

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET**

**Melita Brajčinović**

**Povezanost uhranjenosti i plućne bolesti  
u cističnoj fibrozi**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2016.**

Diplomski rad izrađen je na Zavodu za gastroenterologiju, hepatologiju i prehranu Klinike za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra Zagreb pod vodstvom prof.dr.sc. Duške Tješić-Drinković i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2015./2016

## Kratice

CF	cistična fibroza
CFTR	eng. <i>cystic fibrosis transmembrane regulator</i> , transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu
FVC	eng. <i>forced vital capacity</i> , forsirani vitalni kapacitet
FEV <sub>1</sub>	forsirani ekspiratorni volumen u 1 sekundi
FEF max	eng. <i>maximal forced expiratory flow</i> , maksimalni forsirani ekspiratorni protok
FEF <sub>25-75</sub>	eng. <i>forced expiratory flow between 25% and 75% of the vital capacity</i> , forsirani ekspiratorni protok između 25% i 75% vitalnog kapaciteta
ITM	indeks tjelesne mase
BMFA	eng. <i>body mass index for age</i> , indeks tjelesne mase za dob
ECFS	eng. <i>European cystic fibrosis society</i> , Europsko društvo za cističnu fibrozu
NK stanice	eng. <i>natural killer cells</i> , prirodno ubilačke stanice
TNF - alfa	eng. <i>tumor necrosis factor alpha</i> , tumor nekrotizirajući faktor alfa

## Sadržaj

### Sažetak

### Summary

<b>1. Uvod</b> .....	1
1.1. Definicija bolesti i epidemiološki podaci .....	1
1.2. Kronična plućna bolest.....	3
1.3. Uhranjenost.....	5
1.4. Povezanost uhranjenosti i plućne funkcije .....	6
<b>2. Hipoteza i ciljevi istraživanja</b> .....	8
<b>3. Ispitanici i metode</b> .....	9
<b>4. Rezultati</b> .....	12
4.1. Karakteristike bolesnika .....	12
4.2. Status uhranjenosti bolesnika sa cističnom fibrozom u odnosu na referentne vrijednosti .....	13
4.2.1. Ispitanici mlađi od 19 godina .....	14
4.2.2. Ispitanici 19 godina i stariji.....	15
4.3. Uhranjenost bolesnika u različitim dobnim skupinama .....	17
4.4. Plućna funkcija procijenjena prema FEV <sub>1</sub> u bolesnika različite dobi .....	17
4.5. Status kolonizacije dišnog puta i plućna funkcija procijenjena prema FEV <sub>1</sub> u bolesnika ovisno o kolonizaciji s <i>Pseudomonas aeruginosa</i> .....	19
4.6. Uhranjenost bolesnika ovisno o bakteriološkom nalazu uzoraka iz dišnog puta... ..	20
4.7. Povezanost uhranjenosti i plućne funkcije bolesnika sa cističnom fibrozom.....	20
4.7.1. Ispitanici mlađi od 19 godina .....	21
4.7.2. Ispitanici 19 godina i stariji.....	22
<b>5. Rasprava</b> .....	23
5.1. Mutacije CFTR gena u ispitivanoj skupini .....	23
5.2. Uhranjenost.....	25
5.3. Plućna funkcija .....	27

5.4. Povezanost uhranjenosti i plućne funkcije u oboljelih od cistične fibroze .....	28
<b>6. Zaključak .....</b>	<b>32</b>
<b>7. Zahvale.....</b>	<b>33</b>
<b>8. Literatura .....</b>	<b>34</b>
<b>9. Životopis.....</b>	<b>39</b>

## Sažetak

### Povezanost uhranjenosti i plućne bolesti u cističnoj fibrozi

Melita Brajčinović

Cistična je fibroza autosomno recesivna nasljedna multisistemna bolest od koje se u Hrvatskoj danas liječi oko 150 bolesnika. Ponajviše pogađa probavni i dišni sustav, stoga su plućna funkcija (FEV<sub>1</sub> - forsirani ekspiratorni volumen u 1 sekundi, % očekivane vrijednosti) i uhranjenost najčešće korišteni parametri za procjenu stanja bolesti. Plućna je funkcija osnovni prediktor smrti te je dugoročno očuvanje plućne funkcije od životne važnosti za oboljele od cistične fibroze.

Cilj ove presječne studije bio je dobiti relevantne podatke za oboljele od cistične fibroze u Hrvatskoj te opisati eventualnu povezanost uhranjenosti i plućne funkcije, na što upućuju brojna dosadašnja istraživanja. U istraživanje je uključeno 39 ispitanika starijih od 6 godina (raspon dobi 6 g – 30 g 11 mj.) koji su se tokom 2015. liječili u KBC-u Zagreb. Analizirana je njihova dob, plućna funkcija i prisustvo kronične kolonizacije dišnog puta s *Pseudomonas aeruginosa*.

Uhranjenost ispitanika mlađih od 19 godina (N=28) zadovoljavajuća je uz medijan 46,55 percentila BMFA (eng. *body mass index for age*, indeks tjelesne mase za dob). U skupini bolesnika starijih od 19 godina medijan ITM (indeks tjelesne mase) iznosi 21. Plućna funkcija u cijelom promatranom uzorku značajno pada s dobi (snažna negativna korelacija FEV<sub>1</sub> % očekivane vrijednosti i dobi, Spearman r=-0,713, p<0,0001). Također je utvrđena statistički značajno lošija plućna funkcija (Mann-Whitney p=0,0019) u skupini bolesnika kronično koloniziranih s *Pseudomonas aeruginosa* (N= 18, prosječan FEV<sub>1</sub> 61%) u odnosu na nekolonizirane (N = 21, prosječan FEV<sub>1</sub> 91,6%). U skupini bolesnika mlađih od 19 godina postoji i statistički značajna pozitivna korelacija uhranjenosti i plućne funkcije (Spearman r=0,409, p=0,031), što se nije potvrdilo u bolesnika starijih od 19 g, vjerojatno zbog malog uzorka velike varijabilnosti.

Zaključno, rezultati ukazuju na važnost nutricionističke potpore u cističnoj fibrozi u svim dobnim skupinama, a sa ciljem što duljeg održanja dobre plućne funkcije. Važno je o ovoj povezanosti osvijestiti medicinsko osoblje, ali i bolesnike same s obzirom da mogu aktivno utjecati na vlastitu uhranjenost.

**Ključne riječi:** cistična fibroza, plućna funkcija, uhranjenost, kronična kolonizacija

## Summary

### Correlation between nutritional status and lung disease in cystic fibrosis

**Melita Brajčinović**

Cystic fibrosis is an autosomal recessive inherited multisystem disease recognized in about 150 patients today in Croatia. It mainly affects the digestive and respiratory system, so the pulmonary function (FEV<sub>1</sub> - forced expiratory volume in 1 second, % predicted) and nutritional status are the most commonly used parameters to assess the state of the disease. Pulmonary function is a primary predictor of mortality and long - term preservation of lung function is of vital importance for patients with cystic fibrosis.

The aim of this cross-sectional study was to obtain relevant information for patients with cystic fibrosis in Croatia and describe a possible connection between nutritional status and lung function, as indicated in numerous previous studies. This study included 39 patients aged 6 years and older (age range 6 g - 30 years 11 months) who were treated at the University Hospital Center Zagreb in 2015. Age, pulmonary function and the presence of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonization in the airways were analyzed.

Nutritional status of patients under the age of 19 (N = 28) is satisfactory with median BMFA (body mass index for age) of 46.55 percentile. In patients aged 19 years and older, the median BMI (body mass index) is 21. In the whole study group pulmonary function significantly decreases with age (strong negative correlation between FEV<sub>1</sub> % predicted and age, Spearman  $r = - 0.713$ ,  $p < 0.0001$ ). Statistically significant (Mann-Whitney  $p = 0.0019$ ) worse lung function was found in patients chronically colonized with *Pseudomonas aeruginosa* ( $n = 18$ , mean FEV<sub>1</sub> 61%) when compared to those who were not colonized (N = 21, mean FEV<sub>1</sub> 91.6 %). In the group of patients under the age of 19 there is a statistically significant positive correlation between nutritional status and lung function (Spearman  $r = 0.409$ ,  $p = 0.031$ ), which was not confirmed in patients aged 19 and older, probably due to a small sample with large variability. In conclusion, these results indicate the importance of nutritional support in cystic fibrosis in all age groups, with the aim of maintaining good lung



function as long as possible. It is important to raise awareness of this link among medical staff but also the patients themselves, as they can actively influence their own nutritional status.

**Keywords:** cystic fibrosis, pulmonary function, nutrition, chronic colonization

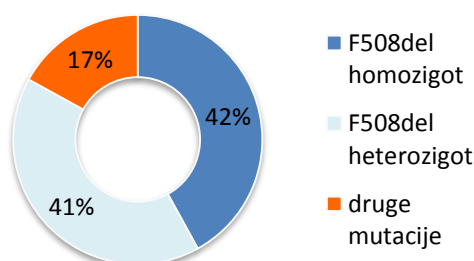
# 1. Uvod

## 1.1. Definicija bolesti i epidemiološki podaci

Cistična fibroza (CF) jest autosomno - recesivno nasljedna bolest koja zahvaća egzokrine žlijezde te druge epitelne organe što se očituje brojnim simptomima u kliničkoj slici te ju čini multisistemnom bolešću (1).

Incidencija bolesti kreće se od 1:2000 - 1:4000 u sjeverozapadnoj Europi i SAD-u te je to najčešća autosomno - recesivna bolest koja značajno skraćuje duljinu trajanja života (2). Heterozigotni nosioci vrlo su česti u zdravoj populaciji odnosno otprilike je 1 od 25 osoba prenositelj bolesti (2,3). U Hrvatskoj se danas liječi oko 150 bolesnika (2) što je malen broj s obzirom na očekivanu učestalost koja je, temeljem epidemioloških podataka i statističkih izračuna, barem 10 puta viša (4).

Gen odgovoran za cističnu fibrozu otkriven je 1989. godine, nalazi se na 7. kromosomu i kodira sintezu bjelančevine koja se zove transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu, tzv. CFTR (eng. *cystic fibrosis transmembrane regulator*) proteina (2). Najčešća mutacija CFTR gena, F508del, odgovorna je za ~66% CF mutacija u pretežno bjelačkoj populaciji (5). Kao što je vidljivo iz grafikona 1., većina je pacijenata u Europskom registru za cističnu fibrozu (6), njih 42%, homozigot za mutaciju F508del dok njih 41% nosi mutaciju F508del u kombinaciji s nekom drugom mutacijom. Samo 17% pacijenata nema barem na jednom alelu F508del mutaciju.



**Grafikon 1. Raspodjela mutacija CFTR gena u Europi (6)** (izvor podataka: Godišnje izvješće podataka Europskog registra za cističnu fibrozu, 2013.)

Hrvatska se u početku europske inicijative za formiranje registra oboljelih od CF priključila projektu ECFS (eng. *European cystic fibrosis society*, Europsko društvo za cističnu fibrozu) i sudjelovala s podacima za 2007.g. i 2008.g. u nekim analizama na razini Europe (4,7). Prema podacima iz Nacionalnog registra za cističnu fibrozu, iz 2008. godine u Hrvatskoj se mutacija F508del pojavljuje sa učestalošću od 78,2% (8).

Transmembranski regulator provodljivosti za cističnu fibrozu obavlja funkciju prenositelja iona klorida i regulira transport i drugih iona kroz membranu epitelnih stanica (2). Mutacijom promijenjen protein dovodi do abnormalnog transporta klorida preko apikalne membrane epitelnih stanica u mnogim tkivima, npr. u dišnim putevima, pankreasnim i žučnim vodovima, žlijezdama znojnicama, crijevu te sjemenovodu. Smanjeno lučenje klorida u lumen te pojačana reapsorpcija natrija i vode uzrokuju stvaranje pregustog, viskoznog sekreta. U dišnim putovima takav sekret uzrokuje stalan produktivni kašalj, bronhijektazije i kroničnu upalu. U gušterači začepijuje pankreasne vodove uz autodigestiju i pankreasnu insuficijenciju, a začepijuje i žučne vodove i sjemenovod uz reaktivnu upalu i fibrozu (9). U žlijezdama znojnicama situacija je potpuno obrnuta s obzirom da je glavna funkcija CFTR proteina u njihovim izvodnim kanalima reapsorpcija soli i vode iz primarnog znoja. Posljedično je, kao rezultat mutacije, povećana koncentracija klorida u znoju što se koristi kao glavni laboratorijski kriterij za dijagnozu cistične fibroze (2,9).

Četiri su elementa karakteristična za klasičnu kliničku sliku: kronična plućna bolest, malapsorpcijski sindrom uslijed insuficijencije egzokrine funkcije gušterače, neplodnost u muškaraca i pojačan gubitak soli, prvenstveno znojem (1,2).

