenih podataka dobiveni su sljedeći rezultati.

Dijagnoza bolesti kod većine (32/47) ispitanika postavljena je u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi s nenapredovanjem na težini kao najučestalijim simptomom. Svi ispitanici imaju povišene vrijednosti klorida u znoju. Iako plućna funkcija pokazuje velike varijabilnosti, dokazano je njeno pogoršanje s dobi ($p=0.000311$) i ovisnost o statusu kolonizacije respiratornog sustava bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* ($p=0.001294$). Za razliku od tjelesne težine, koja je manja u odnosu na težinu standardne populacije, visina bolesnika oboljelih od cistične fibroze sukladna je onoj standardne populacije. Dokazana je jaka, statistički značajna korelacija između plućne funkcije i uhranjenosti kod bolesnika mlađih od 20 godina ($p=0.006785$). Insuficijencija egzokrine funkcije gušterače prisutna je u svih (47/47) ispitanika, a pad njene endokrine funkcije zabilježen je s dobi ($p=0.00007529$). Smanjenu mineralnu gustoću kostiju ima 47,5% (19/40) ispitanika, a na temelju prikupljenih podataka možemo zaključiti da su bolesnici sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju niži ($p=0.009765$) i stariji ($p=0.1959$) u odnosu na one s normalnom mineralnom gustoćom kostiju.

Na temelju navedenih rezultata možemo zaključiti da zdravstveno stanje pacijenata s cističnom fibrozom homozigotnih za F508del liječenih u KBC-u Zagreb bitno ne odstupa u odnosu na rezultate dosadašnjih europskih i svjetskih studija, što govori u prilog dobroj kvaliteti zdravstvene skrbi pacijenata oboljelih od cistične fibroze u Republici Hrvatskoj.

Ključne riječi: cistična fibroza, mutacija F508del, plućna funkcija, uhranjenost, kronična kolonizacija, funkcija gušterače, mineralna gustoća kostiju

Summary

Phenotype of patients with cystic fibrosis, homozygous for the F508del mutation

Kristina Kljaić

Cystic fibrosis, the most common lethal autosomal recessive disease in Caucasians, is caused by a mutation in a gene that encodes the CF-transmembrane regulator (CFTR according to cystic fibrosis transmembrane regulator). Patients, homozygous for the most common mutation, F508del, tend to have a more severe form of disease. Despite the fact that it is a monogenetic disease, variability of the genetic background, medical care and environmental factors results in a weak association between a patient's genotype and phenotype, especially when it comes to lung disease.

The aim of this cross-sectional study was to analyze the phenotype of patients with cystic fibrosis homozygous for mutation F508del and compare the results with the results of previous studies. The study included 47 homozygous patients treated at the UHC Zagreb from January 2016 to March 2017. The following results were obtained.

Diagnosis of the disease in most (32/47) subjects was made in newborn and infant age with failure to thrive as the most common symptom. All respondents have elevated sweat chloride concentrations. Although pulmonary function shows high variability, an age-related deterioration was found (p=0.000311) as well as dependence on the status of colonization of the respiratory system with *Pseudomonas aeruginosa* bacteria (p=0.001294). Unlike the body weight, which is lower in relation to the weight of the standard population, the height of patients with cystic fibrosis is consistent with that of the standard population. There is a strong, statistically significant correlation between pulmonary function and nutritional status in patients younger than 20 years (p=0.006785). Pancreatic exocrine insufficiency is present in all (47/47) subjects, and its endocrine function decreases with age (p=0.00007529). The reduction in bone mineral density is present in 47.5% (19/40) subjects, and, based on the collected data, we revealed that patients with lower bone mineral density are shorter (p=0.009765) and older (p=0.1959) as compared to those with normal bone mineral density.

Based on the results above we conclude that the health status of patients with cystic fibrosis, homozygous for F508del, treated at the UHC Zagreb does not markedly differ from the results of the current European and world studies, which speaks in favor of the good quality of health care for patients with cystic fibrosis in the Republic of Croatia.

Keywords: cystic fibrosis, F508del mutation, pulmonary function, nutrition, chronic colonization, pancreatic function, bone mineral density

1. UVOD

1.1. Definicija bolesti i klinička slika

Cistična fibroza (CF) ili mukoviscidoza, poznata u prošlosti i kao bolest djece slanog poljupca i kratkog životnog vijeka, najčešća je smrtonosna autosomno recesivna nasljedna bolest bijele populacije, s učestalošću 1:2000-4000. Tek je 1938. godine, nakon što je dr. D. H. Anderson uočila cistično-fibrozne promjene u dojenčadi izdvojene iz skupine djece umrle zbog malapsorpcijskog sindroma, uvedena u literaturu pod današnjim nazivom (1). Bolest je uzrokovana mutacijom gena koji kodira CF-transmembranski regulator (CFTR od engl. cystic fibrosis transmembrane regulator). Riječ je o proteinu koji obavlja funkciju kloridnog kanala reguliranog cAMP-om. Gen odgovoran za cističnu fibrozu, CFTR-gen, lociran je na 7q31.2. Danas je poznato više od 2000 mutacija CFTR-gena, ali svega se tristotinjak povezuje s razvojem bolesti. Otprilike 70% bolesnika sjeverne i zapadne Europe nosi mutaciju F508del (poznatu i kao Phe508del) koja označuje nedostatak molekule fenilalanina na 508. mjestu peptidnog lanca. Iako prevalencija mutacija koje uzrokuju cističnu fibrozu varira diljem svijeta, niti jedna mutacija osim navedene ne zauzima više od 5% svih CFTR mutacija.

CFTR protein smješten je na apikalnoj membrani epitelnih stanica organizma, stoga je za samu bolest karakteristično zahvaćanje epitelnih organa, posebice egzokrinih žlijezda, te njena multisistemnost. Upravo zahvaljujući zahvaćanju egzokrinih, pa tako i znojnih žlijezda, stvoren je jednostavan dijagnostički test za otkrivanje bolesti koji se temelji na određivanju vrijednosti klorida u znoju. Naime, CFTR protein vrši transport klorida isključivo niz elektrokemijski gradijent. Sukladno tome, u vodovima žlijezda znojnica zdravih osoba dolazi do transporta klorida iz lumena u epitelne stanice i intersticij. Kako u cističnoj fibrozi zbog mutacije CFTR gena transport klorida niz elektrokemijski gradijent nije moguć, kloridi ostaju u lumenu žlijezda znojnica. Time su vrijednosti klorida u znoju povećane, što se pokazalo dobrim dijagnostičkim testom. U većine bolesnika sa cističnom fibrozom vrijednosti klorida u znoju veće su od 60 mmol/l (2). Kao posljedica povećanog gubitka klorida (soli) znojem, u neke djece nalazimo i pojavu tzv. pseudoBartterovog sindroma, odnosno hiponatremijske dehidracije s hipokalijemijom i hipokloremijom (3).

Suprotno žlijezdama znojnicama, u gušterači, kao i u većini drugih organa u tijelu, transport klorida vrši se iz epitelnih stanica u lumen zbog različitog elektrokemijskog gradijenta u odnosu na onaj u žlijezdama znojnicama. Stoga defekt u CFTR proteinu dovodi do zadržavanja klorida (time soli, vode i bikarbonata) u epitelnim stanicama gušterače, pa dolazi do dehidracije i povećanja kiselosti sekreta u izvodnim kanalima, što uzrokuje njihovu opstrukciju, propadanje acinusa te gubitak egzokrine funkcije gušterače. Posljedično tome,

izuzetno mali broj bolesnika (5-10%) ima održanu apsorpciju masti, ugljikohidrata i bjelančevina bez supstitucije, stoga je kod većine bolesnika u svrhu kontrole malapsorpcijskog sindroma nužna nadoknada pankreasnih enzima uz dodatak vitamina i mikroelemenata.

Osim egzokrine, sve je češća pojava poremećaja i endokrine funkcije gušterače zahvaljujući sve većoj medijanoj dobi preživljavanja bolesnika, koja se danas procjenjuje na 36,8 godina (2). Veliki broj djece iza puberteta ima poremećenu toleranciju glukoze, a iza 35. godine života čak 30% bolesnika razvija dijabetes u sklopu cistične fibroze, tzv. CFRD (od engl. cystic fibrosis related diabetes), što se smatra lošim prognostičkim znakom (4).

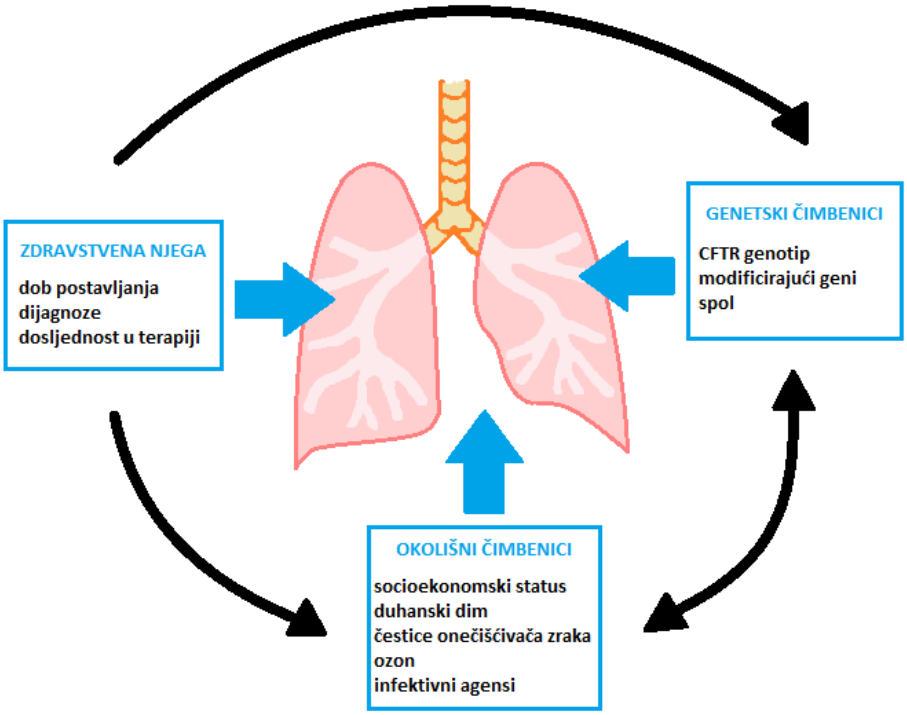
Kao što smo već ranije naveli, primjenom peroralnih enzimskih pripravaka udio umrlih radi pojave malapsorpcijskog sindroma, glavnog uzroka smrtnosti bolesnika sa cističnom fibrozom 40-ih godina prošloga stoljeća, sveden je na minimum. Danas više od 90% bolesnika umire od plućne bolesti, koja je time postala glavnim prediktorom preživljenja (3). Klinička slika vrlo je različita. Dok neki bolesnici vrlo rano razviju promjene na plućima, redukciju plućne funkcije te kolonizaciju bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*, gljivične infekcije i infekcije atipičnim mikobakterijama, drugi imaju oskudnu plućnu simptomatologiju uz eventualne simptome kroničnog rinosnusitisa i polipoze nosa. Međutim, većina bolesnika s oskudnom plućnom simptomatologijom ipak razvije značajnu redukciju plućne funkcije, komplikacije plućne bolesti i potrebu za transplantacijom pluća u 3. desetljeću života (5, 6).

Osim pankreasne i plućne bolesti, kod bolesnika sa cističnom fibrozom bitno je spomenuti i jetrenu bolest te crijevnu opstrukciju. Jetrena bolest prezentira se u širokom rasponu, od praktički nijeme slike i povremeno povišenih jetrenih enzima do blažih ultrazvučnih promjena, težih ultrazvučnih promjena, te konačno ciroze. Iako je fokalna bilijarna ciroza prisutna kao patološki nalaz u 30% obduciranih bolesnika, teška jetrena bolest karakterizirana jetrenom cirozom, portalnom hipertenzijom i variksima jednjaka vidljiva je u samo malog broja bolesnika (7). Suprotno tome, intestinalna opstrukcija znatno je učestalija. U novorođenačkom periodu tako nalazimo tzv. mekonijski ileus, koji se javlja u 15% bolesnika sa cističnom fibrozom, dok distalni intestinalni opstruktivni sindrom (tzv. DIOS) nalazimo u čak 7-40% starije djece i odraslih. Češća pojava DIOS-a u kasnijoj dobi kod bolesnika koji su preboljeli mekonijski ileus ukazuje na mogućnost njihove zajedničke etiologije (8).

Konačno, nikako ne treba izostaviti neplodnost muškaraca sa cističnom fibrozom, čija je prevalencija čak 80%. Neplodnost nastaje kao posljedica začepljenja sjemenih kanalića gustim sekretom, te je stoga oplodnja moguća jedino aspiracijom spolnih stanica direktno iz spolne žlijezde (3, 9).

1.2. Čimbenici koji utječu na kliničku sliku

Varijabilnost u kliničkoj slici i ishodu osoba oboljelih od cistične fibroze posljedica je brojnih čimbenika, međutim svi oni mogu se grupirati u 3 osnovne kategorije: genetsku, okolišnu i onu povezanu sa zdravstvenom njegom koja uključuje razlike u terapiji između pojedinih bolesnika i odnosu bolesnika prema terapiji, odnosno dosljednosti u liječenju (*Slika 1*).



***Slika 1*. Čimbenici koji utječu na kliničku sliku bolesnika oboljelih od cistične fibroze**

1.2.1. CFTR genotip

Do danas je pronađeno i opisano više od 2000 mutacija CFTR gena te je, s obzirom na posljedicu na CFTR protein, podijeljeno u 6 skupina (10). U skupini 1 riječ je o potpunoj odsutnosti CFTR proteina, u skupini 2 o poremećaju u formiranju tercijarne strukture CFTR proteina te posljedičnoj nemogućnosti transporta defektnog proteina na staničnu membranu, u skupini 3 CFTR protein ne odgovara na aktivirajuće čimbenike, u skupini 4 CFTR protein doseže membranu te se normalno aktivira međutim postoji defekt u funkciji samog ionskog kanala, mutacije u skupini 5 reduciraju broj funkcionalnih CFTR proteina, dok su u skupini 6 CFTR proteini nestabilni te dolazi do njihove povećane razgradnje na staničnoj membrani. Bitno je napomenuti da jedna mutacija može imati više navedenih učinaka. Jednako tako,

svaka skupina mutacija ima različitu posljedicu na težinu bolesti ovisno o utjecaju na CFTR protein. Skupine 1-3 mutacija zovu se teške mutacije jer je kod njih CFTR protein nefunkcionalan pa se prezentiraju težom kliničkom slikom, dok se skupine 4-6 smatraju lakšim mutacijama jer postoji ostatna funkcija CFTR proteina i tijek bolesti u pravilu je blaži. Najčešća mutacija, F508del, pripada skupini 2 mutacija. Naime, nedostatak aminokiseline fenilalanina na 508. mjestu peptidnog lanca onemogućava normalno formiranje tercijarne strukture CFTR proteina te se posljedično on degradira još u citoplazmi i nema ga na apikalnoj površini epitelnih stanica. Stoga je za očekivati da će klinička slika bolesnika homozigotnih za F508del biti teža.