Iz svega navedenog jasno je da je cistična fibroza multisistemna bolest s kliničkim manifestacijama koje zahvaćaju različite organske sustave te postoji potreba za multidisciplinarnim pristupom i suradnjom liječnika različitih specijalnosti. Zahvaljujući razvoju novih terapijskih pristupa, boljoj neonatalnoj skrbi, dosljednijoj simptomatskoj terapiji uz agresivnu nutritivnu potporu te antibiotsko liječenje plućnih komplikacija očekivani se životni vijek bolesnika s cističnom fibrozom neprestano produljuje (1–3,9). Tokom posljednja tri desetljeća srednje se vrijeme preživljenja produljilo s 10 na 30 godina (3), a smatra se da je očekivani životni vijek za djecu sa CF rođenu u današnje vrijeme oko 50 godina (2).

## 1.2. Kronična plućna bolest

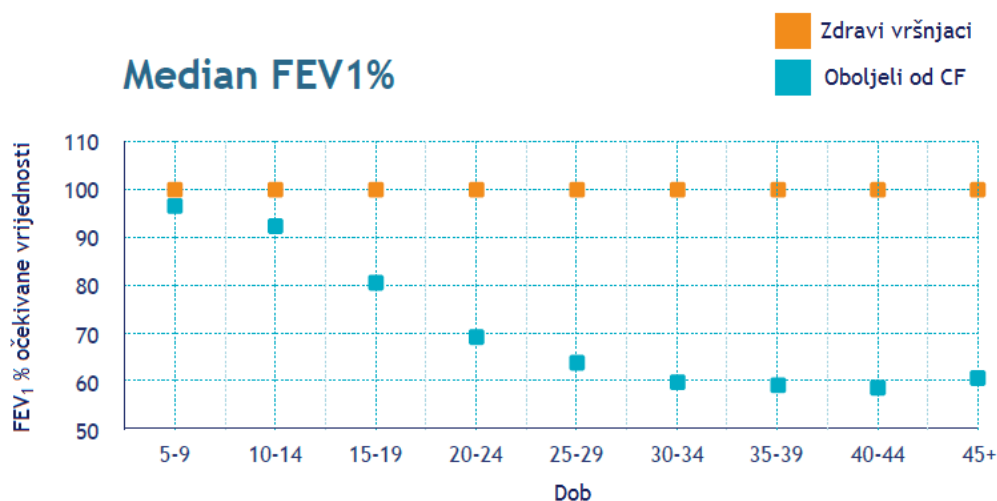
Kod pacijenata oboljelih od cistične fibroze, plućna bolest značajan je razlog morbiditeta, a plućna je funkcija osnovni prediktor smrti (10). Pluća su kod djece s CF pri rođenju histološki normalna (11) međutim odmah nakon rođenja počinju patofiziološke promjene na sluznici dišnih puteva (2) te se vrlo brzo razvijaju upala i infekcija (11,12). Gust, žilav sekret koji se nakuplja u lumenu opstruira dišne puteve, a osim toga je i pogodan medij za razvoj patogenih mikroorganizama (2). S vremenom se u ovakvoj okolini naseli *Pseudomonas aeruginosa* formirajući biofilm koji znatno otežava suzbijanje infekcije standardnim antibiotskim liječenjem (9). Najraniji klinički znakovi koji upućuju na oštećenje plućne funkcije jesu tvrdokoran kašalj i bronhitis uz često prisutnu bronhopneumoniju (2,9). Dok su uzročnici infekcija u ranoj dobi karakteristični za dječju dob: virusi te sojevi *Haemophilus* i *Pneumococcus* kasnije se u uzorku iz dišnog puta najčešće izoliraju *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* i *Burkholderia cepacia* (9).

Tokom vremena bolest progredira uz recidivirajuće bronhopneumonije i trajnu hiperinflaciju pluća, a uz razvoj peribronhalne fibroze, atelektaza i bronhiektazija završava slikom kronične respiratorne insuficijencije i cor pulmonale(2).

Uzročna terapija u CF ne postoji stoga se plućna komponenta bolesti, kao i ostale, liječi simptomatski. Simptomatska terapija fokusirana je na suzbijanje infekcije i upale te olakšanje uklanjanja sekreta iz dišnih puteva (2,9,11). Primjenom antibiotika prema nalazu uzročnika u sputumu kontrolira se infekcija. Antibiotici se mogu primjeniti peroralno, inhalacijski ili intravenski, a put primjene se kod svakog bolesnika prilagođava individualno s obzirom na fazu bolesti u kojoj se nalazi (stabilno stanje s povremenim egzacerbacijama, asimptomatska kolonizacija, kronična kolonizacija) i težinu kliničke slike (2). Inhalacijska se terapija smatra metodom izbora za ranu eradikaciju *P. aeruginose*, ali i za kontrolu kronične infekcije (9). Nemogućnost eradikacije infekcije s *P. aeruginosa* koji je formirao biofilm najvjerojatnije je posljedica lošeg prodora antibiotika u plakove sputuma te brzog razvoja sojeva koji su rezistentni na antibiotike. Naizmjenična primjena antibiotika koji su djelotvorni protiv *Pseudomonasa* može preventirati razvoj rezistencije (11).

Suzbijanje upale kortikosteroidima zbog nuspojava nije prihvatljivo, a kao opcija postoje primjena azitromicina ili visokih doza ibuprofena. Radi poboljšanja uklanjanja viskoznog sekreta iz dišnih puteva primjenjuju se 3 - 12% otopina NaCl ili inhalacije rekombinantnom humanom DNAzom (2).

Važno mjerilo težine i prognoze bolesti u cističnoj fibrozi jest plućna funkcija. Spirometriju, kojom se određuje stanje funkcije pluća, treba učiniti prilikom svakog posjeta liječniku specijalistu. Parametri koji se mjere jesu: FVC (forsirani vitalni kapacitet, eng. *forced vital capacity*), FEV<sub>1</sub> (forsirani ekspiratorni volumen u 1 sekundi, eng. *forced expiratory volume in 1 s*), FEF max (maksimalni forsirani ekspiratorni protok, eng. *maximal forced expiratory flow*), FEF<sub>25-75</sub> (forsirani ekspiratorni protok između 25% i 75% vitalnog kapaciteta, eng. *forced expiratory flow between 25% and 75% of the vital capacity*) (13). U istraživanju koje je proveo Kerem sa suradnicima (10) od svih laboratorijskih pokazatelja, FEV<sub>1</sub> se pokazao kao najsnažniji klinički prediktor smrtnosti te se upotrebljava kao glavna mjera ishoda bolesti u brojnim kliničkim istraživanjima (13). Kako bolesnici odrastaju i stare plućna je funkcija u stalnom padu, stabilizirajući se donekle u srednjim dvadesetim godinama (14). Slika 1. prikazuje dinamiku kretanja FEV<sub>1</sub> sa dobi u oboljelih od CF u usporedbi sa zdravim vršnjacima.



**Slika 1. Srednje vrijednosti postotka očekivane vrijednosti FEV<sub>1</sub> u raznim dobnim skupinama kod zdravih pojedinaca i kod oboljelih od cistične fibroze;**  
(preuzeto iz ECFS At-A-Glance report 2013 (15))

### 1.3. Uhranjenost

Poremećaj funkcije CFTR proteina u gušterači očituje se u opstrukciji pankreasnih vodova sekretom u kojem manjka klorida, bikarbonata i vode uz višak bjelančevina (9). Ove patofiziološke promjene na razini ionskog transporta počinju intrauterino, uzrokuju autodigestiju pankreasa u ranom embrionalnom razvoju i dovode do teške egzokrine insuficijencije pankreasa u otprilike 85% novorođenčadi s cističnom fibrozom. Osim toga, intestinalna se opstrukcija javlja kao komplikacija u neonatalnom periodu kod 10-15% bolesnika sa CF, kao prvi klinički simptom (3).

Manjak pankreasnih enzima uzrokuje maldigestiju i smanjenu apsorpciju masnoća, bjelančevina, vitamina topivih u mastima i nekih mikroelemenata, što se klinički očituje kao pothranjenost (16). Iako steatoreja ne mora biti prisutna od rođenja, najveći dio bolesnika do kraja prve godine života postane ovisan o nadomjesnoj primjeni probavnih enzima. Uz enzime redovito se primjenjuju i visoke doze vitamina topivih u mastima (A, D, E, K), a koje su prilagođene povećanim potrebama uzrokovanim smanjenom apsorpcijom i povećanim iskorištavanjem u metaboličkim procesima vezanim za CF i njene komplikacije (2). U oboljelih od CF energetske su potrebe povećane te tokom mirne faze bolesti iznose 120% potreba za zdrave vršnjake. Potrebe dodatno rastu u svakom pogoršanju plućne bolesti, ili u drugim komplikacijama CF. Stoga prehrana bolesnika mora biti obilna, hiperkalorijska, ponekad i dva puta veća u odnosu na prehranu zdravih vršnjaka (16).

Za procjenu uhranjenosti i rasta koriste se antropometrijska mjerenja: težina (kg), duljina ili visina (cm) te opseg glave (cm) u dojenčadi, koja se mjere prilikom svakog kliničkog posjeta. Izmjerena mjerenja potrebno je ucrtati u centilne krivulje kako bi se kontinuirano mogli pratiti rast i promjene statusa uhranjenosti uspoređujući vrijednosti izmjerenih parametara s referentni vrijednostima i prethodnim mjerenjima (3,13). Vrijednosti se mogu prikazati pomoću percentilnih krivulja, postotka normalne vrijednosti za dob ili kao z-vrijednost. ITM (indeks tjelesne mase), kao apsolutna vrijednost, koristi se za procjenu uhranjenosti odraslih, a u dječjoj dobi vrijednosti ITM moraju se interpretirati s obzirom na dob i spol, odnosno pomoću percentila ili z - vrijednosti (3).

U djece s dobrom kontrolom cistične fibroze očekuje se normalan rast i razvoj. Europsko društvo za cističnu fibrozu (ECFS, eng. *European cystic fibrosis society*) ističe u svojim smjernicama da bi dojenčad i mlađa djeca trebala doseći do druge godine života normalne percentilne vrijednosti za visinu i težinu, slično kao i djeca koja ne boluju od cistične fibroze. Ciljna, poželjna uhranjenost za stariju djecu i adolescente jest 50-a percentila ITM-a, dok je kod odraslih preporučena vrijednost ITM-a  $> 20 \text{ kg/m}^2$ , idealno  $22 \text{ kg/m}^2$  za žene i  $23 \text{ kg/m}^2$  za muškarce (17).

#### **1.4. Povezanost uhranjenosti i plućne funkcije**

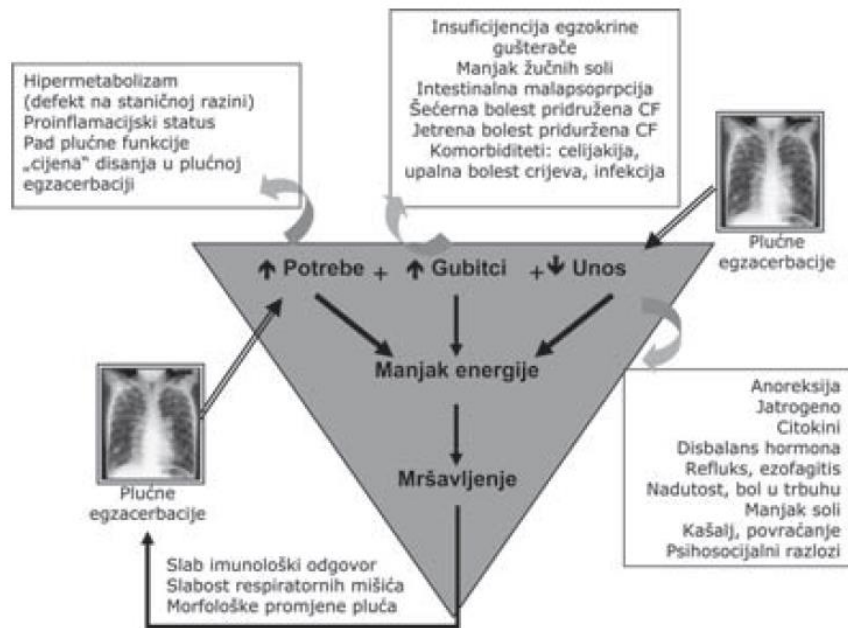
Plućna funkcija i uhranjenost su najčešće korišteni parametri u procjeni stanja bolesti (14), a glavni cilj skrbi za oboljele je postići zadovoljavajuću uhranjenost te usporiti neizbježno pogoršanje plućne funkcije. Unatoč napretku dostupnih terapijskih mjera i pažnji koja se pridaje plućnoj bolesti dugoročno očuvanje plućne funkcije ostaje teško ostvarivo. Dugoročno očuvanje plućne funkcije pod utjecajem je brojnih faktora s kojima je uhranjenost čvrsto isprepletana (18). Ona je snažan prediktor morbiditeta i mortaliteta oboljelih koji većinom proizlaze iz plućnih manifestacija bolesti (19).

Neravnoteža između kvalitativnih i kvantitativnih potreba organizma i nutrijenata koji se hranom unesu i iskoriste dovodi do pothranjenosti (16). Slika 2. pokazuje shematski prikaz odnosa potreba, gubitaka i unosa te čimbenika koji utječu na njihovo povećanje odnosno smanjenje. Kao posljedica mutacije postoji defekt na staničnoj razini, pomak u metaboličkim putevima mitohondrija, koji dovodi do hipermetabolizma. Osim toga, kronična upala i infekcija u plućima povećavaju energetske potrebe. Pankreasna insuficijencija i intestinalna malapsorcija glavni su uzroci smanjenog iskorištavanja hrane koja se u organizam unese. Neadekvatnoj probavi i smanjenoj apsorpciji pridonosi još cijeli niz čimbenika, a navedeni su na Slici 2. Smanjen unos hrane uzrokovan je nedostatkom apetita koji je potenciran kašljem, refluksom, nadutošću te ostalim tegobama koje se javljaju kao dio kliničke slike oboljelih od CF.

Pothranjenost, s druge strane, pogoršava plućnu bolest pogodujući razvoju respiratornih infekcija uslijed gubitka snage respiratornih mišića i oslabljenog imunološkog odgovora (Slika 2). Kao posljedica malnutricije u plućnom se tkivu odvija alveolarno remodeliranje i smanjuje količine elastina. Osim ovih morfoloških

promjena, u plućnom tkivu i na sluznici dišnih putevi dolazi do promjena u imunološkom sustavu. Aktivacija citotoksičnih limfocita i NK stanica (eng. *natural killer cells*, prirodno ubilačke stanice) uz poremećenu funkciju fagocita i smanjenu razinu antioksidansa također su vezani uz malnutriciju i pridonose pogoršanju plućne bolesti (18).

Negativan učinak pothranjenosti na dugoročan ishod bolesti u oboljelih od cistične fibroze odavno je prepoznat (20). Lošije uhranjeni pacijenti skloniji su infekcijama dišnog sustava i ranijem pogoršanju plućne funkcije tj. ranijem padu vrijednosti FEV<sub>1</sub> (9). S obzirom da je za oboljele od životne važnosti sačuvati što dulje što bolju plućnu funkciju prehranbena podrška, bez koje nije moguća uspješna respiratorna terapija, od posebnog je značaja za dugoročnu kontrolu bolesti (2).



**Slika 2. Povezanost plućne bolesti i uhranjenosti i međudjelovanje raznih čimbenika koji doprinose pothranjenosti u cističnoj fibrozi;**

(izvor: uz dopuštenje autora preuzeto iz (16))



## 2. Hipoteza i ciljevi istraživanja

U ovom radu testira se sljedeća hipoteza:

Kod pacijenata oboljelih od cistične fibroze postoji pozitivna korelacija između uhranjenosti i plućne funkcije procijenjene prema FEV<sub>1</sub>.

Primarni cilj ove presječne studije bio je dobiti relevantne podatke za oboljele od cistične fibroze u Republici Hrvatskoj, te opisati eventualnu povezanost uhranjenosti i plućne funkcije, na koju ukazuju istraživanja u svijetu.

Ukazivanjem na povezanost uhranjenosti i plućne funkcije u ispitanika pridonijet će se podizanju svijesti o važnosti ovih dvaju parametara te potrebe djelovanja u cilju poboljšanja stanja uhranjenosti, kao važnog preduvjeta za što dulje očuvanje plućne funkcije u oboljelih od cistične fibroze.

Specifični ciljevi ovog istraživanja bili su:

- a) odrediti status uhranjenosti bolesnika sa cističnom fibrozom u odnosu na referentne vrijednosti
- b) ispitati postoji li razlika u uhranjenosti među pacijentima različitih dobnih skupina
- c) ispitati postoji li razlika u plućnoj funkciji među pacijentima različitih dobnih skupina
- d) odrediti status kolonizacije dišnog puta s karakterističnim patogenima za cističnu fibrozu
- e) ispitati postoji li razlika u plućnoj funkciji ovisno o kolonizaciji s *Pseudomonas aeruginosa*
- f) ispitati postoji li razlika u uhranjenosti bolesnika ovisno o kolonizaciji s *Pseudomonas aeruginosa*

### 3. Ispitanici i metode

Ova presječna studija provedena je u Klinici za pedijatriju Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ u Zagrebu tokom drugog semestra akademske godine 2015./2016.

Istraživanje je obuhvatilo 39 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 2015.g do siječnja 2016.

Kriteriji uključivanja bili su: a) dob od 6 godina ili starija u trenutku uključivanja u istraživanje, s obzirom da je u mlađe djece neizvediva spirometrija kojom se procjenjuje plućna funkcija; i b) postojanje podataka u medicinskoj dokumentaciji o vrijednostima FEV<sub>1</sub>, tjelesnoj težini i visini.

Uvidom u medicinsku dokumentaciju prikupljeni su sljedeći podatci: dob, spol, genotip te dob u kojoj je postavljena dijagnoza. Nadalje, kao parametar plućne funkcije prikupljeni su podatci o FEV<sub>1</sub> izmjereni spirometrijom prilikom ambulantnih kontrola ili hospitalnog liječenja bolesnika. Također je zabilježena težina, visina i dob u vrijeme kontrole FEV<sub>1</sub> kako bi se mogli izračunati parametri uhranjenosti te usporediti s obzirom na dob bolesnika u vrijeme kontrole. Osim navedenog, iz medicinske dokumentacije izdvojeni su i podatci o nalazima mikrobioloških analiza dišnog puta s posebnim osvrtom na status kolonizacije *Pseudomonas aeruginosa*.

Iz prikupljenih podataka o težini i visini izračunat je ITM (indeks tjelesne mase) te z-vrijednost i smještaj na percentilnoj krivulji za ITM za dob koristeći kalkulator Svjetske zdravstvene organizacije WHO AnthroPlus (WHO AnthroPlusfor personal computers) (21). Podatkovne tablice i grafikoni sadržani u ovom kalkulatoru izrađeni su prema Referencama Svjetske zdravstvene organizacije iz 2007.g. (22) te obuhvaćaju 1. do 99. percentilu te -3 do +3 standardnu devijaciju.

Za ispitanike starije od 19 godina izračunat je ITM prema internacionalnoj formuli:

$$\text{ITM} = \text{tj. težina(kg)} / \text{tj. visina(m)}^2$$

Prema vrijednosti ITM, odrasle se može kategorizirati kao pothranjene (<18.5), normalne tjelesne težine (18.5 - 24.99), prekomjerne tjelesne težine (25 - 29.99) te pretila (>30).

FEV<sub>1</sub> kao pokazatelj plućne funkcije, izmjeren spirometrijom, mjeri se u litrama, međutim izražava se kao postotak očekivane vrijednosti (6). FEV<sub>1</sub> od 100% znači da je izmjerena plućna funkcija jednaka prosječnoj plućnoj funkciji izmjerenoj kod ljudi iz zdrave referentne populacije, a koji su iste dobi, spola i visine (6). U KBC-u Zagreb kao referentne vrijednosti koriste se Wang i sur. (23) za djecu i Hankinson i sur. (24) za odrasle. Vrijednosti FEV<sub>1</sub> u pacijenata sa CF kontroliraju se nekoliko puta godišnje, a za analizu u ovom istraživanju izdvojena je najbolja vrijednost izmjerena u 2015. godini; što je i praksa pri prikupljanju podataka za Europski registar bolesnika sa CF. Parametri uhranjenosti izračunati su iz vrijednosti tjelesne težine i visine izmjerenih u vrijeme kad je zabilježen najbolji FEV<sub>1</sub> u jednoj godini.

Uzorak iz dišnog puta, što uglavnom podrazumijeva iskašljaj, također se bakteriološki obrađuje više puta godišnje. U ovom je istraživanju status kolonizacije određen je prema kriterijima kojima se služe i u europskom registru pacijenata sa CF (6) Europskog društva za cističnu fibrozu, kako slijedi:

Kroničnu *Pseudomonas aeruginosa* infekciju određuje liječnik prema modificiranim Leedovim kriterijima i/ili anti-pseudomonasnim protutijelima. Pacijent se definira kao kronično koloniziran ako ispunjava kriterij sada ili ga je ispunjavao prijašnjih godina te liječnik nema razloga misliti da se status promijenio.

- a. modificirani Leedovi kriteriji, kronična infekcija: pozitivno >50% uzoraka iskašljaja, prikupljenih tokom posljednjih 12 mjeseci pri čemu je prikupljeno barem 4 uzorka
- b. i/ili značajan porast anti-pseudomonasnih protutijela određenih u lokalnom laboratoriju

Statistička analiza podataka učinjena je u GraphPadPrism softveru. Za utvrđivanje korelacije dvaju varijabli korišten je Spearman - ov test rang korelacije. Usporedbe dvaju grupa, učinjene su primjenom Mann - Whitney testa.

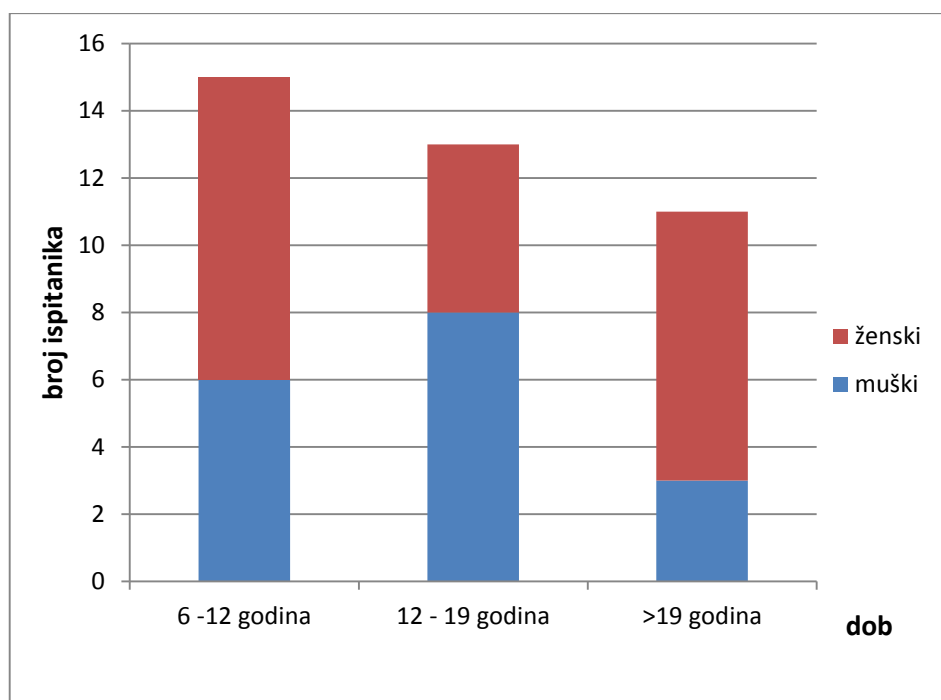
Radi zaštite identiteta i privatnosti svakom je pacijentu na početku istraživanja pridružena šifra. Osim toga, podatci su statistički grupno analizirani.

Provedbu ove retrospektivne studije odobrilo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra „Zagreb“ (02/21 AG), kao i Etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta u Zagrebu (380-59-10106-16-20/101).

## 4. Rezultati

### 4.1. Karakteristike bolesnika

Prikazani su presječni podatci iz 2015. g za bolesnike liječene u KBC- u Zagreb koji su zadovoljili kriterije uključivanja u studiju. Od 39 uključenih ispitanika 22/39 (56,4%) su bili ženskog, a 17/39 (43,6%) muškog spola. Raspon dobi kretao se od minimalnih 6 godina do maksimalnih 30 godina i 11 mjeseci, uz medijan dobi od 15 godina i 11 mjeseci. Raspodjela bolesnika po dobnim skupinama i spolu prikazana je na Grafikonu 2.



**Grafikon 2. Raspodjela ispitanika prema dobi i spolu**

Dijagnoza bolesti kod većine ispitanika postavljena je u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi (N=28/39), a samo manji broj dijagnosticiran je u 2. ili 3. godini života (N=7/39) odnosno nakon 5. godine (N=4/39). Medijan dobi u vrijeme dijagnosticiranja bolesti jest 4 mjeseca, a najstarija dob u kojoj je otkrivena bolest u ovoj skupini bolesnika jest 8 godina.