Važno je istaknuti da će, u slučaju bolesnika s kombinacijom blaže i teže mutacije, njegova klinička slika biti sukladna blažoj mutaciji. Osim navedenoga, hoće li korelacija između CFTR mutacije (genotipa) i kliničke slike (fenotipa) biti velika ili mala ovisi o organskom sustavu o kojem je riječ. Kao primjer dobre povezanosti između genotipa i fenotipa mogu se navesti egzokrina funkcija gušterače, funkcija žlijezda znojnica i reproduktivna sposobnost muškaraca. Tako je abnormalna egzokrina funkcija gušterače prisutna gotovo isključivo kod 1. do 3. skupine mutacija, a u težih mutacija najčešće se nalaze i više vrijednosti klorida u znoju. Muškarci su u pravilu infertilni i kod blagih, i kod teških mutacija, najvjerojatnije zbog velike osjetljivosti muškog spolnog sustava na mutaciju CFTR proteina. Iznimka je mutacija 3849+10kbC-T kao primjer mutacije sa održanim fertilitetom usprkos značajnim promjenama na plućima karakterističnima za teže mutacije. U težih mutacija češće su i rjeđe kliničke ekspresije bolesti poput dijabetesa vezanog uz CF, jetrene bolesti i mekonijskog ileusa (2, 11, 12). Za razliku do navedenoga, iako je u slučaju plućne bolesti mortalitet kod pacijenata s mutacijom iz skupina 1 do 3 veći, postoji velika varijabilnost u plućnoj funkciji između pojedinih bolesnika, što ukazuje na postojanje nekih drugih čimbenika koji imaju veliki utjecaj na plućnu bolest (13).

1.2.2. Spol

Osim mutacija u CFTR genu, postoje dokazi da i drugi čimbenici utječu na fenotipsku prezentaciju bolesti. Tako je, primjerice, proveden niz istraživanja kojima se pokušalo dokazati ima li spol utjecaj na varijabilnost bolesti. Neka od tih istraživanja pokazala su kraću medijanu dob preživljavanja (otprilike 3 godine kraću), raniju prosječnu dob plućne infekcije uzrokovane bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*, veću stopu oslabljene plućne funkcije te veći bazalni utrošak energije žena u odnosu na muškarce (14-16). Time bi se mogle potpuno ili djelomično objasniti razlike u nutritivnom statusu između dječaka i djevojčica. Međutim, dio istraživanja

nije potvrdio spolne razlike te je pretpostavio da su razlike u fenotipu posljedica varijabilnosti u njezi između pojedinih bolesnika, varijabilnosti u pridržavanju medicinskih i dijetalnih režima (djevojčice imaju negativnije stavove o životu s bolesti nego dječaci te im niža tjelesna masa manje smeta) ili pak varijabilnosti u ostalim faktorima poput prisutnosti dijabetesa ili činjenice da se kod žena, u prosjeku, bolest otkriva kasnije u odnosu na muškarce (17-24).

1.2.3. Okolišni čimbenici

Jednako tako, i okolišni čimbenici imaju veliki utjecaj na varijabilnost u kliničkoj slici bolesti. Nekoliko studija (25-27) dokazalo je veću smrtnost djece nižeg u odnosu na onu višeg socioekonomskog statusa, što nije bilo povezano s dostupnosti ambulantne skrbi (svi pacijenti u tim studijama kontrolirali su se u akreditiranim CF centrima bez značajne razlike u učestalosti kontrola). Suprotno očekivanom, nije dokazana povezanost između socioekonomskog statusa i dobi postavljanja dijagnoze (26). Osim socioekonomskog statusa, važnim čimbenikom pokazala se i izloženost duhanskom dimu te ostalim onečišćivačima okoliša. Pasivna izloženost duhanskom dimu dovodi do lošijeg ishoda djece sa cističnom fibrozom u vidu slabijeg rasta izložene djece, slabije plućne funkcije te veće stope plućnih egzacerbacija (28-30), dok izloženost onečišćivačima zraka smanjuje rast pluća u djece (31) te dovodi do povećane smrtnosti kod odraslih (32). Izloženost ozonu povezana je s većom učestalosti plućnih egzacerbacija, a izloženost česticama zagađivača zraka dovodi do učestalijih plućnih egzacerbacija i smanjenja FEV_1 (forsiranog ekspiratornog volumena u 1 sekundi) (33). Među okolišne čimbenike koji utječu na ishod djece sa cističnom fibrozom svakako moramo uvrstiti i infektivne agense. Bolesnici s bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u dišnim putevima imaju niži FEV_1, češće pulmonalne egzacerbacije koje zahtijevaju hospitalizaciju te su lošijeg nutritivnog statusa (34). *Staphylococcus aureus* najmnogobrojnija je bakterija pronađena u iskašljaju bolesnika sa cističnom fibrozom, a učestalost pojave MRSA-e, meticilin-rezistentnog *Staphylococcus aureusa*, se povećava (35). Bolesnici zaraženi s MRSA-om imaju znatno manji FEV_1, veću učestalost hospitalizacije i parenteralne primjene antibiotika u odnosu na one zaražene stafilokokom osjetljivim na meticilin (36). Osim bakterijskih infekcija značajne su i virusne. Dojenčad sa cističnom fibrozom oboljela od virusnih infekcija donjeg dijela respiratornog trakta ima smanjenu plućnu funkciju (37) i veću vjerojatnost infekcije bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u narednih 5 godina (38).

1.2.4. Dosljednost u terapiji

Kako bi se spriječile komplikacije bolesti, poboljšala klinička slika te produžio životni vijek bolesnika sa cističnom fibrozom, izuzetno je važno pridržavati se propisane terapije. Za mnoge je bolesnike realna opasnost razvoja pothranjenosti, stoga je potrebno osigurati adekvatan dnevni kalorijski unos. Osim toga, dokazana je pozitivna povezanost između nutritivnog statusa i težine plućne bolesti (39). Time smo ukazali na nepridržavanje terapije i nutritivnih preporuka kao važnog čimbenika koji dovodi do povećanog mortaliteta djece oboljele od cistične fibroze. Brojni znanstvenici pokušali su utvrditi čimbenike koji imaju utjecaj na navedeno. Provedene studije pokazale su sljedeće. Poznavanje terapijskog režima i razumijevanje opravdanosti neke terapije preduvjet su za pridržavanje propisane terapije (40, 41), a glavni razlog za nepridržavanje terapijskih preporuka upravo je bolesnikovo nerazumijevanje propisanog terapijskog režima (42). U nutritivnoj studiji majki i njihove djece oboljele od cistične fibroze (43) velika većina djece nije dosegla preporučeni dnevni kalorijski unos, što je povezano s neznanjem majki o nutritivnim problemima njihove djece.

1.2.5. Dob postavljanja dijagnoze

Važan čimbenik koji utječe na varijabilnost kliničke slike osoba oboljelih od cistične fibroze svakako je i dob postavljanja dijagnoze. Naime, pokazalo se da je ranija dob otkrivanja bolesti u vidu novorođenačkog skrininga povezana s boljim nutritivnim statusom, bržim rastom (44) i dulje očuvanom plućnom funkcijom (45). Međutim treba imati na umu da se, u slučaju nepostojanja skrininga, cistična fibroza otkriva tek pojavom simptoma. Stoga djeca čija je bolest otkrivena ranije najčešće imaju težu kliničku sliku i teži oblik bolesti u odnosu na djecu čija je bolest dijagnosticirana u kasnijoj dobi. Sukladno tome, ne iznenađuju rezultati studije Rodmana i suradnika (21) u kojoj se, uspoređujući odrasle bolesnike kojima je dijagnoza postavljena u dječjoj i one kojima je dijagnoza postavljena u odrasloj dobi, pokazalo da je u skupini bolesnika čija je dijagnoza postavljena u odrasloj dobi rjeđa pojava insuficijencije pankreasa, dijabetesa povezanog sa CF i infekcije bakterijom *P. aeruginosa* te da isti imaju viši prosječni FEV_1.

1.2.6. Modificirajući geni

Konačno, nakon niza istraživanja na blizancima i neblizanačkom braćom i sestrama sa cističnom fibrozom, dokazano je postojanje modificirajućih ne-CFTR gena koji su time postali nove terapijske mete.

Zbog činjenice da je plućna bolest glavni uzrok smrtnosti bolesnika sa cističnom fibrozom, kao i rezultata nekih studija poput one Vanscoya i suradnika (46) koja je utvrdila da su kod pacijenata homozigotnih za F508del varijabilnosti u ne-CFTR genima odgovorne za čak 50-80% plućne fenotipske varijabilnosti, najviše pažnje posvećeno je upravo otkrivanju modificirajućih gena i njihovih učinaka na težinu plućne bolesti. Neke od studija pokazale su sljedeće. Kod bolesnika sa cističnom fibrozom čimbenici uključeni u upalu i imunost imaju znatan utjecaj na izraženost plućne bolesti. Tako više razine proinflamatornog citokina TNFalfa i niže razine antiinflamatornog citokina IL-10 dovode do teže prezentacije plućne bolesti kod bolesnika oboljelih od cistične fibroze (47-49), a osobe s HLA II DR7 haplotipom imaju povišenu vrijednost IgE imunoglobulina i veću učestalost infekcije bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* (50). Gen za lektin koji veže manozu (*MBL* od engl. mannose-binding lectin) te gen za transformirajući faktor rasta ß1 (*TGFß1* od engl. transforming growth factor ß1) neki su od gena za koje je također utvrđena modifikacijska uloga. MBL serumski je protein uključen u staničnu imunost na način da potiče fagocitozu infektivnih organizama (51). Uz to, pretpostavlja se da regulira upalni odgovor na ne u potpunosti jasan način, odgađanjem prvih koraka u upali ili, možda, reduciranjem količine upalnih citokina (52). Mutacije *MBL* gena najčešće se očituju kao smanjenje koncentracije serumskog MBL-a. Zbog njegovih funkcija logično bi bilo zaključiti da to utječe na pogoršanje plućne bolesti. Sukladno tome, Garred i suradnici (53) otkrili su da pacijenti s MBL alelima kod kojih je proizvodnja serumskog MBL-a normalna imaju veći FEV_1 i FVC (forsirani vitalni kapacitet), dakle bolju plućnu funkciju, u odnosu na pacijente s deficijentnim alelima odnosno MBL alelima kod kojih je proizvodnja serumskog MBL-a smanjena. Dvije studije pokazale su povezanost deficijentnih MBL alela sa kroničnom infekcijom bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* (54, 55), a studija Gabolda i suradnika (56) utvrdila je veću učestalost ciroze jetre. Osim navedenoga, deficijentni alel rijetko je vidljiv u odrasloj populaciji sa cističnom fibrozom u odnosu na njegovu visoku učestalost kod pacijenata koji su umrli u kasnoj adolescenciji (57), čime je dokazana njegova povezanost s preživljenjem kod bolesnika sa cističnom fibrozom. S druge strane, TGFß1 protein ima kompleksnu funkciju, od uloge u diferencijaciji i proliferaciji stanica do uloge u urođenoj imunosti (58-61). Sudjeluje u produkciji citokina i generalno se njegova uloga smatra proinflamatornom (62). Također potiče proizvodnju vezivnog tkiva te time sudjeluje u reparaciji ekstracelularnog tkiva nakon ozljede (63). Nakon provedenih istraživanja koja su pokazala da

povećana produkcija TGFß1 dovodi do pogoršanja plućne bolesti u astmi (64, 65) i protektivne funkcije u COPD-u (66) postavilo se pitanje kakva je njegova uloga kod bolesnika sa cističnom fibrozom. Na temelju provedenih studija moglo se zaključiti da cistična fibroza više oponaša astmu te da pojedini polimorfizmi imaju protektivnu ili suprotnu ulogu ovisno o genetici i okolišnim čimbenicima (67-69).

Osim plućne bolesti, bolesnici s cističnom fibrozom često imaju izraženu i jetrenu bolest. Haplotip HLA DQ6 nađen je češće kod bolesnika s jetrenom bolesti, a haplotipi HLA DR15 i B7 smatraju se rizičnima za njen razvoj (2). Međutim, samo otprilike 3 do 5% pacijenata razvija tešku jetrenu bolest sa cirozom i portalnom hipertenzijom (70). Skupina istraživača (71-74) pretpostavila je da ranije spomenuti modificirajući ne-CFTR geni imaju važnu ulogu u težini jetrene bolesti. Provedene su 2 studije, početna i replikacijska (75) kojima se nastojala utvrditi povezanost teške jetrene bolesti i 9 funkcionalnih varijanti 5 gena već prije istraživanih za povezanost s jetrenom bolesti, odnosno gena za alfa1-antitripsin (*SERPINA 1*, alfa1-antiproteaza), angiotenzin konvertirajući enzim (*ACE*), glutation S-transferazu (*GSTP1*), manoza-vežući lektin 2 (*MBL2*) i transformirajući faktor rasta ß1 (*TGFß1*). Od svih navedenih samo je *SERPINA 1* Z alel pokazao snažnu povezanost s teškom jetrenom bolesti te je utvrđen rizik za pojavu Z alela u populaciji od 6,7%.

Smatra se da bi pronalazak novih modificirajućih gena te utvrđivanje principa njihovog djelovanja, kao i djelovanja već dosad poznatih modificirajućih gena, moglo pridonijeti sigurnijem predviđanju tijeka bolesti, a produkti gena mogli bi postati terapijske mete, čime se otvaraju vrata personaliziranoj medicini.

2. HIPOTEZA I CILJEVI ISTRAŽIVANJA

U ovom radu testira se sljedeća hipoteza:

Karakteristike bolesnika s cističnom fibrozom homozigotnih za mutaciju F508del koji se liječe u KBC-u Zagreb ne razlikuju se od očekivanih prema podacima iz dosadašnjih studija.

Primarni cilj ove presječne studije bio je prikazati fenotip bolesnika s cističnom fibrozom homozigotnih za mutaciju F508del i njihove fenotipske karakteristike usporediti s karakteristikama ispitanika iz dosad provedenih studija.