U svih je pacijenata učinjena genetska analiza. Najčešća mutacija CFTR gena u ovoj skupini bolesnika jest F508del koja čini 65/78 (83,3%) svih analiziranih mutacija. Oko dvije trećine ispitanika je homozigotno za mutaciju F508del, a oko trećina ispitanika je heterozigotna. Ostale mutacije otkrivene genetskom analizom jesu G542X, G85E, WX401 i N1303K (Tablica 1). U 9/78 analizom nije otkrivena genska mutacija. Riječ je o heterozigotima za F508del koji na drugom kromosomu najvjerojatnije imaju mutaciju koja nije uvrštena u 32 mutacije za koje se u KBC- u Zagreb vrši analiza.

**Tablica 1. Učestalost pojedinih mutacija CFTR gena u 39 ispitanika uključenih u istraživanje**

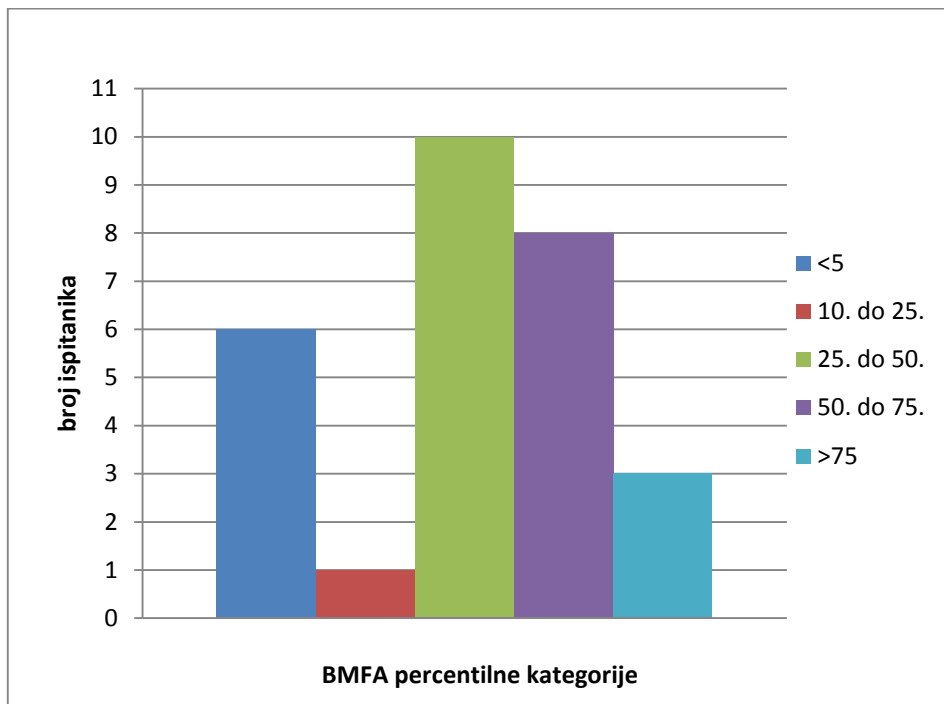
Genotip	N	%
F508del/F508del	26	66,7%
F508del/N	9	23,1%
F508del/WX401	1	2,6%
F508del/G85E	1	2,6%
F508del/G542X	1	2,6%
F508del/K1303N	1	2,6%
ukupno	39	100%

#### 4.2. Status uhranjenosti bolesnika sa cističnom fibrozom u odnosu na referentne vrijednosti

Za analizu procjene uhranjenosti ispitanici su prema dobi podijeljeni u dvije skupine:

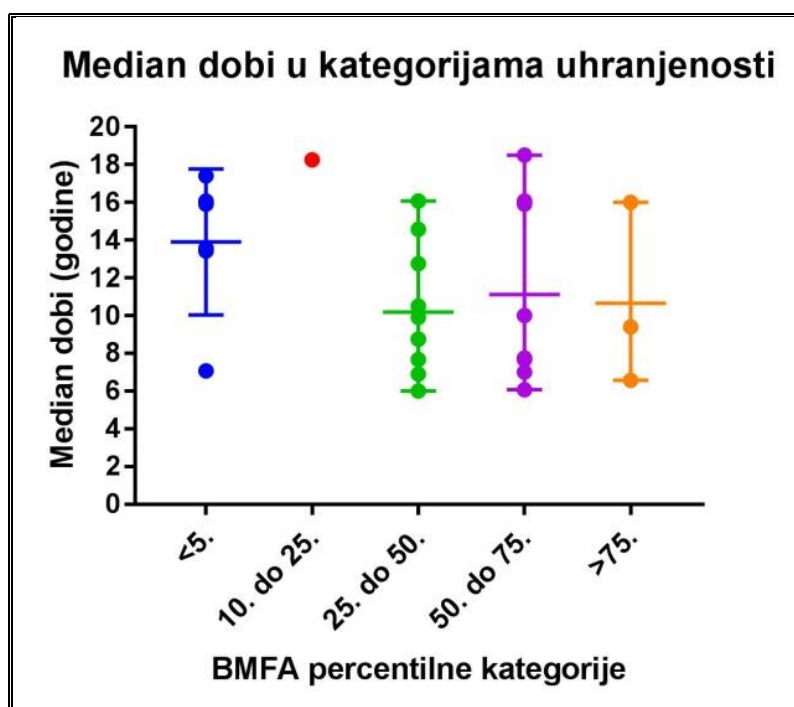
- 1) mlađi od 19 godina - kao mjera uhranjenosti korištena BMFA ‰ (eng. *body mass for age*, hrv. indeks tjelesne mase za dob) percentilna vrijednost
- 2) 19 godina i stariji - kao mjera uhranjenosti korištena je apsolutna vrijednost indeksa tjelesne mase

#### 4.2.1. Ispitanici mlađi od 19 godina



**Grafikon 3. Raspodjela ispitanika mlađih od 19 godina u BMFA\*percentilne kategorije(N=28);\*** BMFA= eng. *body mass index for age*, indeks tjelesne mase za dob

Veći dio ispitanika mlađih od 19 godina ima BMFA iznad 25. percentile, što je uobičajena granica za razlikovanje normalno i slabije uhranjenih osoba (Grafikon 3). Uglavnom je BMFA ispitanika između 25. i 75. percentile, s medijanom od 46,55 percentila što je pokazatelj sveukupno dobre uhranjenosti ove skupine. S druge strane, 7/28 ispitanika ima vrijednost BMFA nižu od 25. percentile točnije 6 ih je ispod 5. percentile što zapravo znači da su neuhranjeni dok je jedan između 10. do 25. percentile, tj. s rizikom za neuhranjenost. Međutim, ako granicu za zadovoljavajuću uhranjenost pomaknemo na 50. percentilu (s obzirom da je to ciljna vrijednost za djecu i adolescente) tada je manje od polovine (11/28) ispitanika zadovoljavajuće uhranjeno.



**Grafikon 4. Medijan dobi (godine) ispitanika u BMFA\*percentilnim**

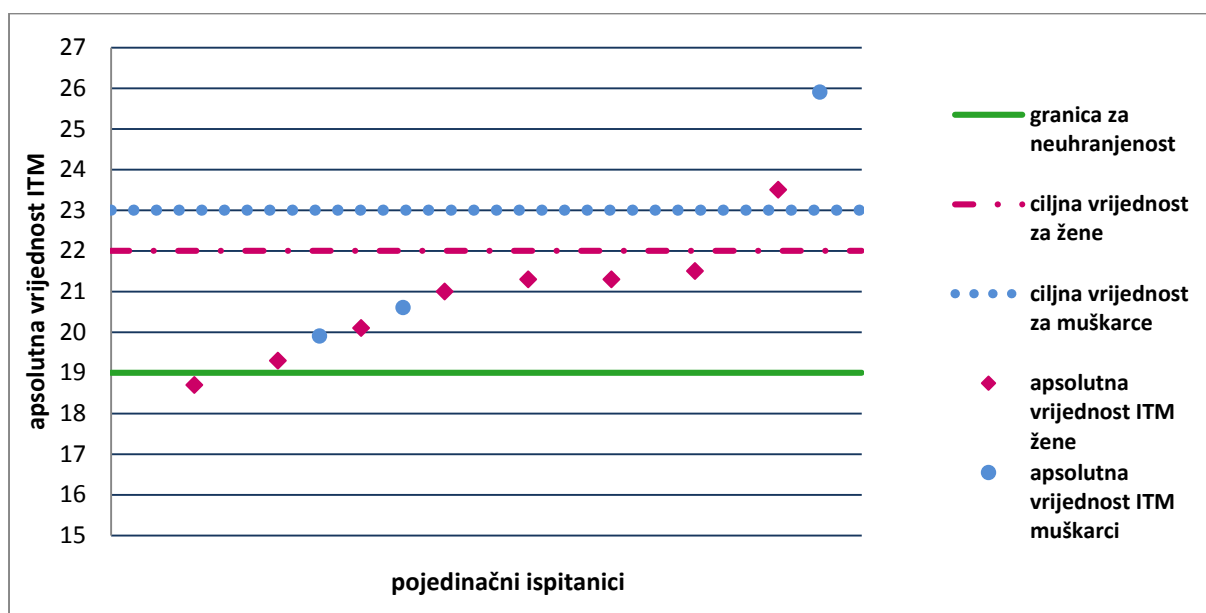
**kategorijama(N=28);** prikaz pojedinačnih rezultata s medijanom dobi i označenim rasponom  $\top$  najmlađe i  $\perp$  najstarije dobi u pojedinoj kategoriji ispitanika; \* BMFA= eng. *body mass index for age*, indeks tjelesne mase za dob

Analiza dobi bolesnika u percentinim kategorijama uhranjenosti pokazuje da je medijan dobi u bolesnika s BMFA ispod 25. percentile značajno viši u odnosu na medijan dobi djece s BMFA većom od 25. centile (14,75 godina prema 9,41 godina). Razlika u dobi ovih dvaju skupina statistički je značajna (Mann - Whitney  $p= 0,0494$ ). Drugim riječima, mlađi ispitanici su bolje uhranjeni (Grafikona 4).

#### 4.2.2. Ispitanici 19 godina i stariji

U skupini ispitanika  $\geq 19$  godina kategorije uhranjenosti temeljene su na ciljnim vrijednostima ITM za oboljele od CF što je za odrasle muškarce  $23 \text{ kg/m}^2$  odnosno  $22 \text{ kg/m}^2$  za odrasle žene. Neuhranjenost je definirana kao ITM  $< 19$ , rizik za neuhranjenost  $19-22/23$  te adekvatna uhranjenost  $> 22/23$ .





**Grafikon 5. Pojedinačne apsolutne vrijednosti ITM za svakog ispitanika u skupini  $\geq 19$  godina (N=11)**

Od 11 ispitanika (Grafikon 5.) u ovoj skupini samo je dvoje adekvatno uhranjeno dok se ostali najvećim brojem nalaze u srednjoj kategoriji s rizikom za neuhranjenost. Samo jedna ispitanica ispunjava kriterij za neuhranjenost. Medijan ITM za ovu skupinu ispitanika jest 21, a medijan dobi jest 24,4 godine (Tablica 2.)

**Tablica 2. Raspon i medijan dobi (godine) te ITM (apsolutna vrijednost) u skupini ispitanika starijih od 19 godina (N=11)**

	N	Minimum	Medijan	Maksimum
DOB (godine)	11	19,5	24,4	31,0
ITM (apsolutna vrijednost)	11	18,7	21	25,9

### 4.3. Uhranjenost bolesnika u različitim dobnim skupinama

Za potrebu ove analize definirane su slijedeće podskupine ispitanika: mlađa dječja dob od 6 - 12 godina, starija dječja dob od 12 - 19 godina te odrasla dob od 19 godina nadalje. S obzirom da se za ove dobne skupine koriste različite mjere uhranjenosti nije bilo moguće usporediti medijane vrijednosti svih triju skupina već samo 6 - 12 godina i 12 - 19 godina.

U Tablici 3. prikazana je raspodjela ispitanika dviju navedenih dobnih skupina u percentilne kategorije uhranjenosti. U skupini 6 -12 godina (15 ispitanika) medijan BMFA jest 48,7 dok je medijan u skupini 12 - 19 godina (13 ispitanika) 33,6 percentila. Broj neuhranjenih pacijenata (N=5) u skupini 12 - 19 godina veći nego u skupini 6 - 12 godina (N=1).

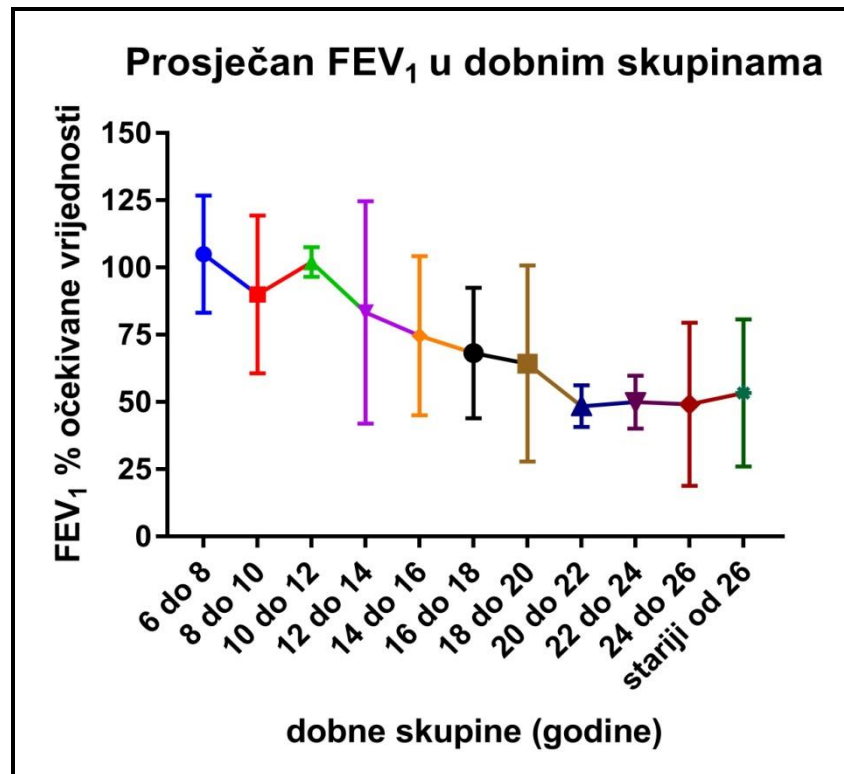
**Tablica 3. Raspodjela ispitanika prema statusu uhranjenosti te medijan BMFA\* u dobnim skupinama 6 - 12 godina (N=15) i 12 - 19 godina (N=13);** \* BMFA= eng. *body mass index for age*, indeks tjelesne mase za dob

	dobna skupina	broj ispitanika (N)	
Neuhranjenost: <10. percentile	6 - 12 godina	1	
	12 - 19 godina	5	
Rizik za neuhranjenost: 10. - 25. percentila	6 - 12 godina	0	
	12 - 19 godina	1	
Adekvatna uhranjenost: > 25. percentile	6 - 12 godina	14	
	12 - 19 godina	7	
Median BMFA (percentile)	6 - 12 godina		48,7
	12 - 19 godina		33,6

### 4.4. Plućna funkcija procijenjena prema FEV<sub>1</sub> u bolesnika različite dobi

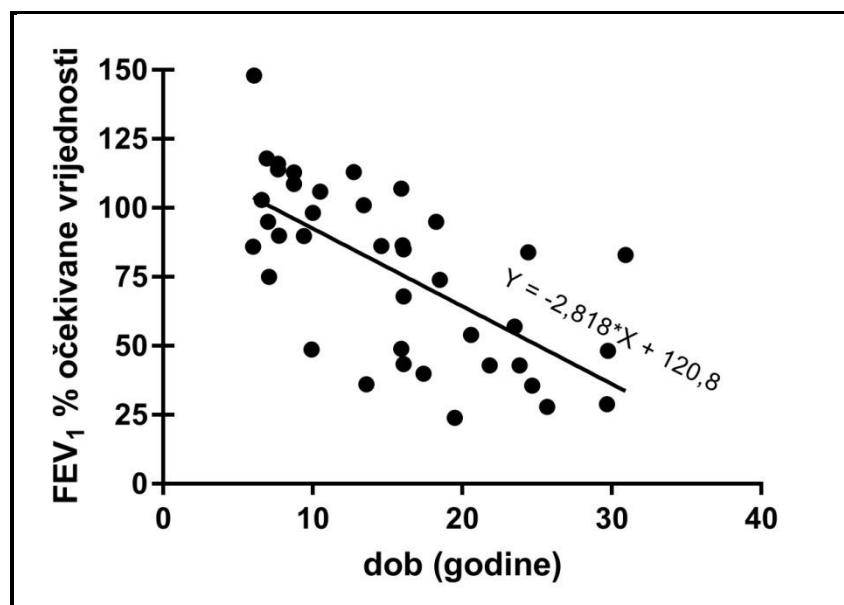
Prosječan FEV<sub>1</sub> svih ispitanika uključenih u istraživanje (N=39) jest 77,5±31,28%. Za prikaz trenda kretanja plućne funkcije s povećanjem dobi ispitanici su podijeljeni u 11 skupina (dvogodišnje starosne skupine u uzrastu od 6-26 g i na jednu skupinu stariju od 26 godine). Izračunom prosječnih vrijednosti FEV<sub>1</sub> u navedenim skupinama (Grafikonu 6.) vidi se trend pada prosječnih vrijednosti FEV<sub>1</sub> s povećanjem dobi. Najviši prosječan FEV<sub>1</sub> jest 105% u najmlađoj dobi od 6-8 godina, dok je najniži u

dobi 20-22 godine 48,50%. Unatoč malom uzorku pacijenata uz koji dolazi relativno velika standardna devijacija jasno se uočava kako plućna funkcija opada s dobi. Ako vrijednosti promotrimo s obzirom na granicu FEV<sub>1</sub> pri kojoj se smatra da osoba boluje od blage plućne bolesti, što je prema Europskom registru pacijenata (7) oboljelih od CF >80% očekivane vrijednosti, uočavamo pad nakon 12 - 14 godina.



**Grafikon 6. Prosječan FEV<sub>1</sub> (% očekivane vrijednosti) u dobnim skupinama ispitanika (N=39); graf prikazuje prosjek uz standardnu devijaciju**

Međusobna povezanost dobi (godine) i FEV<sub>1</sub> (% očekivane vrijednosti) ispitana je Spearmanovim testom rang korelacije. Postoji jaka, statistički značajna, negativna korelacija (povezanost) između dobi i FEV<sub>1</sub> ( $r = -0,713$ ,  $P < 0,0001$ ) (Grafikon 7).



**Grafikon 7. Raspodjela dobi i FEV<sub>1</sub> (% očekivane vrijednosti). N=39**, korelacija:  
Spearman  $r = -0,713$ ,  $p < 0,0001$ ; linearna regresija  $Y = -2,818 \cdot X + 120,8$   $R^2 = 0,434$

#### **4.5. Status kolonizacije dišnog puta i plućna funkcija procijenjena prema FEV<sub>1</sub> u bolesnika ovisno o kolonizaciji s *Pseudomonasom aeruginosa***

Uvidom u rezultate bakterioloških analiza iskašljaja ili dubokog brisa grla u kašlju ustanovljeno je da samo 6/39 (15,79%) ispitanika nema izolirane karakteristične patogene za CF. S obzirom da se u literaturi navodi negativan utjecaj kolonizacije s *Pseudomonasom aeruginosa* na plućnu funkciju posebno su izdvojeni bolesnici sa tim nalazom. *P. aeruginosa* je izoliran u 18/39 ispitanika, od toga je u 16/39 dominantan patogen u kulturi. Postoji razlika u prosječnom FEV<sub>1</sub> kod ispitanika koji su kronično kolonizirani *P. aeruginosa* i onih koji to nisu. Prosječan FEV<sub>1</sub> kod kronično koloniziranih jest 61,02% nasuprot 91,62% u skupini ispitanika koji nisu kronično kolonizirani ovim patogenom. Primjena Mann - Whitney testa pokazala je da postoji statistički značajna razlika u izmjerenim vrijednostima FEV<sub>1</sub> između ovih dvaju skupina, uz razinu značajnosti  $p = 0,0019$ ). Medijan dobi od 21,2 godine u skupini kronično koloniziranih znatno je viši od medijana dobi nekoloniziranih ispitanika koji iznosi 9,4 godine (Tablica 4.).

**Tablica 4. Medijan i raspon dobi u skupinama ispitanika svrstanih s obzirom na status kolonizacije s *Pseudomonas aeruginosa* (N=39)**

Status kolonizacije	N	DOB (godine)				
		Minimum	25. %	Medijan	75. %	Maksimum
Kronično kolonizirani s <i>P. aeruginosa</i>	18	6,9	17,1	21,2	24,9	30,9
Bez kronične kolonizacije s <i>P. aeruginosa</i>	21	6	7,4	9,4	13,5	16,1

#### 4.6. Uhranjenost bolesnika ovisno o bakteriološkom nalazu uzoraka iz dišnog puta

Zbog velikog raspona dobi ispitanika (minimum 6 godina, maksimum 30 godina i 11 mjeseci) i primjene različitih mjera uhranjenosti kod mlađih i starijih od 19 godina postoji teškoća u uspoređivanju i procjeni uhranjenosti u cijeloj skupini ispitanika s obzirom na status kronične kolonizacije.

Analiza se mogla provesti za ispitanike mlađe od 19 godina. Mann - Whitney testom ispitana je razlika u vrijednostima BMFA (percentile) kod skupine koja jest (N=7) odnosno nije (N=21) kronično kolonizirana s *P. aeruginosa*. Nije utvrđena statistički značajna razlika u distribuciji BMFA između skupine kronično koloniziranih s *P. aeruginosa* i skupine koja nije kronično kolonizirana (Mann - Whitney  $p=0,926$ ).

Svi bolesnici stariji od 19 godina (N=11) kronično su kolonizirani s *P. aeruginosa* pa analiza analogna prethodno opisanoj nije moguća.

#### 4.7. Povezanost uhranjenosti i plućne funkcije bolesnika sa cističnom fibrozom

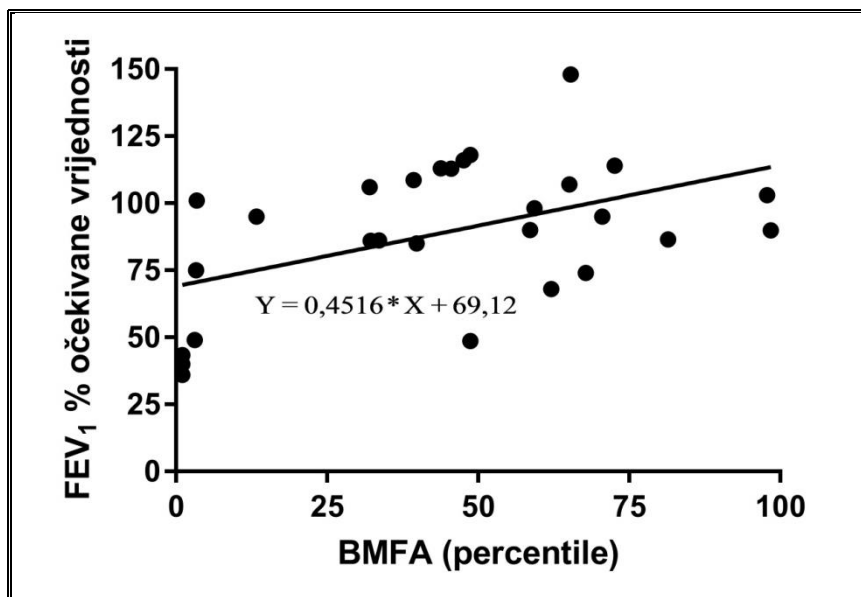
S obzirom na različite metode određivanja statusa uhranjenosti ovisno o dobi bolesnika, i za ovu su analizu bolesnici razvrstani u dvije skupine, one mlađe od 19 godina, te one u dobi od 19 godina ili više. Hipoteza istraživanja, da postoji

povezanost između uhranjenosti i plućne funkcije, testirana je u ovim skupinama primjenom Spearmanovog testa korelacije.

#### 4.7.1. Ispitanici mlađi od 19 godina

U ispitanika mlađih od 19 godina uhranjenost je izražena kao BMFA (eng. *body mass for age*, hrv. indeks tjelesne mase za dob) percentilna vrijednost.