Specifični ciljevi su:

1. utvrditi dob postavljanja dijagnoze cistične fibroze u ispitivanoj skupini
2. opisati uhranjenost bolesnika u ispitivanoj skupini
3. opisati plućnu funkciju bolesnika u ispitivanoj skupini
4. utvrditi postoji li korelacija između plućne funkcije procijenjene prema FEV_1 i dobi ispitanika
5. utvrditi postoji li povezanost između plućne funkcije procijenjene prema FEV_1 i uhranjenosti ispitanika
6. utvrditi učestalost kronične kolonizacije dišnog puta bakterijama *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus*
7. utvrditi postoji li korelacija između plućne funkcije procijenjene prema FEV_1 i kronične kolonizacije dišnog sustava bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i/ili *Staphylococcus aureus*
8. utvrditi učestalost smanjene mineralne gustoće kostiju u ispitivanoj skupini
9. utvrditi postoji li povezanost dobi i visine sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju u ispitivanoj skupini
10. utvrditi učestalost poremećene tolerancije glukoze u ispitivanoj skupini
11. ispitati postoji li povezanost između poremećene tolerancije glukoze i dobi ispitanika

Ovom studijom indirektno smo procijenili kvalitetu skrbi za pacijente oboljele od cistične fibroze u Republici Hrvatskoj. Ukažu li rezultati na neku specifičnost ispitivanih bolesnika, to može biti polazna točka za daljnja istraživanja uzroka uočenih posebnosti, te poticaj za eventualne promjene u cilju poboljšanja zdravstvene skrbi oboljelih.

3. ISPITANICI I METODE

Ova presječna studija provedena je na Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb tokom drugog semestra akademske godine 2016./2017.

Istraživanje je obuhvatilo 47 pacijenata koji su pod dijagnozom cistične fibroze (prema Međunarodnoj klasifikaciji bolesti šifre: E84.0 Cistična fibroza s plućnim manifestacijama, E84.1 Cistična fibroza s crijevnim manifestacijama, E84.8 Cistična fibroza s ostalim manifestacijama, E84.9 Cistična fibroza, nespecificirana) liječeni u KBC-u Zagreb u razdoblju od siječnja 2016. do ožujka 2017 godine. U istraživanje su uključeni isključivo pacijenti homozigotni za F508del prema rezultatima genske analize.

Uvidom u BIS (bolnički informacijski sustav) prikupljeni su sljedeći podatci: datum i godina rođenja, dob postavljanja dijagnoze, prvi simptom bolesti, vrijednost klorida u znoju. Nadalje, kao parametar plućne funkcije prikupljen je podatak o najboljem FEV_1 u 2016. godini izmjeren spirometrijom prilikom neke od ambulantnih kontrola ili hospitalnog liječenja bolesnika, te je datum navedene pretrage zabilježen i korišten za računanje trenutne dobi bolesnika. U svrhu praćenja uhranjenosti bolesnika, zabilježene su i visina i težina izmjerene istoga datuma. U slučaju transplantacije pluća podatak o najboljem FEV_1 (i pridruženoj visini, težini te dobi) prikupljen je promatrajući godinu koja je prethodila transplantaciji. Iz medicinske dokumentacije izdvojeni su podatci o kolonizaciji dišnog puta bakterijama *Pseudomonas aeruginosa* i *Staphylococcus aureus* utvrđenoj na temelju mikrobiološke analize iskašljaja. Osim navedenoga, prikupljeni su podaci o korištenju enteralnih pripravaka, primjeni nazogastrične sonde, količini pankreasnih enzima koje pacijenti primaju u slučaju insuficijencije pankreasa, mineralnoj gustoći kostiju, toleranciji glukoze te transplantacijama pluća i broju smrtnih slučajeva.

Za pojedine statističke analize ispitanici su podijeljeni u 2 skupine prema dobi: u skupinu pedijatrijskih (mlađih od 20 godina) i skupinu odraslih (20 godina i starijih) bolesnika.

Visinu ispitanika pedijatrijske dobi izrazili smo kao percentilu vrijednost visine za dob ili HFA (od engl. height for age) percentilnu vrijednost koristeći Medscapeov HFA kalkulator za dječake i djevojčice stare od 2 do 20 godina (76, 77).

Uhranjenosti ispitanika procijenjena je na temelju ITM-a (indeksa tjelesne mase), odnosno njegove apsolutne vrijednosti za odrasle i relativne vrijednosti za pedijatrijske ispitanike (percentilne vrijednosti tjelesne težine za dob, tj. BMFA od engl. body mass index for age percentilne vrijednosti). Apsolutna vrijednost ITM-a računata je prema internacionalnoj formuli:

ITM = tjelesna težina / tjelesna visina ^{2} [kg/m^2],

a relativna vrijednost za dob dobivena je koristeći Medscapeov BMI kalkulator za dječake i djevojčice stare od 2 do 20 godina (78, 79).

Uzorak iz dišnog puta, što uglavnom podrazumijeva iskašljaj, obrađuje više puta godišnje. U ovom istraživanju status kolonizacije određen je prema kriterijima kojima se služe u Europskom registru pacijenata sa cističnom fibrozom (80) Europskog društva za cističnu fibrozu. Kriteriji za kroničnu kolonizaciju ispitivanim uzročnikom su sljedeći: >50% uzoraka iskašljaja pozitivno na kolonizaciju u proteklih 12 mjeseci (tokom kojih su prikupljena najmanje 4 uzorka) i/ili značajan porast anti-pseudomonasnih protutijela određenih u lokalnom laboratoriju.

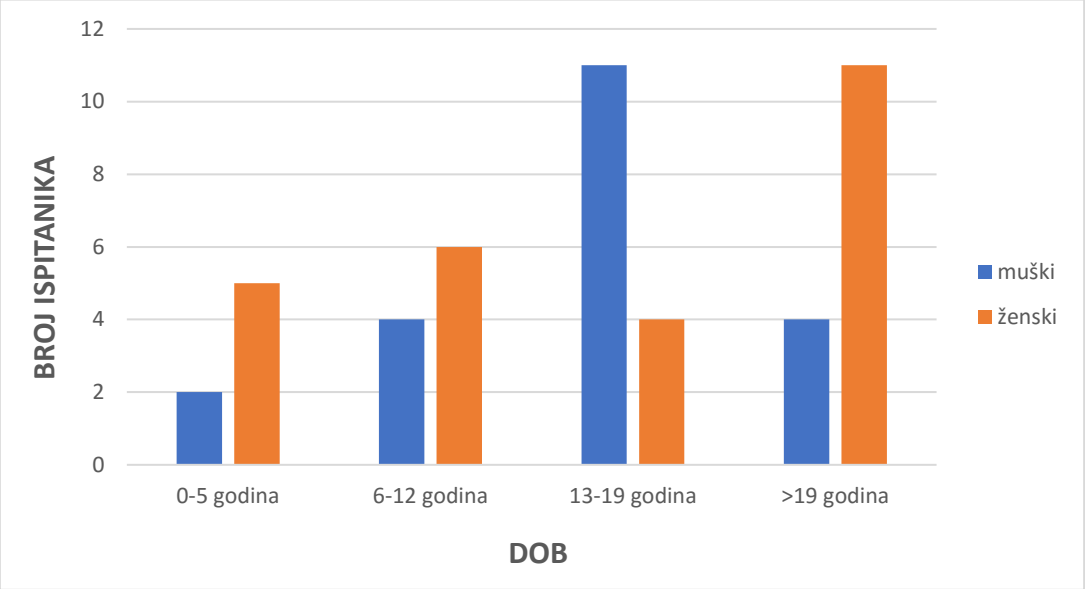
Statistička analiza podataka učinjena je u R softveru. Za utvrđivanje korelacije dvaju varijabli korišten je Spearmanov test rang korelacije, a usporedbe dvaju grupa učinjene su primjenom Mann - Whitney testa.

Radi zaštite identiteta i privatnosti svakom je pacijentu na početku istraživanja pridružena šifra. Osim toga, podatci su statistički grupno analizirani.

4. REZULTATI

4.1. Karakteristike ispitanika

Od 47 bolesnika uključenih u studiju 21/47 (44,7%) bilo je muškog, a 26/47 (55,3%) ženskog spola. Raspon dobi kretao se od minimalnih mjesec dana starosti do maksimalnih 32,31 godinu starosti, uz prosječnu vrijednost dobi od 15,39 godina i medijan dobi od 16,48 godina. Primjenom Mann-Whitney testa usporedili smo ispitanike muškog i ženskog spola prema dobi. Osim navedenoga, izračunali smo i prosječnu vrijednost i medijan dobi odvojeno za oba spola kako bismo zaključili možemo li neka svojstva uspoređivati i prema spolu. Prosječne vrijednosti dobi za oba spola bile su gotovo iste (za bolesnike 15,22 godine, za bolesnice 15,53 godine), dok je medijan dobi bio nešto različit (za bolesnike 16,35 godina, za bolesnice 18,39 godina), no primjenom Mann-Whitney testa ta se razlika nije pokazala značajnom (p=0.7265). Od ukupnog broja bolesnika umrlo je njih troje.



Grafikon 1. **Raspodjela ispitanika prema dobi i spolu**

4.2. Dijagnoza bolesti

Dijagnoza bolesti kod većine, odnosno 32/47 (68,1%) ispitanika postavljena je u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi. Kod narednih 11/47 (23,4%) ispitanika dijagnoza je postavljena do kraja 3. godine života, a nakon toga u svega 4/47 (8,5%) ispitanika (*Tablica 1*).

Tablica 1. **Raspodjela ispitanika prema dobi dijagnoze (N=47)**

DOB	BROJ ISPITANIKA
Novorođenačka i dojenačka dob	32
≥1 - 2 godine	1
≥2 - 3 godine	6
≥3 - 4 godine	4
≥4 - 5 godina	1
≥5 - 6 godina	1
≥6 - 7 godina	1
≥17 godina	1

Uvidom u bolnički informacijski sustav (BIS) podatak o prvim simptomima bolesti pronađen je za 42/47 ispitanika. Bolest se u većine prezentirala nenapredovanjem na tjelesnoj težini, a po učestalosti odmah potom slijede respiratorni simptomi poput kašlja i učestalih respiratornih infekcija te gastrointestinalni simptomi u vidu učestalih i obilnih proljevastih, masnih, smrdljivih stolica (*Tablica 2*). Bitno je istaknuti činjenicu da je kod većine ispitanika riječ bila o kombinaciji simptoma, a ne o samo jednom simptomu bolesti.

Tablica 2. **Raspodjela ispitanika prema prvim simptomima bolesti (N=42)**

PRVI SIMPROM BOLESTI	BROJ ISPITANIKA	%
Nenapredovanje na težini	24	57,1
Respiratorni simptomi	19	45,2
Gastrointestinalni simptomi	19	45,2
Mekonijski ileus	6	14,3
Prolaps rektuma	5	11,9
PseudoBartterov sindrom	5	11,9
Cistična fibroza u obitelji	4	9,5
Pojačano znojenje	2	4,8
Hemolitička anemija	1	2,4

Prilikom postavljanja dijagnoze bolesti kod svih je bolesnika, osim genske analize, određena i koncentracija klorida u znoju. Uvidom u BIS podaci o vrijednostima klorida u znoju pronađeni su za 42/47 ispitanika. Raspon vrijednosti varira od 73 mmol/l do 185 mmol/l, s prosječnom vrijednosti od 110,2 mmol/l i medijanom od 106 mmol/l.

4.3. Pankreasna insuficijencija

4.3.1. Egzokrina funkcija gušterače

Insuficijencija egzokrine funkcije gušterače prisutna je u svih (47/47) ispitanika, što u slučaju neadekvatne terapije ili nepridržavanja iste može dovesti do razvoja malapsorpcijskog sindroma, pothranjenosti, te konačno smrti. Stoga je neizostavni dio terapije pacijenata oboljelih od cistične fibroze oralna primjena pankreasnih enzima u obliku Kreona, čiju količinu bolesnici prilagođavaju ovisno o tjelesnoj težini i veličini obroka. Raspon doze pankreasnih enzima/kg tjelesne mase koje ispitanici prije svakog velikog obroka primjenjuju je od 649,35 i.j./kg do 1914,89 i.j./kg, medijan je 1010,1 i.j./kg, a prosječna vrijednost 1043,17 i.j./kg.

4.3.2. Endokrina funkcija gušterače

Kao što smo već u uvodu naveli, zbog sve veće medijane dobi preživljavanja bolesnika oboljelih od cistične fibroze, udio bolesnika s insuficijencijom endokrine funkcije gušterače sve je veći. Od 47 ispitanika njih 29 (61,7%) ima normalnu toleranciju glukoze, njih 9 (19,15%) poremećenu toleranciju glukoze, a CFRD preostalih 9 bolesnika.

4.3.2.1. Povezanost (in)tolerancije glukoze i dobi

Kako bismo utvrdili povezanost (in)tolerancije glukoze i dobi, ispitanike smo podijelili u 2 skupine: na one s normalnom tolerancijom glukoze (29/47) te na one s poremećenom tolerancijom glukoze i CFRD-om (18/47). Primjenom Mann-Whitney testa dokazana je jaka statistički značajna razlika između navedenih dviju skupina ($p=0.00007529$), odnosno one su dobno različite. Medijan dobi bolesnika s normalnom tolerancijom glukoze (12,52 godine) znatno je manji od medijana dobi onih s poremećenom tolerancijom glukoze i CFRD-om (22 godine).

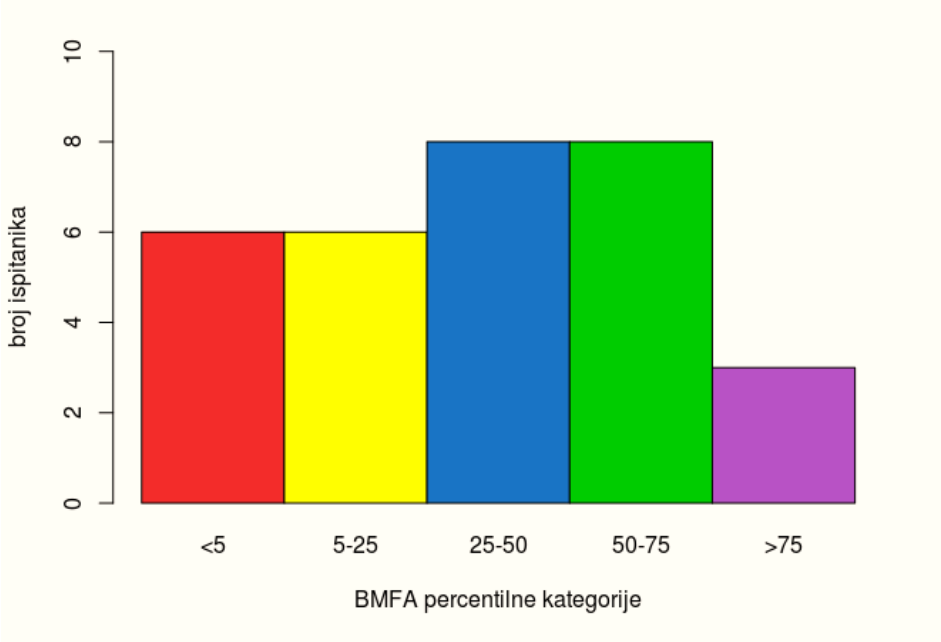
4.4. Status uhranjenosti bolesnika s cističnom fibrozom

Na kontrolnim pregledima redovito se mjere visina i tjelesna težina bolesnika te na temelju navedenoga određuje status uhranjenosti, a slučaju da je on neadekvatan potiče se povećanje dnevnog kalorijskog unosa i primjena enteralnih pripravaka, koje u prehrani

primjenjuje 39/47 naših ispitanika. Osim navedenoga, korigira se doza pankreasnih enzima/kg tjelesne mase koju bolesnici primjenjuju, a neki od bolesnika, odnosno 2/47 redovito tijekom noći i još 2/47 u stanjima pogoršanja bolesti, dodatno koriste i prehranu nazogastričnom sondom.