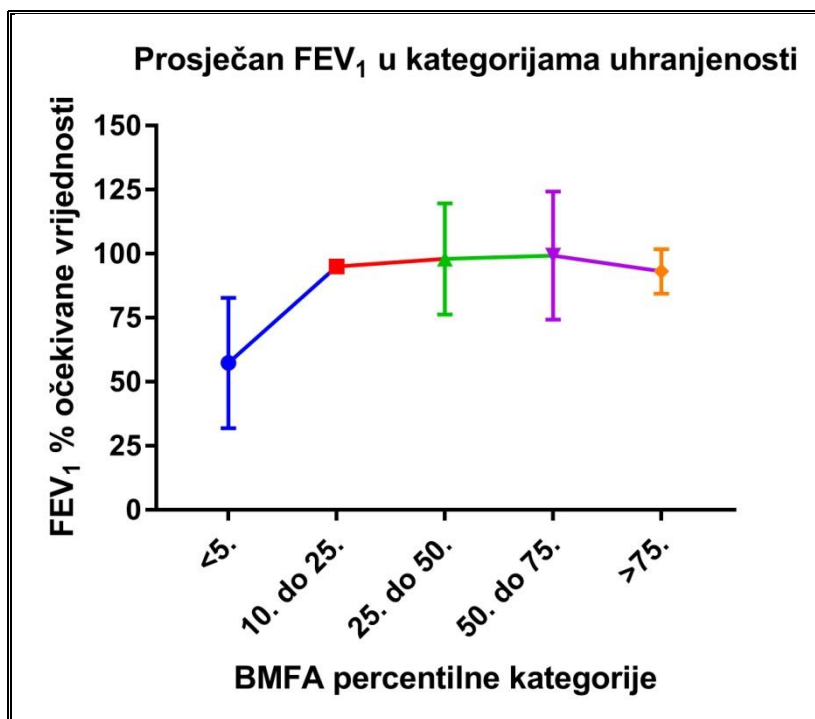
Na Grafikonu 8. prikazana je povezanost tako definirane uhranjenosti i plućne funkcije izražene kao FEV<sub>1</sub> postotak očekivane vrijednosti.



**Grafikon 8. Raspodjela BMFA\* i FEV<sub>1</sub> kod ispitanika mlađih od 19 godina (N=28);** korelacija: Spearman  $r = 0,409$   $p = 0,031$ ; linearna regresija:  $Y = 0,4516 * X + 69,12$   $R^2 = 0,2375$ ; \* BMFA= eng. *body mass index for age*, indeks tjelesne mase za dob

Spearmanovim testom korelacije dokazana je slabija (umjerena), statistički značajna korelacija (povezanost) između FEV<sub>1</sub> (% očekivane vrijednosti) i BMFA (percentile) u djece mlađe od 19 godina (Spearman  $r = 0,409$ ,  $p = 0,031$ ).

U svrhu jasnijeg prikaza kretanja FEV<sub>1</sub> u odnosu sa vrijednostima BMFA ispitanici su svrstani u BMFA percentilne kategorije te je izračunat prosječan FEV<sub>1</sub> u svakoj od kategorija (Grafikon 9.). S obzirom da je 28 ispitanika podijeljeno u 5 kategorija postoji velika standardna devijacija. Međutim jasan je trend naglog pada FEV<sub>1</sub> ispod 25. percentile BMFA.



**Grafikon 9. Prosječne vrijednosti i standardne devijacije FEV<sub>1</sub> u kategorijama uhranjenosti BMFA\* u percentilama; N=28;**

\* BMFA= eng. *body mass index for age*, indeks tjelesne mase za dob

#### 4.7.2. Ispitanici 19 godina i stariji

Za ispitanike od 19 godina nadalje kao mjera uhranjenosti korištena je apsolutna vrijednost indeksa tjelesne mase.

U ovoj skupini ispitanika (N=11) hipoteza o povezanosti uhranjenosti (ITM) i plućne funkcije (FEV<sub>1</sub>% očekivane vrijednosti) nije potvrđena Spearmanovim testom korelacije (Spearman  $r=0,089$ ,  $p=0,792$ ).

Međutim, ako se promatra prosječan FEV<sub>1</sub> u kategorijama uhranjenosti za odrasle može se primijetiti da je najveći FEV<sub>1</sub> (63%) zabilježen kod ispitanika koji su adekvatno uhranjeni (2/11), dok je najniža vrijednost FEV<sub>1</sub>, 24%, registrirana kod ispitanice koja je neuhranjena. Prosječan FEV<sub>1</sub> ispitanika koji se nalaze u kategoriji rizika za neuhranjenost (8/11) relativno je nizak i iznosi 47,35%.

## 5. Rasprava

### 5.1. Mutacije CFTR gena u ispitivanoj skupini

Genetska je analiza sastavni dio postupnika za dijagnozu cistične fibroze Sjevernoameričkog i Europskog društva za cističnu fibrozu, pa tako i kod nas (25). Iako za utvrđivanje dijagnoze identifikacija mutacije nije nužna, prema Postupniku (25) svakome bolesniku kojem se utvrdi dijagnoza CF treba učiniti genetsku analizu. Sukladno tome, svi ispitanici u ovom istraživanju imaju podatak o genotipu. Većina ih je homozigotna za mutaciju F508del. Među heterozigotima najveći je broj onih kojima je otkrivena samo jedna mutacija i to F508del dok je druga nepoznata. Ovakav rezultat genetske analize proizlazi iz činjenice da se u KBC-u vrši analiza na 32 mutacije CFTR gena ( $\Delta F508$ ,  $\Delta I507$ , V520F, 1717-1G $\rightarrow$ A, G542X, R553X, R560T, S549R, S549N, 3849+10kbC $\rightarrow$ T, R1162X, 3659delC, W1282X, 3905ins T, N1303K, G85E, 621+1G $\rightarrow$ T, R117H, 711+1G $\rightarrow$ T, 1078delT, R347P, R347H, R334W, A455E, 1898+G $\rightarrow$ A, 2183AA $\rightarrow$ G, 2184delA, 2789+5G $\rightarrow$ A, 3876delA, 3120+1G $\rightarrow$ A, 394delTT). Ostali kao drugu mutaciju imaju G542X, G85E, WX401 ili N1303K. Ovakva raspodjela mutacija u skladu je s visokom učestalošću F508del u našoj populaciji (8). Iz nalaza genetske analize moguće je naslutiti klinički tijek bolesti s obzirom da se ovisno o stupnju sinteze i funkcije CFTR proteina mutacije dijele u pet klasa. Prve tri klase mutacija su teže mutacije i povezane su teškom kliničkom slikom bolesti i jače izraženim promjenama na plućima, a četvrta i peta se smatraju blagim mutacijama jer su uglavnom karakterizirane blažom kliničkom slikom (26). G542X pripada prvoj klasi mutacija, a F508del, G85E, N1303K drugoj klasi mutacija (1). U bolesnika s kombinacijom blage i teže mutacije klinička ekspresija bolesti biti će izražena po blažoj mutaciji (27). Najbolja korelacija genotipa i fenotipa je za reproduktivnu sposobnost muškaraca, kloride u znoju i egzokrinu funkciju pankreasa (1,27). Slaba je povezanost za plućnu funkciju (1) zbog velike individualne varijabilnosti plućne bolesti u svim genotipskim skupinama (27). Što se tiče uhranjenosti, prema podacima iz europskog i američkog registra, uhranjenost je bolja među oboljelima s lakšim mutacijama nego u onih s mutacijama I., II. ili III. klase (28).

Genetska analiza važna je i zbog genetskog savjetovanja te mogućnosti otkrivanja bolesnika ili prenosioca bolesti u drugih članova obitelji. Osim toga, u obitelji s



djetetom koje boluje od CF u idućim trudnoćama se predlaže učiniti prenatalnu dijagnostiku genetskom analizom plodne vode ili uzorka resica posteljice (25).

Rana dijagnoza iznimno je važna radi bolje kvalitete i duljeg trajanja života bolesnika (1,25). Ona je kroz dijagnostiku putem novorođenačkog probira jedna od niza intervencija zahvaljujući kojoj je postignut velik napredak u produljenju životnog vijeka oboljelih od CF (14). Medijan dobi u kojoj se postavlja dijagnoza u Europskom registru jest 3.6 mjeseci (15), a u Hrvatskoj prema podacima iz registra 2007. godine 5 mjeseci (8). To nije loš rezultat, s obzirom da se bolest u nas dijagnosticira isključivo klinički, bez novorođenačkog probira koji uvelike snižava dob otkrivanja bolesti u mnogim europskim zemljama. Također valja uzeti u obzir da se neki bolesnici s blažom ili monosimptomatskom formom bolesti obično dijagnosticiraju kasnije, pa čak i u odrasloj dobi. Kod većine ispitanika u ovom istraživanju dijagnoza je postavljena u novorođenačkoj ili dojenačkoj dobi s medijanom od 4 mjeseca. Iako je medijan dobi u vrijeme dijagnoze u Hrvatskoj nizak i upućuje na pravovremeno dijagnosticiranje bolesti, očekivana incidencija, prema epidemiološkim podacima za Hrvatsku, upućuje na to da bi se bolest trebala prepoznavati 10 i više puta češće (4).

S poboljšanjem skrbi i razvojem novih terapijskih mogućnosti posljednjih desetljeća djeca rođena s CF većinom doživljavaju odraslu dob, a u nekim je sredinama veći broj bolesnika u odrasloj nego dječjoj dobi (14). Prema izvješću iz Europskog registra za 2013. godinu odrasli čine polovinu svih ispitanika prijavljenih u registar (15), a u Hrvatskoj su 2007. godine činili 13,1% (8). Otprilike trećina ispitanika u ovom istraživanju odrasle je dobi, a najstariji ispitanik ima 30 godina i 11 mjeseci.

Povećanjem broja bolesnika u odrasloj dobi mijenjaju se i zahtjevi za skrbi zbog sve veće pojavnosti izvanplućnih komplikacija. Iako ne postoje komplikacije koje su strogo specifične za odraslu dob dio ih je ipak karakterističan za bolesnike sa CF koji duže žive. Neke od njih su: pankreatitis, dijabetes povezan sa cističnom fibrozom, poremećaj metabolizma kostiju, manifestacije CF na zglobovima, urinarna inkontinencija, maligne bolesti te komplikacije dugotrajne terapije antibioticima (14).

Udio odraslih i terapijski zahtjevi u toj dobi ukazuju na potrebu za reorganizacijom medicinske skrbi za oboljele od CF sa što kvalitetnijim prijelazom sa pedijatrijske na skrb u odrasloj dobi, što se može ostvariti formiranjem Centra za cističnu fibrozu, u

kojem bi se liječili i djeca i odrasli (9). Centar za cističnu fibrozu dio je tercijarne skrbi kojeg vodi liječnik s bogatim iskustvom u liječenju oboljelih od CF, te raspolaže osobljem i sredstvima koja su potrebna za sveobuhvatnu njegu i zbrinjavanje komplikacija vezanih uz CF. Centar omogućava multidisciplinarnan pristup s obzirom da zapošljava nutricioniste, psihoterapeute, socijalne radnike, psihologe, ljekarnike i mikrobiologe u broju sukladnom broju pacijenata. Osim toga rad Centara uključuje suradnju s liječnicima raznih specijalnosti, kao što su gastroenterolog, hepatolog, endokrinolog, otorinolaringolog, ginekolog i drugi koji su potrebni za osiguranje skrbi u slučaju razvoja komplikacija CF (13).

## **5.2. Uhranjenost**

Status uhranjenosti vjerojatno nije izravno povezan sa stopom preživljenja, međutim, zbog povezanosti i potvrđenog utjecaja na plućnu funkciju posredno utječe i na stopu smrtnosti (16). Optimalan rast i razvoj te uhranjenost stoga su jedna od osnova za učinkovito liječenje bolesnika sa CF (29). Postoje dobro definirane preporuke za održanje i poboljšanje statusa uhranjenosti (3) te se agresivni nutricionalni pristup i nadzor gastroenterologa smatra sastavnicom multidisciplinarnog liječenja u centrima za cističnu fibrozu (13,16).

U oboljelih od CF status se uhranjenosti može definirati u tri kategorije (18). To su: adekvatna ili prihvatljiva uhranjenost, pod rizikom za neuhranjenost te neuhranjenost. Za djecu i adolescente adekvatnom uhranjenošću smatra se indeks tjelesne mase za dob >25. percentile, pod rizikom za neuhranjenost 10. - 25. percentila, a neuhranjenost <10. percentile. Prema ovim kriterijima djeca i adolescenti uključeni u ovo istraživanje sveukupno su dobro uhranjeni. Medijan jest 46,55 percentila, a 21/28 ispitanika imaju BMFA iznad 25. percentile. Zadnji dostupni podaci iz Europskog registra za 2013. g. govore o srednjoj uhranjenosti u dječjoj populaciji, a ovisno o dobnoj skupini medijan z-vrijednosti kreće se između 0 i -1 (15). U Americi je prema zadnjim podacima iz 2014.g. medijan BMFA bio 53‰ (28).

Ako granicu za zadovoljavajuću uhranjenost pomaknemo na 50. percentilu (s obzirom da je to ciljna vrijednost za djecu i adolescente) tada je 40% (11/28) ispitanika zadovoljavajuće uhranjeno. Ova je ciljna vrijednost određena na temelju

spoznaja da je FEV<sub>1</sub> od 80% i više povezan s indeksom tjelesne mase za dob  $\geq$ 50. percentile (29).

Unatoč dobroj skupnoj uhranjenosti, dio ispitanika nije zadovoljavajuće uhranjen, što nije neočekivano s obzirom na prirodu bolesti. Međutim, očigledno je da postoji prostor za napredak u pogledu uhranjenosti ove dobne skupine. Ne treba zanemariti činjenicu da na status uhranjenosti osim pankreasne insuficijencije utječu i brojni drugi čimbenici koji pridonose povećanim energeskim potrebama te smanjenom unosu i iskoristivosti hrane (16).

Medijan dobi u ispitanika koji su neuhranjeni jest 14,75 godina dok je medijan kod najbolje uhranjenih (BMFA >75. percentile) 9,41 godina. S obzirom na ovakav podatak i niži medijan dobi u bolje uhranjenih promotrena je uhranjenost prema dobnim skupinama. U skupini ispitanika 6 - 12 godina medijan indeksa tjelesne mase za dob bio je 48,7 percentila, dok je u skupini 12 - 19 godina 33,6 percentila. Medijani uhranjenosti ukazuju na bolju uhranjenost mlađe djece uključene u istraživanje u odnosu na adolescente čiji je medijan uhranjenost značajno manji od preporučene 50. percentile.

Brojni su razlozi koji u vrijeme adolescencije mogu dovesti do pogoršanja statusa uhranjenosti. Poznato je kako je pubertet razdoblje visokih energetske i nutritivnih zahtjeva uslijed ubrzanog rasta i razvoja te pojačane tjelesne aktivnosti. Osim toga u ovoj su dobi kod oboljelih od CF češće plućne infekcije, a mogu se javiti i dijabetes povezan s CF te jetrena bolest. Naravno, ne treba zanemariti niti mogućnost gubitka na težini zbog društvenog pritiska ili psihološkog stresa koji ova dob može donijeti (30).

U skupini odraslih ispitanika koriste se iste kategorije uhranjenosti, a granica za neuhranjenost je ITM <19, rizika za neuhranjenost ITM 19 -22 za žene te 19-23 za muškarce pri čemu se adekvatnom uhranjenošću smatra ITM >22 za žene i >23 za muškarce (18). Adekvatna uhranjenost u odraslih povezana je s vrijednostima FEV<sub>1</sub>  $\geq$ 60% zbog čega su i odabrane ove preporučene ciljne vrijednosti (29).

Odrasli ispitanici uključeni u ovo istraživanje uglavnom se nalaze pod rizikom za neuhranjenost uz medijan ITM 21. Samo jedna ispitanica jest neuhranjena dok dvoje ispunjavaju kriterij za adekvatnu uhranjenost. Malen broj odraslih ispitanika (N=11)

ne ostavlja mnogo prostora za zaključivanje međutim ova „srednja“ uhranjenost odraslih može biti ohrabrujući podatak te naslućivati mogućnost napretka u skrbi za odrasle pacijente u KBC-u Zagreb. Vrijedi istaći da je lošija uhranjenost oboljelih u odrasloj dobi praktički pravilo, osobito u nosioca teških mutacija. Median ITM pacijenata u Američkom registru prema posljednje dostupnim podacima za 2014. g. jest 22,3, međutim u skupini nosioca teških mutacija medijan ITM je 21,9 (28). Medijan ITM kod odraslih pacijenata u Europskom registru također je niži od ciljanih vrijednosti i tek je medijan ITM kod pacijenata starijih od 38 godina viši od 22 što se može objasniti većom incidencijom blažih oblika mutacija u ovoj dobnoj skupini (15).

### **5.3. Plućna funkcija**

Trend pada plućne funkcije s dobi, a koji pokazuju brojna do sada provedena istraživanja, vidljiv je i u ispitanika uključenih u ovo istraživanje. Najviši prosječan FEV<sub>1</sub> imaju najmlađi ispitanici u dobi 6-8 godina, dok je najniža prosječna vrijednost 48,5% u dobi 20-22 godine. Strmi pad prosječnih vrijednosti FEV<sub>1</sub> može se uočiti nakon 10 - 12 godina dok poslije 12 - 14 godina prosječne vrijednosti padaju ispod 80%. Nakon toga je prisutan konstantan, ali blagi postupan pad sve dok sa 20 - 22 godine prosječne vrijednosti ne padnu na oko 50% gdje se ustaljuju.

Ovakve prosječne vrijednosti FEV<sub>1</sub> u skladu su s rezultatima istraživanja koje je proveo Liou sa suradnicima (31) na velikom uzorku pacijenata oboljelih od CF. Rezultati njihovog istraživanja pokazuju strmi pad vrijednosti FEV<sub>1</sub> od rane adolescencije do rane odrasle dobi kojeg slijedi blagi pad do 30. godine nakon čega se vrijednosti stabiliziraju. Međutim, prosječne vrijednosti za pojedinu dob u njihovom istraživanju nešto su više nego u ispitanika uključenih u ovo istraživanje. Tako je npr. sa 20 - 22 godine plućna funkcija održana iznad 60% očekivanih vrijednosti.

Negativna korelacija dobi i FEV<sub>1</sub> koja je dobivena upotrebom Spearmanovog korelacijskog testa potvrđuje povezanost dobi i plućne funkcije odnosno upućuje da je viša dob povezana s nižim vrijednostima FEV<sub>1</sub>.

Mogući razlozi lošije plućne funkcije u adolescenciji mnogobrojni su i mogu se povezati s uzrocima pogoršanja uhranjenosti koji su već spomenuti. Rizični čimbenici povezani s bržim padom plućne funkcije u adolescentskoj dobi su: više početne vrijednosti FEV<sub>1</sub>, ženski spol, slabija uhranjenost (težina za dob u percentilama),

izraženi klinički simptomi plućne bolesti te potreba za i.v. primjenom antibiotika zbog egzacerbacija plućne bolesti (32).

Negativan učinak na plućnu funkciju ima i kronična kolonizacija s *P. aeruginosa* (33). U ovom je istraživanju utvrđena kronična kolonizacija s *P. aeruginosa* u 18/39 bolesnika. Da se učestalost kolonizacije povećava s dobi potvrđeno je i u ovom uzorku bolesnika, jer su svi u odrasloj dobi, njih 11, bili kolonizirani; dok je to bio nalaz u otprilike četvrtine (7/27) djece u dobi od 6-19 godina. Podaci o kolonizaciji bolesnika razlikuju se od zemlje do zemlje, u Europi od oko 12% u Rumunjskoj do više od 60% u Grčkoj (6). To ovisi o više čimbenika: učestalosti uzimanja bakterioloških uzoraka, terapijskim shemama za liječenje infekcija, ali svakako i o dobi cjelokupne CF populacije. Što je populacija starija, sa većim brojem odraslih bolesnika, to je za očekivati veći postotak kronično koloniziranih osoba.

Medijan dobi kronično koloniziranih ispitanika u ovom istraživanju jest 21,2 godine nasuprot medijanu od 9,4 godine u skupini bez kronične kolonizacije. Ovakvi dobni medijani u skladu su sa saznanjima da se infekcija *P. aeruginosa* akvirira u kasnijem djetinjstvu te se tokom adolescencije broj kronično koloniziranih povećava i doseže prevalenciju od 80% u dobi od 18 godina (11).

Rezultati ovog istraživanja također su u skladu s tvrdnjom da je kronična pseudomonas - infekcija povezana s lošijim stanjem plućne funkcije. Prosječan FEV<sub>1</sub> ispitanika koji su kronično kolonizirani ovim patogenom značajno je niži, za 30%, nego kod onih koji nisu kronično kolonizirani s *P. aeruginosa*, ( $p=0,0019$ ). Prosječan FEV<sub>1</sub> u nekoloniziranih bolesnika zapravo je uredan (91,6%). Ako se ove vrijednosti usporede s prosječnom vrijednosti FEV<sub>1</sub> (77,5%) svih ispitanika uključenih u ovo istraživanje može se zaključiti da su upravo kronično kolonizirani ispitanici ti koji značajno snižavaju prosječnu vrijednost cijele skupine.

#### **5.4. Povezanost uhranjenosti i plućne funkcije u oboljelih od cistične fibroze**

Hipoteza ovog istraživanja (da postoji pozitivna korelacija između uhranjenosti i plućne funkcije) potvrđena je slabijom no, statistički značajnom pozitivnom korelacijom između uhranjenosti procijenjene prema BMFA (percentile) i plućne

funkcije procijenjene prema FEV<sub>1</sub> (r=0,409, p=0,031) u skupini ispitanika mlađih od 19 godina.

Za ispitanike starije od 19 godina hipoteza nije potvrđena jer korelacija dobivena Spearmanovim testom nije statistički značajna (r=0,089, p=0,792), iako se promatrajući pojedinačne podatke vidi trend nižih vrijednosti FEV<sub>1</sub> kod slabije uhranjenih. Vrlo vjerojatno je tome tako zbog malog broja ispitanika u ovoj skupini (N=11), kao i varijabilnosti uzorka u pogledu trajanja liječenja, prisutnosti kronične kolonizacije i drugih komplikacija bolesti, što sve utječe na brzinu progresije respiratorne insuficijencije (14).

Prema podacima iz literature, negativan utjecaj neuhranjenosti na plućnu funkciju postoji i u dječjoj i u starijoj dobi. Primjerice, studija koja se temelji na podacima iz njemačkog registra pacijenata (eng. *Cystic fibrosis quality assurance*), a koje su proveli Steinkamp i Wiedemann (33), nalazi značajnu povezanost između ovih dvaju parametara bolesti. U presječnoj analizi podataka rezultati pokazuju povezanost FEV<sub>1</sub> sa pothranjenošću i kolonizacijom s *P. aeruginosa* u svim dobnim skupinama. Neuhranjeni pacijenti u njihovom su istraživanju imali značajno niže prosječne vrijednosti vitalnog kapaciteta i FEV<sub>1</sub>, neovisno o infekciji s *P. aeruginosa*. U adolescentskoj dobi pothranjenost je, također neovisno o kolonizaciji s *Pseudomonasom*, bila povezana s padom FEV<sub>1</sub> za otprilike 20% očekivane vrijednosti.

Valja istaći da opisani rezultat ovog istraživanja, tj. pozitivna povezanost uhranjenosti i plućne funkcije u djece sa CF ništa ne govori o međusobnom odnosu uhranjenosti i plućne funkcije u uzročno-posljedičnom smislu. Na temelju ovog rezultata ne može se zaključiti prethodi li zaostatak u tjelesnom razvoju oslabljenoj plućnoj funkciji ili pad plućne funkcije uzrokuje slabiju uhranjenost niti jesu li ova dva parametra uopće uzročno-posljedično povezana. Međutim, postoje indicije i rezultati drugih longitudinalnih i prospektivnih studija koje ukazuju da je neuhranjenost ta koja snažno utječe na dinamiku plućne funkcije (19) te da postoji značajna povezanost stupnja pothranjenosti s pogoršanjem plućne funkcije i ranom kolonizacijom s *P. aeruginosa* (34). Istraživanja također pokazuju da godišnje promjene parametara rasta imaju značajan utjecaj na dinamiku plućne funkcije (19). Zanimljivo je za istaknuti prospektivnu, multicentričnu epidemiološku studiju koju je objavio Konstant

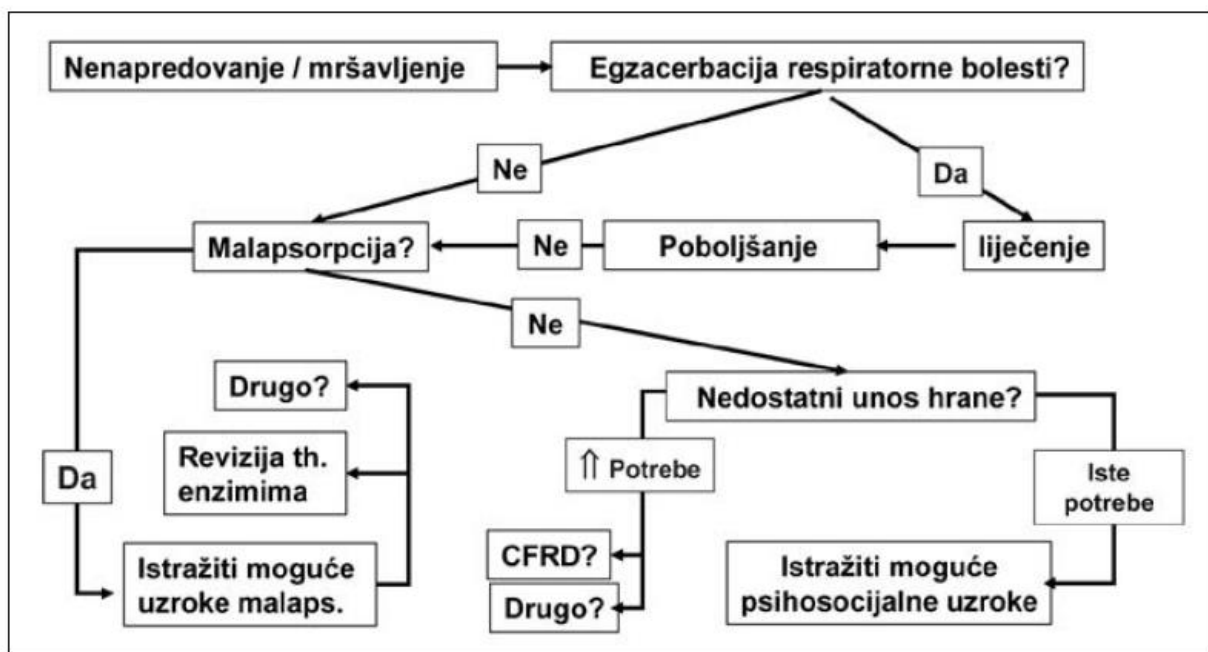
sa suradnicima 2003. godine. Utvrdio je da djeca koja su u dobi od 3 godine bila lošije uhranjena imaju lošiju plućnu funkciju u dobi od 6 godina od svojih vršnjaka koji su kao mala djeca bila dobro uhranjena, te da to ne ovisi o trenutnom stanju uhranjenosti u dobi izvođenja spirometrije (35). Ovo sugerira da uhranjenost u ranom djetinjstvu na neki način određuje kasniju plućnu funkciju. 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 (16,35). Također je opaženo da oni bolesnici koji nemaju pankreasnu insuficijenciju imaju bolje parametre uhranjenosti i bolju plućnu funkciju uz manji stupanj pogoršanja iste (36).