4.4.1. Ispitanici mlađi od 20 godina

Standardna definicija stupnjeva uhranjenosti prema BMFA percentilnim vrijednostima za osobe mlađe od 20 godina je sljedeća: <5 percentile = pothranjenost; 5-84,99 percentila = normalna uhranjenost; 85-94,99 percentila = povećana tjelesna masa; ≥95 percentile = pretilost. Cilj terapije bolesnika sa cističnom fibrozom je BMFA percentilna vrijednost što bliža 50. percentili, odnosno između 25. i 75. percentile. Kako je pretilost bolesnika s cističnom fibrozom neuobičajena i iznimno rijetka, podijelili smo sve ispitanike u ukupno 5 percentilnih kategorija, od kojih bolesnike s BMFA percentilnom vrijednošću 5-25 svrstavamo u osobe s rizikom za neuhranjenost (*Grafikon 2*).



Grafikon 2. **Raspodjela ispitanika mlađih od 20 godina u BMFA* percentilne kategorije (N=31);** **BMFA=engl. body mass index for age, indeks tjelesne mase za dob*

Ukupan broj ispitanika pedijatrijske dobi u ovom istraživanju je 32/47, međutim 1 ispitanik mlađi je od 2 godine (pacijentima mlađima od 2 godine ne računa se BMFA percentilna vrijednost nego percentilna vrijednost visine za težinu, tj. weight for age, WFA percentilna vrijednost) te je stoga isključen iz ove analize. Raspon BMFA percentilnih vrijednosti kretao se od 0,1 percentile do 93,7 percentila. Prema standardnoj raspodjeli samo 6/31 bolesnika (19,6%) je pothranjeno, odnosno njihova BMFA percentilna vrijednost pada ispod 5.percentile. Međutim, ako tom broju nadodamo i 6 bolesnika s BMFA percentilnom vrijednosti između 5. i 25. percentile odnosno one s rizikom za pothranjenost, njihov udio znatno je veći, odnosno 12/31 ili 38,7%. Većina bolesnika, njih 16/31 (51,6%), zadovoljavajuće je uhranjena s obzirom na dob, odnosno njihova BMFA percentilna vrijednost unutar je raspona od 25. do 75. percentile, a svakako ne treba izostaviti niti 3 bolesnika čija BMFA percentilna vrijednost nadmašuje 75.percentilu, čime se broj zadovoljavajuće uhranjenih penje na 19/31, odnosno 61,3% bolesnika. Međutim, ako granicu za zadovoljavajuću uhranjenost pomaknemo na 50. percentilu (s obzirom da je to ciljna vrijednost za djecu i adolescente oboljele od cistične fibroze), tada je manje od polovine (11/31) bolesnika zadovoljavajuće uhranjeno, a to pokazuje i medijan BMFA percentilnih vrijednosti ispitanika od 35,2 percentile, odnosno prosječna vrijednost od 37,9 percentila.

4.4.2. Ispitanici 20 godina i stariji

Prema vrijednosti indeksa tjelesne mase, odrasle se osobe može kategorizirati na pothranjene osobe (ITM<18,5 kg/m^2), osobe normalne tjelesne težine (ITM=18,5-24,99 kg/m^2), osobe prekomjerne tjelesne težine (ITM=25-29,99 kg/m^2) i pretile osobe (ITM>30 kg/m^2). Cilj terapije bolesnika s cističnom fibrozom odrasle dobi je ITM=22 kg/m^2 za žene, odnosno 23 kg/m^2 za muškarce.

Ukupan broj ispitanika 20 godina i starijih u ovom istraživanju je 15/47. Raspon ITM-a kreće se od 18,6 do 27,8 kg/m^2, medijan ITM-a iznosi 21 kg/m^2, a prosječna vrijednost 21,36 kg/m^2. Prema standardnoj raspodjeli niti jedan bolesnik nije pothranjen, 14/15 bolesnika adekvatno je uhranjeno, a 1/15 ima prekomjernu tjelesnu masu. Međutim, ako granicu ITM-a za adekvatnu uhranjenost pomaknemo na 22 kg/m^2 za žene, odnosno 23 kg/m^2 muškarce, što su ciljne vrijednosti za pacijente odrasle dobi oboljele od cistične fibroze, samo je 3/15 bolesnika adekvatno uhranjeno.

4.5. Visina bolesnika s cističnom fibrozom

Standardna raspodjela osoba mlađih od 20 godina u kategorije visine prema HFA (od engl. height for age) percentilnim vrijednostima je sljedeća: <5=niske osobe; 5-94,99=osobe normalne visine; ≥95=visoke osobe.

Ukupan broj ispitanika pedijatrijske dobi u ovom istraživanju je 32/47, međutim 1 ispitanik mlađi je od 2 godine (pacijentima mlađima od 2 godine ne računa se HFA nego percentilna visina dužine za dob, tj. lenght for age, LFA percentilna vrijednost) te je stoga isključen iz ove analize. Raspon HFA percentilnih vrijednosti kreće se od 0,2 percentile do 98,1 percentile, medijan iznosi 54 percentile, a prosječna vrijednost 49,8 percentila. Prema standardnoj raspodjeli nisko je 4/31 ispitanika, normalne visine je 25/31, a visoko 2/31 ispitanika, odnosno HFA percentilne vrijednosti slijede Gaussovu krivulju normalne distribucije.

4.6. Plućna funkcija

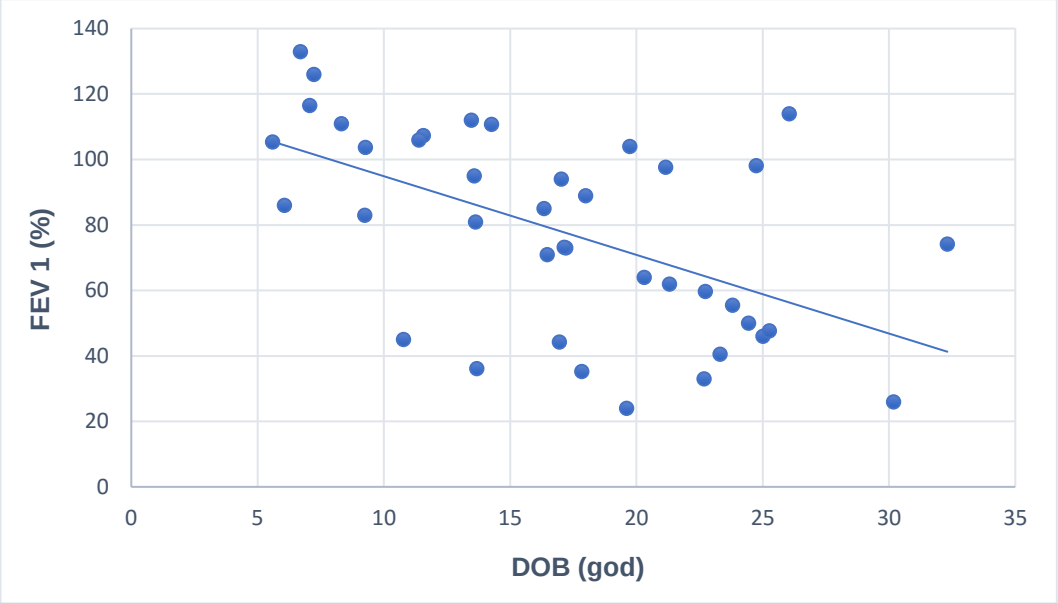
FEV_1 osnovni je pokazatelj plućne funkcije izmjeren spirometrijom. Izražava se kao postotak od očekivane vrijednosti za zdravu populaciju iste visine, dobi i spola. U KBC-u Zagreb kao referentne vrijednosti koriste se one Wanga i suradnika za djecu (81), odnosno Hankinsona i suradnika za odrasle (82).

Na temelju rezultata FEV_1 u analizu plućne funkcije uključeno je 40/47 ispitanika. Od preostalih 7 ispitanika njih četvero mlađe je od 6 godina pa spirometrija nije izvediva, a sljedećih troje isključeno je iz analize zbog slabije suradnje tijekom izvođenja spirometrije i, posljedično, nepouzdanih rezultata. Raspon FEV_1 kreće se od minimalnih 24% do maksimalnih 133%. Prosječna vrijednost FEV_1 je 77,97%, a medijan 81,95%.

Transplantaciju pluća učinilo je 3/47 ispitanika uključenih u istraživanje. Prije transplantacije njihov je respiratorni sustav bio kronično koloniziran bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*, a vrijednosti FEV_1 iznosile su 24%, 26% i 35.3%, što ukazuje na znatno oslabljenu plućnu funkciju.

4.6.1. Povezanost plućne funkcije i dobi

Međusobna povezanost dobi (izražene u godinama) i plućne funkcije procijenjene prema vrijednosti FEV_1 (izraženog u postotcima očekivane vrijednosti) ispitana je Spearmanovim testom rang korelacije. Postoji jaka, statistički značajna, negativna korelacija između dobi i FEV_1 (rho = -0.524015, p=0.000311) (*Grafikon 3*).



Grafikon 3. **Raspodjela dobi (godine) i FEV_1* (% očekivane vrijednosti). N=40;** korelacija: Spearman rho= -0.524015, p=0.000311; linearna regresija Y= -2.403X+118.917; **FEV_1=forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi*

4.6.2. Povezanost plućne funkcije i statusa kolonizacije respiratornog sustava bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i/ili *Staphylococcus aureus*

Uvidom u rezultate bakterioloških analiza iskašljaja ili dubokog brisa grla ustanovljeno je da samo 18/47 (38,3%) ispitanika nije kronično kolonizirano bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i/ili *Staphylococcus aureus*. Od preostalih 29/47 (61,7%) ispitanika njih 11 kronično je kolonizirano bakterijom *Pseudomonas aeruginosa,* njih 10 bakterijom *Staphylococcus aureus*, a preostalih 8 ispitanika kronično je kolonizirano objema bakterijama. S obzirom na pretpostavku da kronična kolonizacija respiratornog sustava dovodi do pogoršanja plućne funkcije bolesnika oboljelih od cistične fibroze, pokušali smo navedeno i potvrditi. Uključivši u

analizu samo one bolesnike s pouzdanim rezultatima FEV_1, ispitanike smo podijelili u 4 skupine: na one kronično kolonizirane isključivo bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* (11/40), na one kronično kolonizirane isključivo bakterijom *Staphylococcus aureus* (10/40), na one kronično kolonizirane objema bakterijama (7/40) i na one čiji respiratorni sustav nije kronično koloniziran (12/40). Navedene skupine međusobno smo uspoređivali primjenom Mann-Whitney testa, uzevši u obzir status kolonizacije i FEV_1. Rezultati su navedeni u nastavku.

Utvrđena je statistički značajna razlika u plućnoj funkciji bolesnika kronično koloniziranih isključivo bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u odnosu na one čiji respiratorni sustav nije kronično koloniziran, uz razinu značajnosti p=0.001294. Tome u prilog govori i medijan FEV_1 bolesnika kronično koloniziranih isključivo bakterijom *Pseudomonas aeruginosa,* koji iznosi 59,7%, u odnosu na medijan FEV_1 bolesnika čiji respiratorni sustav nije kronično koloniziran, koji iznosi 100,7%.

Za razliku od navedenoga, plućna funkcija procijenjena prema vrijednosti FEV_1 bolesnika kronično koloniziranih isključivo bakterijom *Staphylococcus aureus* ne razlikuje se značajno od plućne funkcije bolesnika čiji respiratorni sustav nije kronično koloniziran (p=0.8212). Tome u prilog govori i medijan FEV_1 bolesnika kronično koloniziranih isključivo bakterijom *Staphylococcus aureus* koji iznosi 100,5%.

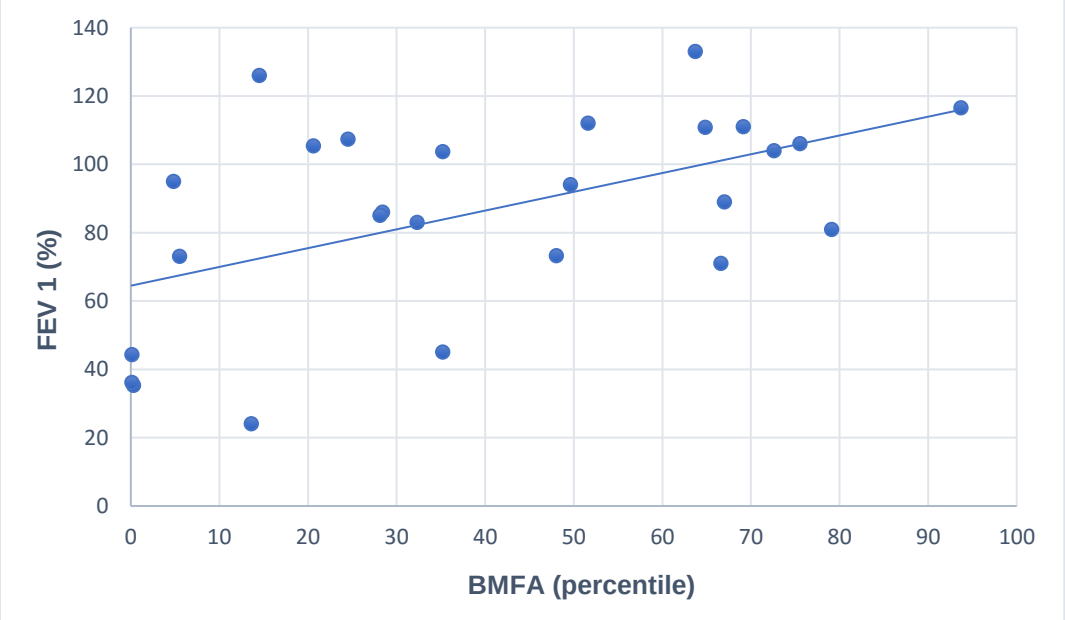
Na temelju navedenih rezultata možemo zaključiti da kronična kolonizacija respiratornog sustava bakterijom *Staphylococcus aureus*, za razliku od kronične kolonizacije bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*, nema utjecaja na plućnu funkciju. Stoga smo, sukladno navedenim rezultatima, u sljedećoj analizi ispitanike podijelili u naredne 2 skupine: skupinu ispitanika kronično koloniziranih isključivo bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i objema bakterijama (18/40) te skupinu ispitanika kronično koloniziranih isključivo bakterijom *Staphylococcus aureus* i onih čiji respiratorni sustav nije kronično koloniziran (22/40) u svrhu povećanja kohorte ispitanika. Time je povećana statistička značajnost rezultata. Utvrđena je jaka statistički značajna razlika u plućnoj funkciji procijenjenoj prema FEV_1 između navedenih dviju skupina, uz razinu značajnosti p=0.00008162. Tome u prilog govori i znatno manji medijan FEV_1 prve skupine, koji iznosi 52,75%, u odnosu na medijan FEV_1 druge skupine ispitanika, koji iznosi 100,7%.

4.7. Povezanost uhranjenosti i plućne funkcije

Za dokazivanje povezanosti uhranjenosti i plućne funkcije korišten je Spearmanov test korelacije. S obzirom na različite metode određivanja statusa uhranjenosti bolesnika ovisno o njihovoj dobi, i za ovu analizu podijelili smo ispitanike u 2 skupine, odnosno na one mlađe od 20 godina (kod kojih se kao mjera uhranjenosti koristi BMFA percentilna vrijednost), i one 20 godina i starije (kod kojih se kao mjera uhranjenosti koristi apsolutna vrijednost ITM-a). Iz analize je isključeno 7/47 ispitanika (zbog dobi manje od 6 godina ili slabije suradnje tijekom izvođenja spirometrije).

4.7.1. Ispitanici mlađi od 20 godina

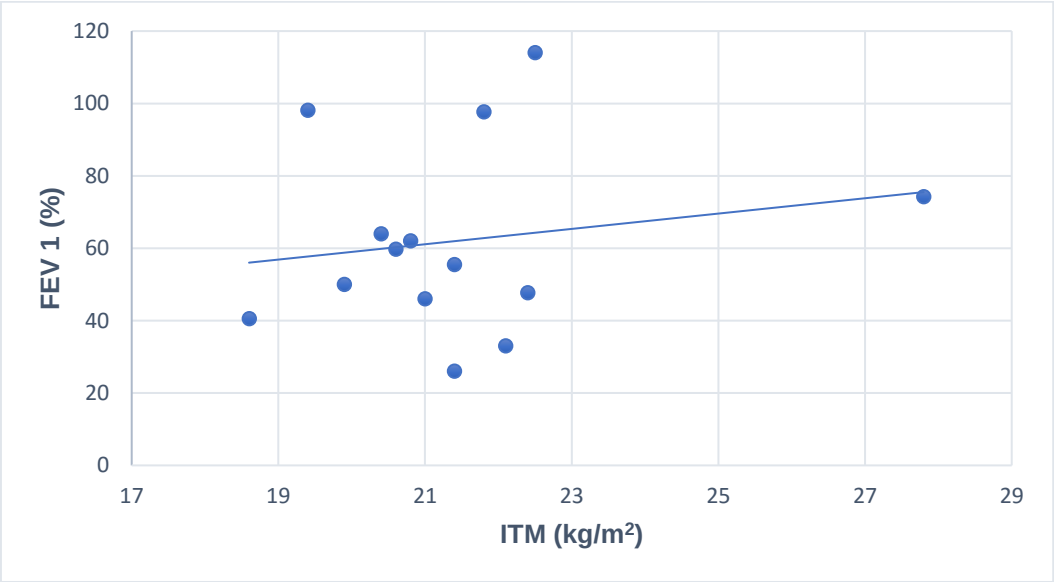
Spearmanovim testom korelacije dokazana je umjereno jaka, statistički značajna, pozitivna korelacija između FEV_1 (izraženog u postotcima očekivane vrijednosti) i BMFA (izražene u percentilama) u ispitanika pedijatrijske dobi (Spearman rho=0.4777702, p=0.006785) (*Grafikon 4)*.



Grafikon 4. **Raspodjela BMFA* (percentile) i FEV_1** (% očekivane vrijednosti) kod ispitanika mlađih od 20 godina. N=26;** korelacija: Spearman rho=0.4777702, p=0.006785; linearna regresija Y=0.5496X+64.4776; **BMFA=engl. body mass index for age, indeks tjelesne mase za dob; **FEV_1=forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi*

4.7.2. Ispitanici 20 godina i stariji

Za ispitanike odrasle dobi korelacija između FEV_1 (izraženog u postotcima očekivane vrijednosti) i ITM-a (izraženog u kg/m^2) mala je i statistički nije značajna (Spearman rho=0.1210122, p=0.3401), što se djelomično može pripisati relativno malom broju ispitanika (N=14) (*Grafikon 5*).



Grafikon 5. **Raspodjela ITM* (kg/m^2) i FEV_1** (% očekivane vrijednosti) kod ispitanika 20 godina i starijih. N=14;** korelacija: Spearman rho=0.1210122, p=0.3401; linearna regresija Y=2.11792X+16.6294; **ITM=indeks tjelesne mase; **FEV_1=forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi*

4.8. Mineralna gustoća kostiju

Bolesnici oboljeli od cistične fibroze imaju veliku sklonost razvoju osteopenije/osteoporoze, što se dokazuje denzitometrijom. Rezultati se prikazuju u obliku T vrijednosti, koja predstavlja odstupanje izmjerene vrijednosti mineralne gustoće kostiju od vršne koštane mase mladih osoba izraženo u standardnim devijacijama. Kriterij za osteopeniju je T vrijednost između -1,1 i -2,4, a kriterij za osteoporozu T vrijednost ≤ -2,5.

Prema podacima iz BIS-a, denzitometrija je učinjena na 40/47 ispitanika. Prema ranije navedenim kriterijima normalnu mineralnu gustoću kostiju imalo je 21/40 (52,5%) ispitanika, osteopeniju 13/40 (32,5%) ispitanika, a osteoporozu 6/40 (15%) ispitanika.

Sljedećim dvjema analizama pokušali smo dobiti odgovor na pitanje postoji li razlika u visini i dobi ispitanika urednog koštanog statusa u odnosu na ispitanike smanjene mineralne gustoće kostiju. Ispitanike smo podijelili u 2 skupine: na one s normalnom mineralnom gustoćom kostiju (21/40) i one sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju, što uključuje osteopeniju i osteoporozu (19/40). Navedene skupine uspoređivali smo primjenom Mann-Whitney testa uzevši u obzir njihovu dob (izraženu u godinama) i visinu procijenjenu prema HFA (od engl. height for age) percentilnoj vrijednosti.

4.8.1. Povezanost mineralne gustoće kostiju i dobi

Usporedbom dobi bolesnika s normalnom i onih sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju utvrđena je statistički značajna razlika uz razinu značajnosti p=0.1959. Drugim riječima, sa 80%-tnom sigurnošću možemo zaključiti da su navedene 2 skupine različite, a tome u prilog govori i medijan dobi bolesnika normalne mineralne gustoće kostiju (13,68 godina) u odnosu na medijan dobi bolesnika smanjene mineralne gustoće kostiju (19,74 godina).

4.8.2. Povezanost mineralne gustoće kostiju i visine ispitanika mlađih od 20 godina

Visina ispitanika procijenjena je prema percentilnoj vrijednost visine za dob, odnosno HFA (od engl. height for age) percentilnoj vrijednosti. U grupi ispitanika s normalnom mineralnom gustoćom kostiju medijan percentile za visinu je 73,4 percentile, u grupi bolesnika s osteopenijom on iznosi 30,15 percentila, a u bolesnika s osteoporozom 4,75 percentila. Dokazana je jaka statistički značajna razlika u HFA percentilnoj vrijednosti između bolesnika s normalnom i bolesnika sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju (osteopenijom ili osteoporozom) uz razinu značajnosti p=0.009765, odnosno s 99%-tnom sigurnošću možemo zaključiti da su ispitanici sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju niži.

5. RASPRAVA

U slučaju postavljanja sumnje na dijagnozu cistične fibroze (bilo temeljem simptoma, bilo temeljem već ranije dijagnosticirane bolesti u obitelji) bitno je navedeno potvrditi ili opovrgnuti kako bi se što ranije započelo s liječenjem. Iako za utvrđivanje dijagnoze identifikacija mutacije nije nužna, prema svjetskim preporukama kao i Postupniku za dijagnozu cistične fibroze Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog zbora, svakom bolesniku kojem se utvrdi dijagnoza cistične fibroze temeljem simptoma bolesti i vrijednosti klorida u znoju savjetuje se učiniti i gensku analizu. Danas se sve više ističe važnost poznavanja mutacija u podlozi bolesti zbog činjenice da suvremena medicina za neke od njih nudi specifičnu terapiju. Osim navedenoga, mutacije je važno poznavati i radi genetskog savjetovanja. Tako se obiteljima s djetetom oboljelim od cistične fibroze daje mogućnost prenatalne dijagnostike u narednim trudnoćama genetskom analizom plodne vode ili korionskih resica posteljice (83). U KBC-u Zagreb vrši se analiza na 32 najučestalije mutacije CFTR gena povezane s bolesti.

Naše istraživanje obuhvatilo je isključivo bolesnike homozigotne za F508del zbog činjenice da je u Republici Hrvatskoj prevalencija navedene mutacije među oboljelima od cistične fibroze 65%. Uključeno je ukupno 47 ispitanika (21 muškog, 26 ženskog spola) liječenih u KBC-u Zagreb u razdoblju od siječnja 2016. do ožujka 2017 godine. Kako mutacija F508del pripada skupini 2 mutacija, dakle težih mutacija, očekivali smo da će i klinička slika ispitanika uključenih u studiju biti teža. Tu smo se, dakako, vodili rezultatima dosadašnjih studija i pokušali utvrditi sličnosti i razlike u odnosu na kohortu bolesnika liječenih u KBC-u Zagreb, dakle u Republici Hrvatskoj. Iako su rezultati dosadašnjih studija opisani su u uvodu rada, u daljnjem ću tekstu ukratko ponoviti nama najbitnije, navesti neke nove te ih usporediti s rezultatima dobivenih ovim istraživanjem.

Sukladno činjenici da mutacija F508del pripada skupini teških mutacija, odnosno ranoj pojavi prvih simptoma bolesti, većini pacijenata bolest se dijagnosticira u ranoj životnoj dobi. Tome u prilog govore i rezultati ovog istraživanja koji pokazuju da je dijagnoza bolesti kod većine, odnosno 32/47 (68,1%) ispitanika postavljena u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi, a nakon 3. godine života samo u 4/47 (8,5%) ispitanika. Ono što iznenađuje najstarija je dob otkrivanja bolesti koja iznosi 17 godina. Naime, uobičajeno je da se dijagnoza u adolescenciji i odrasloj dobi utvrdi u bolesnika s blažim oblikom bolesti, najčešće heterozigota s barem jednom mutacijom iz skupine 4, 5 ili 6 mutacija (10).To bi nas moglo navesti na pomisao da su simptomi kod navedenog ispitanika započeli znatno kasnije u odnosu na one ostalih ispitanika, međutim treba imati na umu velike kulturološke razlike unutar Republike Hrvatske, razlike u

obrazovanju ljudi i njihovom stavu prema bolesti, a tome u prilog govori i činjenica da je kod navedenog ispitanika dijagnoza postavljena tek u uznapredovaloj fazi bolesti.

Ako govorimo o prvim simptomima bolesti, inicijalni klinički simptom ovisi o dobi u kojoj se bolest očituje. Tako je očekivano je da će se u dojenačkoj dobi bolest prezentirati prvenstveno simptomima probavnog sustava (84). Kod većine ispitanika uključenih u ovu studiju bolest se u vrijeme dijagnoze prezentirala kombinacijom simptoma koji upućuju na zahvaćanje više organskih sustava. Najučestaliji prvi simptom u ovoj skupini ispitanika je nenapredovanje na težini (24/42 ispitanika), a odmah potom slijede respiratorni simptomi poput kašlja i učestalih respiratornih infekcija te gastrointestinalni simptomi u vidu učestalih i obilnih proljevastih, masnih, smrdljivih stolica. Mekonijski ileus imalo je 6/47 bolesnika, što je sukladno literaturnim navodima da se 15% bolesnika s cističnom fibrozom inicijalno prezentira ovom komplikacijom bolesti (2). Od ostalih prvih simptoma treba navesti pojačano znojenje, pseudoBartterov sindrom i prolaps rektuma, koji se javlja najčešće u ranoj dječjoj dobi. U 4/42 ispitanika sumnja na bolest postavljena je na temelju već dokazane bolesti u obitelji.

Svim ispitanicima određena je vrijednost klorida u znoju. U većine bolesnika sa cističnom fibrozom vrijednosti klorida u znoju veće su od 60 mmol/l (2), što je sukladno rezultatima ovog istraživanja. Raspon vrijednosti varira od 73 mmol/l do 185 mmol/l, sa prosječnom vrijednosti od 110,2 mmol/l i medijanom od 106 mmol/l.

Sukladno činjenici da danas više od 90% pacijenata oboljelih od cistične fibroze umire od plućne bolesti, najvažniji prognostički marker za djecu oboljelu od cistične fibroze njihova je plućna funkcija (3). Kao što smo i u uvodu naveli, iako je u slučaju plućne bolesti mortalitet kod pacijenata sa 1.do 3. skupinom mutacija veći, postoji velika varijabilnost u plućnoj funkciji između pojedinih bolesnika, što ukazuje na postojanje nekih drugih čimbenika koji imaju veliki utjecaj na plućnu bolest (13). Dinamika ekspresije plućne bolesti je vrlo individualna: dok neki bolesnici vrlo rano razviju promjene na plućima, redukciju plućne funkcije te kolonizaciju bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*, gljivične infekcije i infekcije atipičnim mikobakterijama, drugi imaju oskudnu plućnu simptomatologiju uz eventualne simptome kroničnog rinosinusitisa i polipoze nosa (5). U ovom istraživanju kao parametar plućne funkcije prikupljen je podatak o najboljem FEV_1 u 2016. godini izmjeren spirometrijom prilikom neke od ambulantnih kontrola ili hospitalnog liječenja bolesnika. Raspon FEV_1 kretao se od minimalnih 24% do maksimalnih 133%, što je sukladno spoznajama iz drugih istraživanja navedenih u ovom odlomku.

Jedan od čimbenika koji negativno utječe na plućnu funkciju izloženost je respiratornog sustava infektivnim agensima. Bolesnici s bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u dišnim putevima imaju niži FEV_1 u odnosu na one bez nje (34), a *Staphylococcus aureus* najmnogobrojnija je bakterija pronađena u iskašljaju bolesnika sa cističnom fibrozom (35). Na

temelju analize podataka Europskog registra bolesnika oboljelih od cistične fibroze (80), jasno je uočljivo da plućna funkcija ostaje duže očuvana kod bolesnika koji nisu kolonizirani bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u odnosu na onu bolesnika koloniziranih istom bakterijom. S druge strane, manji broj kronično koloniziranih pacijenta i sve kasnija dob kolonizacije znak su bolje zdravstvene skrbi i kontrole bolesti (85). Na temelju navedenih spoznaja pokušali smo utvrditi postoje li razlike u FEV_1 bolesnika čiji je respiratorni sustav kronično koloniziran bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i/ili *Staphyloccocus aureus* u odnosu na one čiji respiratorni sustav nije kronično koloniziran niti jednom od navedenih bakterija. Rezultati su potvrdili statistički značajnu razliku u plućnoj funkciji bolesnika kronično koloniziranih isključivo bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u odnosu na one čiji respiratorni sustav nije kronično koloniziran, uz razinu značajnosti p=0.001294. Drugim riječima, FEV_1 bolesnika kronično koloniziranih bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* uistinu je manji u odnosu na FEV_1 bolesnika čiji respiratorni sustav nije kronično koloniziran. Za razliku od navedenoga, plućna funkcija procijenjena prema vrijednosti FEV_1 bolesnika kronično koloniziranih isključivo bakterijom *Staphylococcus aureus* jednaka je onoj bolesnika čiji respiratorni sustav nije kronično koloniziran, odnosno navedene dvije skupine ispitanika statistički se ne razlikuju u plućnoj funkciji, uz razinu značajnosti p=0.8212. Konačno, radi povećanja kohorte ispitanika te sukladno navedenim rezultatima (odnosno činjenici da kronična kolonizacija respiratornog sustava bakterijom *Staphylococcus aureus*, za razliku od kronične kolonizacije bakterijom *Pseudomonas aeruginosa*, nema utjecaja na plućnu funkciju) za posljednju smo analizu spojili ispitanike kronično kolonizirane isključivo bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* i one kronično kolonizirane objema bakterijama (18/40) u jednu skupinu, te njihovu plućnu funkciju usporedili sa skupinom ispitanika kronično koloniziranih isključivo bakterijom *Staphylococcus aureus* i onih čiji respiratorni sustav nije kronično koloniziran (22/40). Utvrđena je jaka statistički značajna razlika u plućnoj funkciji procijenjenoj prema FEV_1 između navedenih dviju skupina, uz razinu značajnosti p=0.00008162, što se podudara s rezultatima prve od triju navedenih analiza. U interpretaciji navedenih rezultata svakako treba imati na umu činjenicu da u ovoj analizi nismo uzeli u obzir medijan dobi pojedinih skupina bolesnika, koji pokazuje velike razlike. Tako je medijan dobi ispitanika čiji respiratorni sustav nije kronično koloniziran znatno manji (9,26 godina) u odnosu na ispitanike kronično kolonizirane isključivo bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* (19,97 godina), ispitanike kronično kolonizirane isključivo bakterijom *Staphylococcus aureus* (14,27 godina), odnosno ispitanike kronično kolonizirane objema bakterijama (25,02 godina). Teško je stoga zaključiti u kojem je omjeru pad plućne funkcije posljedica povećanja dobi ispitanika, a u kojem same kronične kolonizacije, te jesu li i u kojem omjeru navedeni parametri povezani.

Drugi najvažniji prognostički marker za djecu oboljelu od cistične fibroze njihov je nutritivni status, stoga su mnogobrojna istraživanja pokrenuta upravo s ciljem utvrđivanja njegovog načina djelovanja na preživljenje. Također se postavilo pitanje postoji li povezanost nutritivnog statusa s nekim drugim čimbenicima poput dobi i spola te jesu li ga noviji načini terapije i njege uspjeli poboljšati. U Danskoj su provedene dvije studije na tu temu. Studija Laursena i suradnika (86) utvrdila je znatan porast ITM-a kod Danaca oboljelih od cistične fibroze, a studija Nira i suradnika (87) visinu bolesnika sukladnu onoj standardne populacije u svim dobnim skupinama, težinu i ITM sukladne onima standardne populacije kod prepubertalne djece, i njihove niže vrijednosti kod adolescenata i odraslih pacijenata u odnosu na vrijednosti zdrave populacije. Cjelokupna njega, prehrana i terapija nastoje se sve više individualizirati odnosno prilagoditi pojedincu, te se stoga smatraju najvažnijim čimbenicima za porast ITM-a kod navedenih ispitanika. Kako bolesnici homozigotni za F508del razvijaju težu kliničku sliku postavilo se pitanje jesu li rezultati prethodnih studija primjenjivi i na njih. Stoga su Keller i suradnici (88) na populaciji homozigota za F508del napravili istraživanje kojim se nastojalo utvrditi postoji li povezanost između rasta i plućne funkcije kao što je navedeno u nekim dosadašnjim istraživanjima, je li rast bolesnika s cističnom fibrozom doista sukladan onome standardne populacije te postoji li poboljšanje u rastu i plućnoj funkciji u odnosu na bolesnike sa istom mutacijom rođene 10 godina ranije. Rezultati su pokazali sljedeće. Kod dječaka visina je sukladna onoj standardne populacije, no težina je manja u odnosu na dob, pa je njihov konačan ITM niži. S druge strane, kod djevojčica su i visina i težina niže u odnosu na dob, te je stoga njihov konačan ITM u granicama normale. Time je dokazano da je rast djece s cističnom fibrozom i dalje manji u odnosu na zdravu populaciju, no istodobno je uočeno poboljšanje u odnosu na djecu 10 godina stariju, što se posebno uočilo kod muške djece čija je visina dosegla visinu zdrave djece. Kad govorimo o plućnoj funkciji, njeno poboljšanje u odnosu na djecu rođenu 10 godina ranije nije dokazano. Zabilježeno je njeno pogoršanje s dobi (ali uz velike varijabilnosti), a povezanost s rastom nije utvrđena. Usporedba rezultata našeg istraživanja i rezultata istraživanja navedenih u ovom odlomku (86-88) opisana je u nastavku.

Visinu bolesnika s cističnom fibrozom mlađih od 20 godina procijenili smo prema HFA (od engl. height for age) percentilnoj vrijednosti. Pri tome je korištena standardna raspodjela HFA percentilnih vrijednosti u sljedeće 3 kategorije: <5 percentila=niske osobe; 5-94,99 percentila=osobe normalne visine; ≥95 percentila=visoke osobe. Raspon HFA percentilnih vrijednosti kretao se od 0,2 percentile do 98,1 percentile, medijan je iznosio 54 percentile, a prosječna vrijednost 49,8 percentila. Prema standardnoj raspodjeli nisko je bilo 4/31 ispitanika, normalne visine je 25/31, a visoko 2/31 ispitanika. Sukladno tome zaključili smo da je visina

bolesnika oboljelih od cistične fibroze zaista sukladna onoj standardne populacije, i to za oba spola, za razliku od studije Kellera i suradnika (88) koja je dokazala isto samo za muški spol.

Za analizu uhranjenosti ispitanici su podijeljeni u dvije skupine prema dobi: na one mlađe od 20 godina, kod kojih je korištena BMFA percentilna vrijednost (odnosno relativna vrijednost ITM-a spram dobi) te na one 20 godina i starije, kod kojih je korišten ITM u obliku apsolutne vrijednosti. Za bolesnike mlađe od 20 godina raspon BMFA percentilnih vrijednosti kreće se od 0,1 percentile do 93,7 percentila. Prema standardnoj raspodjeli samo 6 bolesnika (19,6%) je pothranjeno, odnosno njihova BMFA percentilna vrijednost pada ispod 5.percentile. Međutim, ako granicu za zadovoljavajuću uhranjenost pomaknemo na 50. percentilu (s obzirom da je to ciljna vrijednost za djecu i adolescente oboljele od cistične fibroze), tada je manje od polovine (11/31) bolesnika zadovoljavajuće uhranjeno, a to pokazuje i medijan BMFA percentilnih vrijednosti ispitanika od 35,2 percentile, odnosno prosječna vrijednost od 37,9 percentila. Za bolesnike 20 godina i starije raspon ITM-a kreće se od 18,6 do 27,8 kg/m^2, medijan ITM-a iznosi 21 kg/m^2, a prosječna vrijednost 21,36 kg/m^2. Prema standardnoj raspodjeli niti jedan bolesnik nije pothranjen, 14/15 bolesnika adekvatno je uhranjeno, a 1/15 ima prekomjernu tjelesnu masu. Međutim, ako granicu ITM-a za adekvatnu uhranjenost pomaknemo na 22 kg/m^2 za žene, odnosno 23 kg/m^2 muškarce samo je 3/15 bolesnika adekvatno uhranjeno. Sukladno dobivenim rezultatima zaključujemo da je tjelesna težina bolesnika oboljelih od cistične fibroze, usprkos sve većoj individualizaciji terapije, i dalje manja u odnosu na onu standardne populacije.

Konačno, u studiji Kellera i suradnika (88) zabilježeno je pogoršanje plućne funkcije s dobi, što je potvrđeno i ovim istraživanjem. Spearmanovim testom rang korelacije dokazana je jaka, statistički značajna, negativna korelacija između dobi i FEV_1 (rho = -0.524015, p=0.000311).

Nakon što smo utvrdili pad FEV_1 s dobi i smanjenu tjelesnu težinu bolesnika oboljelih od cistične fibroze slijedilo je pitanje postoji li povezanost između navedenih dvaju parametara. Rezultati nekih studija pokazali su znatnu povezanost između FEV_1 i statusa uhranjenosti u smislu pogoršanja plućne funkcije i ranije kolonizacije respiratornog sustava bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* kod slabije uhranjenih bolesnika (89, 90). Studija Konstanta i suradnika (90) utvrdila je lošiju plućnu funkciju djece oboljele od cistične fibroze u dobi od 6 godina koja su u dobi od 3 godine bila slabije uhranjena u odnosu na plućnu funkciju djece iste dobi koja su u dobi od 3 godine bila dobro uhranjena, što nije ovisilo o stanju uhranjenosti u trenutku izvođenja spirometrije. Jedno od mogućih objašnjenja je da u ranoj dobi, kada se zbiva diferencijacija plućnog tkiva, neadekvatna uhranjenost ugrožava normalni razvoj pluća, što rezultira slabijom plućnom funkcijom u kasnijem životu (91, 92). Spearmanovim testom

korelacije dokazana je umjereno jaka, statistički značajna, pozitivna korelacija između FEV_1 (izraženog u postotcima očekivane vrijednosti) i BMFA (izražene u percentilama) u ispitanika mlađih od 20 godina (Spearman rho=0.4777702, p=0.006785), što potvrđuje rezultate navedenih studija. Za ispitanike 20 godina i starije korelacija između FEV_1 (izraženog u postotcima očekivane vrijednosti) i ITM-a (izraženog u kg/m^2) mala je i statistički nije značajna (Spearman rho=0.1210122, p=0.3401), što se djelomično može pripisati relativno malom broju ispitanika (N=14), međutim, povećanjem njihovog broja statistička značajnost i korelacija bi se vrlo vjerojatno povećale, što daje materijala za neka buduća istraživanja.

Za bolesnike oboljele od cistične fibroze karakteristična je insuficijencija egzokrine funkcije gušterače koja je prisutna gotovo isključivo kod 1. do 3. skupine mutacija, dakle kod težih mutacija kojima pripada i mutacija F508del. Defekt u CFTR proteinu dovodi do zadržavanja klorida (time soli, vode i bikarbonata) u epitelnim stanicama gušterače, pa dolazi do dehidracije i povećanja kiselosti sekreta u izvodnim kanalima, što uzrokuje njihovu opstrukciju, propadanje acinusa te gubitak egzokrine funkcije gušterače. Posljedično tome, izuzetno mali broj bolesnika (5-10%) ima održanu apsorpciju masti, ugljikohidrata i bjelančevina bez supstitucije, stoga je kod većine bolesnika u svrhu kontrole malapsorpcijskog sindroma nužna nadoknada pankreasnih enzima uz dodatak vitamina i mikroelemenata. Pri tome uvijek valja misliti i na druge moguće uzroke malapsorpcije kao što su smanjena alkaličnost crijevnog sadržaja, sindrom bakterijskog prerastanja te usporen tranzit, neadekvatna digestija i apsorpcija hranjivih tvari zbog drugih uzroka vezanih uz sluznicu probavnog sustava (92). Rezultati naše studije potvrdili su navedeno. Insuficijencija egzokrine funkcije gušterače prisutna je u svih (47/47) ispitanika, zbog čega svi ispitanici koriste nadomjestak pankreasnih enzima u obliku Kreona. Raspon količine pankreasnih enzima/kg tjelesne mase koje ispitanici prije svakog velikog obroka primjenjuju je od 649,35 i.j./kg do 1914,89 i.j./kg, medijan je 1010,1 i.j./kg, a prosječna vrijednost 1043,17 i.j./kg, što je u skladu s općim preporukama (93). U usporedbi s podacima Američkog registra bolesnika oboljelih od cistične fibroze (94), prosječna doza pankreasnih enzima u naših ispitanika nešto je niža od one američkih bolesnika, kod kojih prosječna vrijednosti pankreasnih enzima/kg tjelesne mase za bolesnike stare od 2 do 19 godina iznosi 1856 i.j./kg, a za bolesnike 20 godina i starije 1773 i.j./kg.

Osim egzokrine, sve je češća pojava poremećaja i endokrine funkcije gušterače zahvaljujući sve većoj medijanoj dobi preživljavanja bolesnika, koja se danas procjenjuje na 36,8 godina (2). Veliki broj djece iza puberteta ima poremećenu toleranciju glukoze, a iza 35. godine života čak 30% bolesnika razvija dijabetes u sklopu cistične fibroze, tzv. CFRD (od engl. cystic fibrosis related diabetes), što se smatra lošim prognostičkim znakom (4). Vjeruje se da pravovremeno otkrivanje poremećene tolerancije glukoze i njeno liječenje smanjuje

negativne posljedice ove komplikacije na cjelokupni tijek bolesti (95). U Hrvatskoj se stoga slijede preporuke o jednogodišnjoj provjeri tolerancije glukoze u svih bolesnika nakon 10. godine života. U našoj studiji je od 47 ispitanika njih 29 (61,7%) imalo normalnu toleranciju glukoze, a medijan dobi u ovoj skupini je 12,52 godine. Medijan dobi ostalih ispitanika (18/47) je 22 godine, od kojih poremećenu toleranciju glukoze ima njih 9/47 (19,15%), a CFRD preostalih 9 ispitanika. Primjenom Mann-Whitney testa dokazana je jaka statistički značajna razlika između dobi ispitanika s normalnom tolerancijom glukoze i onih s poremećenom tolerancijom glukoze i CFRD-om, s razinom značajnosti p=0.00007529, odnosno utvrđen je pad endokrine funkcije gušterače s dobi.

Brojna istraživanja pokazala su smanjenu mineralnu gustoću kostiju pacijenata oboljelih od cistične fibroze u odnosu na zdravu populaciju posljedično neravnoteži između proizvodnje i resorpcije kostiju (96, 97), a studijom Kinga i suradnika (98) dokazana je njena povezanost s F508del mutacijom, muškim spolom, nižom vrijednosti 25-hidroksivitamina D, malnutricijom i slabijom plućnom funkcijom procijenjenom prema rezultatima FEV_1. Stoga je posljednji parametar kojeg smo u ovom istraživanju promatrali upravo mineralna gustoća kostiju i njena povezanost s visinom i dobi ispitanika. Rezultati su pokazali sljedeće. Normalnu mineralnu gustoću kostiju imalo je 21/40 (52,5%) ispitanika. Medijan dobi u ovoj skupini je 13,68 godina. Ostali bolesnici, s medijanom dobi od 19,74 godine, statistički su značajno stariji (p=0.1959). Od njih osteopeniju je imalo 13/40 (32,5%) ispitanika, a osteoporozu 6/40 (15%) ispitanika. Očekivano je da pojavnost osteoporoze raste s dobi bolesnika, kao što je i slučaj u općoj populaciji. Prema podacima Američkog registra bolesnika za 2015. godinu (94), dvadesetak posto bolesnika oboljelih od cistične fibroze u dobi između 20 i 30 godina ima osteoporozu. U skupini bolesnika mlađih od 20 godina usporedili smo percentilne vrijednosti visine za dob (HFA percentilne vrijednosti) s obzirom na mineralnu gustoću kostiju. Utvrđena je jaka statistički značajna razlika uz razinu značajnosti p=0.009765, odnosno sa 99%-tnom sigurnošću možemo zaključiti da su navedene 2 skupine ispitanika različite. Uzevši u obzir navedenu razinu značajnosti i medijan HFA percentilnih vrijednosti bolesnika s normalnom mineralnom gustoćom kostiju (73,4 percentile) u odnosu na onaj bolesnika s osteopenijom (30,15 percentila), odnosno osteoporozom (4,75 percentila), možemo zaključiti da su bolesnici sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju značajno niži u odnosu na one sa normalnom mineralnom gustoćom kostiju. Ovaj podatak važan je u kontekstu činjenice da je normalan rast bolesnika pedijatrijske dobi jedan od terapijskih ciljeva bolesnika oboljelih od cistične fibroze, odnosno da se odstupanje od očekivanog rasta s obzirom na genetski potencijal može tumačiti kao pokazatelj lošije kontrole bolesti (90, 92).

6. ZAKLJUČAK

Karakteristike bolesnika s cističnom fibrozom homozigotnih za mutaciju F508del koji se liječe u Kliničkom bolničkom centru Zagreb ne razlikuju se od očekivanih prema podacima iz dosadašnjih studija.

1. Dijagnoza bolesti kod većine, odnosno 32/47 (68,1%) ispitanika postavljena u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi, s nenapredovanjem na težini kao najučestalijim simptomom kojeg odmah potom slijede gastrointestinalni i respiratorni simptomi. Kod većine ispitanika riječ je bila o kombinaciji simptoma koji upućuju na zahvaćanje više organskih sustava već u trenutku otkrivanja bolesti.
2. Svi pacijenti imaju povišene vrijednosti klorida u znoju sa rasponom vrijednosti od 73 mmol/l do 185 mmol/l, prosječnom vrijednosti od 110,2 mmol/l i medijanom od 106 mmol/l.
3. Plućna funkcija pokazuje velike varijabilnosti s rasponom FEV_1 od minimalnih 24% do maksimalnih 133%.
4. Spearmanovim testom rang korelacije potvrđeno je pogoršanje plućne funkcije s dobi (postoji jaka, statistički značajna, negativna korelacija između dobi i FEV_1; rho = -0.524015, p=0.000311).
5. U pogledu povezanosti kronične kolonizacije respiratornog sustava i plućne funkcije procijenjene prema vrijednosti FEV_1, dokazana je slabija plućna funkcija ispitanika kronično koloniziranih isključivo bakterijom *Pseudomonas aeruginosa* u odnosu na onu nekoloniziranih ispitanika (p=0.001294). Za kolonizaciju bakterijom *Staphylococcus aureus* nije dokazan utjecaj na plućnu funkciju (p=0.8212).
6. Raspon HFA (od engl. height for age) percentilnih vrijednosti kretao se od 0,2 percentile do 98,1 percentile, medijan je iznosio 54 percentile, a prosječna vrijednost 49,8 percentila. Prema standardnoj raspodjeli nisko je bilo 4/31 ispitanika, normalne visine je 25/31, a visoko 2/31 ispitanika. Na temelju navedenog zaključujemo da je visina bolesnika oboljelih od cistične fibroze sukladna onoj standardne populacije.
7. Tjelesna težina bolesnika oboljelih od cistične fibroze, usprkos sve većoj individualizaciji terapije, i dalje je manja u odnosu na tjelesnu težinu standardne populacije. Za bolesnike mlađe od 20 godina raspon BMFA percentilnih vrijednosti kreće se od 0,1 percentile do 93,7 percentila s medijanom od 35,2 percentile i prosječnom vrijednosti od 37,9 percentila. Poželjnu uhranjenost za pacijente oboljele od cistične fibroze, tj. BMFA percentilnu vrijednost ≥ 50. percentile, ima manje od polovine (11/31) ispitanika pedijatrijske dobi. Za bolesnike 20 godina i starije raspon ITM-a kreće se od 18,6 do 27,8 kg/m^2, medijan iznosi 21 kg/m^2, a prosječna vrijednost

21,36 kg/m^2. Ako granicu ITM-a za adekvatnu uhranjenost pomaknemo na 22 kg/m2 za žene, odnosno 23 kg/m^2 muškarce (što su ciljne vrijednosti za pacijente odrasle dobi oboljele od cistične fibroze) samo je 3/15 bolesnika adekvatno uhranjeno.

8. Spearmanovim testom rang korelacije dokazan je utjecaj stupnja uhranjenosti na plućnu funkciju ispitanika mlađih od 20 godina (postoji umjereno jaka, statistički značajna, pozitivna korelacija između FEV_1 i BMFA percentilne vrijednosti; rho=0.4777702, p=0.006785). Kod skupine ispitanika 20 godina i starijih uočen je sličan trend, ali nema statistički značajne korelacije, vjerojatno zbog malog broja ispitanika.
9. Insuficijencija egzokrine funkcije gušterače prisutna je u svih (47/47) ispitanika, što je sukladno već ranije dokazanoj dobroj povezanosti između CFTR genotipa i egzokrine funkcije gušterače. Svi ispitanici koriste nadomjestak pankreasnih enzima u obliku Kreon preparata. Prosječna doza pankreasnih enzima/kg tjelesne mase koju prije svakog velikog obroka primjenjuju je 1043,17 i.j./kg, što je u skladu s općim preporukama.
10. Primjenom Mann-Whitney testa dokazan je gubitak endokrine funkcije gušterače s dobi (postoji jaka statistički značajna razlika između dobi ispitanika s normalnom tolerancijom glukoze i onih s poremećenom tolerancijom glukoze i CFRD-om; p=0.00007529).
11. Usporedbom dobi bolesnika sa normalnom i onih sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju pronađena je statistički značajna razlika uz razinu značajnosti p=0.1959, tj. koštani status starijih ispitanika je lošiji. Nadalje, usporedbom percentile za visinu bolesnika mlađih od 20 godina sa normalnom i onih sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju, pronađena je jaka statistički značajna razlika uz razinu značajnosti p=0.009765. Uzevši u obzir navedenu razinu značajnosti i medijan percentile za visinu bolesnika sa normalnom mineralnom gustoćom kostiju (73,4 percentile) u odnosu na onaj bolesnika s osteopenijom (30,15 percentila), odnosno osteoporozom (4,75 percentila), možemo zaključiti da su bolesnici sa smanjenom mineralnom gustoćom kostiju niži u odnosu na one sa normalnom mineralnom gustoćom kostiju.

7. ZAHVALE

Željela bih zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Duški Tješić-Drinković na uloženom trudu i vremenu te pomoći pruženoj tijekom izrade ovog diplomskog rada. Zahvaljujem Petri Martinjak, studentici 4. godine Prirodoslovno-matematičkog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i dragoj prijateljici, na pomoći oko statističke obrade podataka.

Posebne zahvale mojoj obitelji te Nives, Hani i Filipu na nesebičnoj i velikoj potpori pruženoj tijekom cjelokupnog studija. Mama, bez tebe bi sve to bilo puno teže.

8. LITERATURA

1. Davis PB, Drumm M, Konstan MW. Cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 1996;154:1229-56.
2. Tješić-Drinković Dorian, Tješić-Drinković Duška, Kelečić J, Votava-Raić A. Cistična fibroza: varijabilnost kliničke slike. Pedijatrija danas. 2008;4(1):23-32.
3. De Boeck C. Diagnostic Procedures, Clinical Characteristics and Counseling in CF. Ann Nestle. 2006;64:119-129.
4. Sokol RJ, Durie PR. Recommendations for management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1999;28 (suppl1):S1-S13.
5. Rosenbluth DB, Wilson K, Ferkol T, Schuster DP. Lung function decline in cystic fibrosis patients and timing for transplantation referral. Chest. 2004;126:412.
6. Moran A, Hardin D, Rodman D, Allen HF, Beall RJ, Borowitz D i sur. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. Diabetes Res Clin Pract. 1999;45:61-73.
7. Mascarenhas MR. Treatment of gastrointestinal problems in cystic fibrosis. Curr Treat Options Gastroenterol. 2003;6:427-41.
8. di Sant´ Agnese PA, Darling RC, Perera GA. Abnormal electrolyte composition of sweat in cystic fibrosis of the pancreas. Pediatrics. 1953;12:549-63.
9. Bear CE, Li CH, Kartner N, Bridges RJ, Jensen TJ, Ramjeesingh M i sur. Purification and functional reconstitution of the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR). Cell. 1991;68:809-18.
10. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. Respiration. 2000;67:117-133.
11. Wilschanski M, Zielenski J, Markiewicz D, Tsui LC, Corey M, Levison H i sur. Correlation of sweat chloride concentration whit the classes of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator gene mutations. J Pediatr. 1995;127:705-10.
12. Gan KH, Veeze HJ, van den Ouweland AM, Halley DJ, Scheffer H, van der Hout A i sur. A cystic fibrosis mutation associated with mild lung disease. N Eng J Med. 1995;333:95-9.
13. McKone EF, Goss CH, Aitken ML. CFTR genotype as a predictor of prognosis in cystic fibrosis. Chest. 2006;130:1441-1447
14. Demko CA, Byard PJ, Davis PB. Gender differences in cystic fibrosis: Pseudomonas aeruginosa infection. J Clin Epidemiol. 1995;48:1041–1049.
15. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. J Pediatr. 1997;131:809–814.

16. Allen JR, McCauley JC, Selby AM, Waters DL, Gruca MA, Baur LA i sur. Differences in resting energy expenditure between male and female children with cystic fibrosis. J Pediatr. 2003;142:15–19.
17. Widerman E, Millner L, Sexauer W, Fiel S. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. Chest. 2000;118:427–433.
18. Truby H, Paxton AS. Body image and dieting behavior in cystic fibrosis. Pediatrics. 2001;107:e92.
19. Willis E, Miller R, Wyn J. Gendered embodiment and survival for young people with cystic fibrosis. Soc Sci Med. 2001;53:1163-1174.
20. Milla CE, Billings J, Moran A. Diabetes is associated with dramatically decreased survival in female but not male subjects with cystic fibrosis. Diabetes Care. 2005;28:2141–2144.
21. Rodman DM, Polis JM, Heltshe SL, Sontag MK, Chacon C, Rodman RV i sur. Late diagnosis defines a unique population of long-term survivors of cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2005;171:621–626.
22. Verma N, Bush A, Buchdahl R. Is there still a gender gap in cystic fibrosis? Chest. 2005;128:2824–2834.
23. Stern M, Wiedemann B, Wenzlaff P, German Cystic Fibrosis Quality and Assessment Group. From registry to quality management: the German cystic fibrosis quality assessment project 1995-2006. Eur Respir J. 2008;31:29–35.
24. Fogarty AW, Britton J, Clayton A, Smyth AR. Are measures of body habitus associated with mortality in cystic fibrosis? Chest. 2012;142:712–717.
25. Britton JR. Effects of social class, sex, and region of residence on age at death from cystic fibrosis. BMJ. 1989;298:483-487.
26. Schechter MS, Shelton BJ, Margolis PA, Fitzsimmons SC. The association of socioeconomic status with outcomes in cystic fibrosis patients in the United States. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163:1331–1337.
27. O'Connor GT, Quinton HB, Kneeland T, Kahn R, Lever T, Maddock J i sur. Median household income and mortality rate in cystic fibrosis. Pediatrics. 2003;111:e333– e339.
28. Rubin BK. Exposure of children with cystic fibrosis to environmental tobacco smoke. N Engl J Med. 1990;323:782–788.
29. Campbell PW, Parker RA III, Roberts BT, Krishnamani MR, Phillips JA III. Association of poor clinical status and heavy exposure to tobacco smoke in patients with cystic fibrosis who are homozygous for the F508 deletion. J Pediatr. 1992;120:261-264.
30. Kovesi T, Corey M, Levison H. Passive smoking and lung function in cystic fibrosis. Am Rev Respir Dis. 1993;148:1266-1271.

31. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F, Vora H, Thomas D, Berhane K i sur. The effect o fair pollution on lung development from 10 to 18 years of age. N Engl J Med. 2004;351:1057-1067.
32. Pope CA, Thun MJ III, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE i sur. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults. Am J Respir Crit Care Med. 1995;151:669-674.
33. Wheeler BW, Ben-Shlomo Y. Environmental equity, air quality, socioeconomic status, and respiratory health: a linkage analysis of routine data from the Health Survey for England. J Epidemiol Community Health. 2005;59:948-954.
34. Nixon GM, Armstrong DS, Carzino R , Carlin JB, Olinsky A, Robertson CF i sur. Clinica outcome after early Pseudomonas aeruginosa infection in cystic fibrosis. J Pediatr. 2001;138:699-704.
35. Stone A, Saiman L. Update on the epidemiology and management of Staphylococcus aureus, including methicillin-resistant Staphylococcus aureus, in patients with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2007;13:515-521.
36. Ren CL, Morgan WJ, Konstan MW, Schechter MS, Wagener JS, Fisher KA i sur. Presence of methicillin resistant Staphylococcus aureus in respiratory cultures from cystic fibrosis patients is associated with lover lung function. Pediatr Pulmonol. 2007;42:513-518.
37. Hiatt PW, Grace SC, Kozinetz CA, Raboudi SH, Treece DG, Taber LH i sur. Effects of viral lower respiratory tract infection on lung function in infants with cystic fibrosis. Pediatrics. 1999;103:619-626.
38. Armstrong D, Grimwood K, Carlin JB, Carzino R, Hull J, Olinsky A i sur. Severe viral respiratory infections in infants with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 1998;26:371-379.
39. Steinkamp G, vonderHardt H. Improvement of nutritional status and lung function after longterm nocturnal gastrostomy feedings in cystic fibrosis. J Pediatr. 1994;124:244–249.
40. Ievers CE, Brown RT, Drotar D, Caplan D, Pishevar BS, Lambert RG. Knowledge of physician prescriptions and adherence to treatment among children with cystic fibrosis and their mothers. J Dev Behav Pediatr. 1999;20:335-343.
41. Lask B. Non-adherence to treatment in cystic fibrosis. J R Soc Med. 1994;87(Suppl 21):25-27.
42. Quittner AL, Drotar D, Ievers-Landis C, Seidner D, Slocum N, Jacobsen J. Adherence to medical treatments in adolescents with cystic fibrosis: the development and evaluation of family-based interventions. U: Drotar D, ur. Promoting Adherence to Medical Treatment in Childhood Chronic Illness: Concepts, Methods, and Interventions. Mahwah, New Jersey: Erlbaum Associates; 2000.

43. Anthony H, Paxton S, Bines J, Phelan P. Psychosocial predictors of adherence to nutritional recommendations and growth outcomes in children with cystic fibrosis. J Psychosom Res. 1999; 47:623–634.
44. Sims EJ, Mugford M, Clark A, Aitken D, McCormick J, Mehta G i sur. Economic implications of newborn screening for cystic fibrosis: a cost of illness retrospective cohort study. Lancet. 2007;369:1187–1195.
45. McKay KO, Waters DL, Gaskin KJ. The influence of newborn screening for cystic fibrosis on pulmonary outcomes in New South Wales. J Pediatr. 2005;147(Suppl 1):S47–S50.
46. Vanscoy LL, Blackman SM, Collaco JM, Bowers A, Lai T, Naughton K i sur. Heritability of lung disease severity in cystic fibrosis. Am J Respir Crit Care Med. 2007;175:1036–1043.
47. Hull J, Thomson AH. Contribution of genetic factors other than CFTR to disease severity in cystic fibrosis. Thorax. 1998;53:1018–1021.
48. Wilson AG, diGiovine FS, Blakemore AI, Duff GW. Single base polymorphism in the human tumour necrosis factor alpha (TNF alpha) gene detectable by NcoI restriction of PCR product. Hum Mol Genet. 1992;1:353.
49. Turner DM, Williams DM, Sankaran D, Lazarus M, Sinnott PJ, Hutchinson IV. An investigation of polymorphism in the interleukin-10 gene promoter. Eur J Immunogenet. 1997;24:1–8.
50. Aron Y, Polla BS, Bienvenu T, Dall'ava J, Dusser D, Hubert D. HLA class II polymorphism in cysticfibrosis. A possible modifier of pulmonary phenotype. Am J Respir Crit Care Med. 1999;159:1464–1468.
51. Eisen DP, Minchinton RM. Impact of mannose-binding lectin on susceptibility to infectious diseases. Clin Infect Dis. 2003;37:1496–1505.
52. Jack DL, Read RC, Tenner AJ, Frosch M, Turner MW, Klein NJ. Mannose-binding lectin regulates the inflammatory response of human professional phagocytes to Neisseria meningitidis serogroup B. J Infect Dis. 2001;184:1152–1162.
53. Garred P, Pressler T, Madsen HO, Frederiksen B, Svejgaard A, Hoiby N i sur. Association of mannose-binding lectin gene heterogeneity with severity of lung disease and survival in cystic fibrosis. J Clin Invest. 1999;104:431–437.
54. Trevisiol C, Boniotto M, Giglio L, Poli F, Morgutti M, Crovella S. MBL2 polymorphisms screening in a regional Italian CF Center. J Cyst Fibros. 2005;4:189–191.
55. McDougal KE, Green DM, Vanscoy LL, Fallin MD, Grow M, Cheng S i sur. Use of a modeling framework to evaluate the effect of a modifier gene (MBL2) on variation in cystic fibrosis. Eur J Hum Genet. 2010;18:680–684.
56. Gabolde M, Hubert D, Guilloud-Bataille M, Lenaerts C, Feingold J, Besmond C. The mannose binding lectin gene influences the severity of chronic liver disease in cystic fibrosis. J Med Genet. 2001;38:310–311.

57. Buranawuti K, Boyle MP, Cheng S, Steiner LL, McDougal K, Fallin MD i sur. Variants in mannose-binding lectin and tumour necrosis factor alpha affect survival in cystic fibrosis. J Med Genet. 2007;44:209–214.
58. Waltenberger J, Lundin L, Oberg K, Wilander E, Miyazono K, Heldin CH i sur. Involvement of transforming growth factor-beta in the formation of fibrotic lesions in carcinoid heart disease. Am J Pathol. 1993;142:71–78.
59. Yamamoto T, Nakamura T, Noble NA, Ruoslahti E, Border WA. Expression of transforming growth factor beta is elevated in human and experimental diabetic nephropathy. Proc Natl Acad Sci U.S.A. 1993;90:1814–1818.
60. Dickson MR, Perry RT, Wiener H, Go RC. Association studies of transforming growth factor-beta 1 and Alzheimer's disease. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2005;139B:38–41.
61. Brooke BS, Habashi JP, Judge DP, Patel N, Loeys B, Dietz HC III. Angiotensin II blockade and aortic-root dilation in Marfan's syndrome. N Engl J Med. 2008;358:2787–2795.
62. Omer FM, deSouza JB, Riley EM. Differential induction of TGF-beta regulates proinflammatory cytokine production and determines the outcome of lethal and nonlethal Plasmodium yoelii infections. J Immunol. 2003;171:5430–5436.
63. Bartram U, Speer CP. The role of transforming growth factor beta in lung development and disease. Chest. 2004;125:754–765.
64. Pulleyn LJ, Newton R, Adcock IM, Barnes PJ. TGFbeta1 allele association with asthma severity. Hum Genet. 2001;109:623–627.
65. Silverman ES, Palmer LJ, Subramaniam V, Hallock A, Mathew S, Vallone J i sur. Transforming growth factor-beta1 promoter polymorphism C-509T is associated with asthma. Am J Respir Crit Care Med. 2004;169:214–219.
66. Wu L, Chau J, Young RP, Pokorny V, Mills GD, Hopkins R i sur. Transforming growth factor-beta1 genotype and susceptibility to chronic obstructive pulmonary disease. Thorax. 2004;59:126–129.
67. Arkwright PD, Laurie S, Super M, Pravica V, Schwarz MJ, Webb AK i sur. TGF-beta(1) genotype and accelerated decline in lung function of patients with cystic fibrosis. Thorax. 2000;55:459–462.
68. Drumm ML, Konstan MW, Schluchter MD, Handler A, Pace R, Zou F i sur. Genetic modifiers of lung disease in cystic fibrosis. N Engl J Med. 2005;353:1443-1453.
69. Bremer LA, Blackman SM, Vanscoy LL, McDougal KE, Bowers A, Naughton KM i sur. Interaction between a novel TGFB1 haplotype and CFTR genotype is associated with improved lung function in cystic fibrosis. Hum Mol Genet. 2008;17:2228–2237.

70. Welsh MJ, Ramsey BW, Accurso FJ, Cutting GR. Cystic fibrosis. U: Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, Valle D, ur. The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Disease. 8. izd. New York: McGraw-Hill; 2001. Str. 5121-5188.
71. Colombo C, Apostolo MG, Ferrari M, Seia M, Genoni S, Giunta A i sur. Analysis of risk factors for the development of liver disease associated with cystic fibrosis. J Pediatr. 1994;124(3):393-399.
72. Wilschanski M, Rivlin J, Cohen S, Augarten A, Blau H, Aviram M i sur. Clinical and genetic risk factors for cystic fibrosis-related liver disease. Pediatrics. 1999;103(1):52-57.
73. Castaldo G, Fuccio A, Salvatore D, Raia V, Santostasi T, Leonardi S i sur. Liver expression in cystic fibrosis could be modulated by genetic factors different from the cystic fibrosis transmembrane regulator genotype. Am J Med Genet. 2001;98(4):294-297.
74. Feranchak AP. Hepatobiliary complications of cystic fibrosis. Curr Gastroenterol Rep. 2004;6(3):231-239.
75. Bartlett JR, Friedman KJ, Ling SC, Pace RG, Bell SC, Bourke B i sur. Genetic modifiers of liver disease in cystic fibrosis. JAMA. 2009;302:1076–108
76. Medscape [Internet]. National health and nutrition survey (NHANES), CDC/National Center for Health Statistics. CDC Height for Age Percentiles for Boys (2 - 20 years); [pristupljeno 28.05.2017.]. Dostupno na: http://reference.medscape.com/calculator/height-age-percentile-boys
77. Medscape [Internet]. National health and nutrition survey (NHANES), CDC/National Center for Health Statistics. CDC Height for Age Percentiles for Girls (2 - 20 years); [pristupljeno 28.05.2017.]. Dostupno na: http://reference.medscape.com/calculator/height-age-percentile-girls
78. Medscape [Internet]. National health and nutrition survey (NHANES), CDC/National Center for Health Statistics. Body Mass Index Percentiles for Boys (2 - 20 years); [pristupljeno 28.05.2017.]. Dostupno na: http://reference.medscape.com/calculator/body-mass-index-percentile-boys
79. Medscape [Internet]. National health and nutrition survey (NHANES), CDC/National Center for Health Statistics. Body Mass Index Percentiles for Girls (2 - 20 years); [pristupljeno 28.05.2017.]. Dostupno na: http://reference.medscape.com/calculator/body-mass-index-percentile-girls
80. ECFS Patient Registry. 2014 Annual Data Report. [Internet] Karup, Denmark: European Cystic Fibrosis Society;2016 [pristupljeno 4.6.2017.]. Dostupno na: https://www.ecfs.eu/sites/default/files/general-content-files/working-groups/ecfs-patient-registry/ECFSPR_Annual%20Report%202014_Nov2016.pdf
81. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME FB. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. Pediatr Pulmonol. 1993;15(2):75–88.

82. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. Am J Respr Crit Care Med. 1999;159(1):179–87.
83. Tješić-Drinković D, Percl M, Tješić-Drinković D, Čohar B, Dujšin M, Hegeduš-Jungvirth M i sur. Postupnik za dijagnozu cistične fibroze - Hrvatskog društva za pedijatrijsku gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Hrvatskog liječničkog Zbora. 2004;48(3):141-5.
84. Staab D. Cystic fibrosis – therapeutic challenge in cystic fibrosis children. Eur J Endocrinol. 2004;151:S77-S80.
85. Carlo Castellani, Steven Conway, Alan R. Smyth, Martin Stern, J. Stuart Elborn. Standards of Care for Cystic Fibrosis ten years later. J Cyst Fibros. 2014;13(Suppl 1):S1-S2.
86. Laursen EM, Koch C, Petersen JH, Müller J. Secular changes in anthropometric data in cystic fibrosis patients. Acta Paediatr. 1999;88:169-74.
87. Nir M, Lanng S, Krogh JH, Koch C. Long term survival and nutritional data in patients with cystic fibrosis treated in a Danish centre. Thorax. 1996;51:1023-7.
88. Keller BM, Aebischer CC, Kraemer R, Schöni MH. Growth in prepubertal children with cystic fibrosis, homozygous for the F508del mutation. J Cyst Fibros. 2003;2(2):76-83.
89. Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. Curr Opin Pulm Med. 2004;10(6):505–9.
90. Tješić - Drinković D, Tješić - Drinković D, Omerza L, Senečić - Čala I, Vuković J, Dujšin M. Uloga prehrane u kroničnoj plućnoj bolesti. Paediatr Croat. 2014;58 (Supl 1):72-78.
91. Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS i sur. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. J Pediatr. 2003;142(6):624–30.
92. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Malnutrition in cystic fibrosis – beyond pancreatic insufficiency. Paediatr Croat. 2015;59:69–73.
93. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HG i sur. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European Consensus. J Cyst Fibros. 2002;1(2):51-75.
94. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2015 Annual Data Report. [Internet] Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation;2016 [pristupljeno 4.6.2017.]. Dostupno na: https://www.cff.org/Our-Research/CF-Patient-Registry/2015-Patient-Registry-Annual-Data-Report.pdf
95. Moran A, Brunzell C, Cohen RC, Katz M, Marshall BC, Onady G i sur. Clinical care guidelines for cystic fibrosis-related diabetes: a position statement of the American Diabetes Association and a clinical practice guideline of the Cystic Fibrosis Foundation, endorsed by the Pediatric Endocrine Society. Diabetes Care. 2010;33(12):2697-2708.

96. Aris RM, Ontjes DA, Buell HE, Blackwood AD, Lark RK, Caminiti M i sur. Abnormal bone turnover in cystic fibrosis adults. Osteoporos Int. 2002;13:151–157.
97. Greer RM, Buntain HM, Potter JM, Wainwright CE, Wong JC, O'Rourke PK i sur. Abnormalities of the PTH–vitamin D axis and bone turnover markers in children, adolescents and adults with cystic fibrosis: comparison with healthy controls. Osteoporos Int. 2003; 14:404–411.
98. King SJ, Topliss DJ, Kotsimbos T, Nyulasi IB, Bailey M, Ebeling PR i sur. Reduced bone density in cystic fibrosis: ΔF508 mutation is an independent risk factor. Eur Respir J. 2005;25(1):54-61.

9. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 12. ožujka 1993. godine u Zagrebu, gdje sam završila svoje cjelokupno obrazovanje. Nakon završene Osnovne škole Dr. Ivan Merz s odličnim uspjehom, 2007. godine upisala sam II. gimnaziju.

Tokom osnovnoškolskog i srednjoškolskog obrazovanja pohađala sam i Glazbenu školu Pavla Markovca, instrument violina, gdje sam sudjelovala na brojnim natjecanjima te ostvarila izvrsne rezultate (jedna 3. nagrada na međunarodnom natjecanju violinista Etide i skale održanom u Zagrebu, jedna 1. i dvije 2. nagrade na državnom natjecanju učenika i studenata glazbe održanom u Opatiji, te tri 2. i jedna 3. nagrada na regionalnom natjecanju učenika i studenata glazbe i plesa održanom u Velikoj Gorici).

Srednjoškolsko i glazbeno obrazovanje završila sam 2011. godine s odličnim uspjehom, a Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu upisala sam iste godine. Član sam CroMSIC (od engl. Croatian Medical Students' International Committee) udruge studenata i studentske pedijatrijske sekcije. Dobitnica sam stipendije Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu u kategoriji deficitarnih studijskih programa.