Utjecaj malnutricije na zdravlje pluća postoji neovisno o njenoj etiologiji te se često očituje upravo kroz respiratorne infekcije zbog slabosti mišića uslijed smanjenja mišićne snage. Kod oboljelih od CF zbog strukturnih promjena i temeljne bolesti manji će stupanj malnutricije kompromitirati funkciju disanja (34).

Glavne odrednice neuhranjenosti u oboljelih od CF jesu insuficijencija pankreasa i posljedična malapsorpcija te smanjen apetit uslijed kronične bolesti (16,19,34). S druge strane, važno je spomenuti da postoje dokazi kako i stanje plućne funkcije ima reperkusije na uhranjenost. Stalna upala i infekcija koja postoji u plućima pridonosi povišenim vrijednostima bazalnog metabolizma (3,16). Poviše toga svaka egzacerbacija plućne bolesti povisuje „cijenu disanja“ uz porast energetske potrebe i za 100% (16,18,34). Kašalj, dispneja i gastroezofagealni refluks uslijed povišenja intraabdominalnog tlaka pridonose smanjenju apetita i unosa hrane. Obilan sekret iz dišnih puteva, s druge strane, potiče mučninu i mijenja osjet okusa (34). Osim ovih „mehaničkih“ uzroka smanjenja apetita biokemijska zbiljava također pridonose anoreksiji. Upala i infekcija dovode do povećanog stvaranja citokina koji metaboličke procese pomiču prema katabolizmu što se očituje u povećanoj koncentraciji TNF - alfa (kahektina) prisutnoj u plućima oboljelih od CF, kao i kod drugih kroničnih plućnih oboljenja (3,34).

U određenom trenutku bolesti neuhranjenost i respiratorna insuficijencija ulaze u začarani krug (18,19,34) u kojem mršavljenje preko smanjenja imunološkog odgovora i slabljenja respiratornih mišića podržava plućne egzacerbacije u sklopu kojih su energetske potrebe povećane zbog djelovanja već navedenih čimbenika

(Slika 2.). Upravo zbog toga što zastoj u napredovanju ili mršavljenje nerijetko potakne plućna egzacerbacija, prvi korak u dijagnostičko terapijskom smislu kod djeteta sa CF koje je prestalo napredovati ili mršavi jest procijeniti postoji li egzacerbacija plućne bolesti, a tek ako se ona isključi, slijedećim koracima valja potražiti drugo objašnjenje za novonastalo stanje (Slika 3.).



**Slika 3. Pristup bolesniku sa cističnom fibrozom koji ne napreduje ili mršavi;**

(izvor: uz dopuštenje autora preuzeto iz (34))

Smatra se da se adekvatnim kalorijskim unosom u ranoj fazi plućne bolesti može izbjeći razvoj začaranog kruga u kojem nutritivni deficit dovodi do pogoršanja plućne funkcije koja će dalje povećavati energetske potrebe, te se stoga danas inzistira na održavanju adekvatne uhranjenosti bolesnika sa CF od najranije dobi (19). Ovakav multidisciplinarni pristup uz suradnju liječnika različitih specijalnosti ostvariv je kroz rad Centra za CF u kojem bi pacijentima bila omogućena cjelokupna, kontinuirana skrb (13).



## 6. Zaključak

1. Uhranjenost bolesnika sa CF uključenih u ovo istraživanje (liječeni u KBC-u Zagreb tijekom 2015.g, dob 6 g i više) je u globalu zadovoljavajuća: u ispitanika mlađih od 19 godina median BMFA je 46,55 percentila, a u bolesnika starijih od 19 godina medijan ITM je 21.
2. Uočava se trend pada uhranjenosti s dobi: u skupini 6 -12 godina (15 ispitanika) medijan BMFA jest 48,7 dok je medijan u skupini 12 - 19 godina (13 ispitanika) 33,6 percentila. U ispitanika  $\geq 19$  godina većina je (9/11) prema vrijednosti ITM u riziku za neuhranjenost ( ITM 19 - 22 za žene, 19 - 23 za muškarce).
3. Analiza dobi bolesnika razvrstanih po percentinim kategorijama uhranjenosti pokazuje da je medijan dobi u bolesnika s BMFA ispod 25. percentile upadljivo viši u odnosu na medijan dobi djece s BMFA većom od 25. centile (14,75 godina prema 9,41 godina), što također govori o trendu negativne povezanosti uhranjenosti i dobi.
4. Postoji jaka, statistički značajna, negativna korelacija (povezanost) između dobi i  $FEV_1$  ( $r=- 0,713$ ,  $p<0,0001$ ) koja potvrđuje da se plućna funkcija kod oboljelih od CF s dobi smanjuje.
5. Gotovo polovina ispitanika (18/39) kronično je kolonizirana *P. aeruginosa*, a prosječni  $FEV_1$  ove skupine statistički je značajno niži nego onih koji nisu kronično kolonizirani (61% nasuprot 91,62%,  $p=0,0019$ ). Ova razlika ukazuje na negativan utjecaj kronične kolonizacije na razinu plućne funkcije.
6. Potvrđena je hipoteza istraživanja, da postoji povezanost (korelacija) uhranjenosti i plućne funkcije. U ispitanika mlađih od 19 godina ona je statistički značajna ( $r=0,409$   $p=0,031$ ). Kod skupine ispitanika 19 godina i stariji uočen je slični trend, ali nema statistički značajne korelacije, vjerojatno zbog malog broja ispitanika i varijabilnosti uzorka. Ovi rezultati ukazuju na važnost nutricionističke potpore u svim dobnim skupinama sa ciljem održanja dobre plućne funkcije što je duže moguće. O njenoj važnosti trebali bi biti osviješteni svi koji se skrbe za oboljele od cistične fibroze, od liječnika, roditelja pa i bolesnika samih s obzirom da mogu aktivno utjecati na vlastitu uhranjenost.

## 7. Zahvale

Željela bih zahvaliti svojoj mentorici prof. dr. sc. Duški Tješić - Drinković na ukazanom povjerenju, savjetima i stručnoj pomoći te vremenu, trudu i strpljenju koje je uložila tokom rada sa mnom. Zahvaljujem prof. dr. sc. Mirjani Kujundžić Tiljak na pomoći oko statističke obrade podataka.

Posebna zahvala mojim roditeljima Branku i Tatjani na bezuvjetnoj ljubavi i podršci koju su mi pružali tokom cjelokupnog studija, tako i izrade ovog rada.

Hvala Matku na ljubavi, pomoći i strpljenju.

## 8. Literatura

1. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Cystic fibrosis. In: Čulić V, Pavelić J, Radman M. eds. Genetic informmng in praxis (Genetičko informiranje u praksi). Zagreb: Medicinska naklada – Biblioteka Sveučilišni udžbenici; 2016. Str. 125-129.
2. Tješić-Drinković Du, Tješić-Drinković Do, Zekušić M, Sertić J. Cistična fibroza. U: Sertić J, ur. Klinička kemija i molekularna dijagnostika u kliničkoj praksi. Zagreb: Medicinska Naklada – Biblioteka Sveučilišni udžbenici; 2015. Str. 334-344
3. Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman HGM. Nutrition in patients with cystic fibrosis : a European Consensus. J Cyst Fibros. 2002;1(2):51–75.
4. Mehta G, Macek M Jr, Mehta A; European Registry Working Group. Cystic fibrosis across Europe: EuroCareCF analysis of demographic data from 35 countries. J Cyst Fibros. 2010;9 Suppl 2:S5-S21. doi:10.1016/j.jcf.2010.08.002.
5. Cystic Fibrosis Mutation Database [Internet]. Toronto (Canada): Cystic Fibrosis Genetic Analysis Consortium. 1994. [pristupljeno 18.5.2016.] Dostupno na: <http://www.genet.sickkids.on.ca/resource/Table1.html>
6. Zolin A, McKone EF, van Rens J et al. ECFSPR Annual Report 2013 [Internet]. ECFS Patient Registry [Pristupljeno 1.4.2016.]. Dostupno na: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/images/ECFSPR\\_Report2013\\_02.2016.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/images/ECFSPR_Report2013_02.2016.pdf)
7. McCormick J, Mehta G, Olesen HV., Viviani L, Macek M, Mehta A. Comparative demographics of the European cystic fibrosis population: a cross-sectional database analysis. Lancet. 2010;375(9719):1007–13. doi: 10.1016/S0140-6736(09)62161-9.

8. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D, Kelečić J, Votava-Raić A.. Data from the Croatian CF Registry. *J Cyst Fibros.* 2008;7:S115.
9. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Cystic fibrosis. *RAD 522 Medical Sciences* 2015;41
10. Kerem E, Reisman J, Corey M, Canny GJ, Levison H. Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med.* 1992;326(18):1187–91.
11. Turcios NL. Cystic fibrosis: An overview. *J Clin Gastroenterol.* 2005;39(4):307–17.
12. O’Sullivan BP, Freedman SD. Cystic fibrosis. *Lancet.* 2009;373(9678):1891–904. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60327-5.
13. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H; Consensus Committee. Standards of care for patients with cystic fibrosis: A European consensus. *J Cyst Fibros.* 2005;4(1):7–26.
14. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Osobitosti cistične fibroze odrasle dobi. *Paediatr Croat.* 2015;59:74–80. <http://dx.doi.org/10.13112/PC.2015.12>
15. European Cystic Fibrosis Society Patient Registry (ECFSPR). At-A-Glance report 2013. [Internet] Karup: European Cystic Fibrosis Society; 2016. [pristupljeno 10.5.2016.]. Dostupno na: [https://www.ecfs.eu/sites/default/files/images/CF\\_At\\_A\\_Glance\\_Guide\\_Final\\_online\\_2016.pdf](https://www.ecfs.eu/sites/default/files/images/CF_At_A_Glance_Guide_Final_online_2016.pdf)
16. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Malnutrition in cystic fibrosis – beyond pancreatic insufficiency. *Paediatr Croat.* 2015;59:69–73.
17. Smyth AR, Bell SC, Bojcin S, Bryon M, Duff A, Flume P, i sur. European cystic fibrosis society standards of care: Best practice guidelines. *J Cyst Fibros.* 2014;13(S1):S23–42. doi: 10.1016/j.jcf.2014.03.010.

18. Milla CE. Nutrition and Lung Disease in Cystic Fibrosis. *Clin Chest Med.* 2007;28(2):319–30.
19. Milla CE. Association of nutritional status and pulmonary function in children with cystic fibrosis. *Curr Opin Pulm Med.* 2004;10(6):505–9.
20. Kraemer R, Rudeberg A, Hadorn B, Rossi E. Relative underweight in cystic fibrosis and its prognostic value. *Acta Paediatr Scand.* 1978;67(1):33–7.
21. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009.
22. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85(09):660–7.
23. Wang X, Dockery DW, Wypij D, Fay ME, Ferris FB. Pulmonary function between 6 and 18 years of age. *Pediatr Pulmonol.* 1993;15(2):75–88.
24. Hankinson JL, Odencrantz JR, Fedan KB. Spirometric reference values from a sample of the general U.S. population. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;159(1):179–87.
25. 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.
26. Zielenski J. Genotype and phenotype in cystic fibrosis. *Respiration.* 2000;67(2):117–33.

27. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D, Kelečić J, Votava-Raić A. Cistična fibroza: varijabilnost kliničke slike. *Pedijatr danas*. 2008;4(1):23–32.
28. Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2014 Annual Data Report. [Internet] Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation;2015 [pristupljeno 1.5.2016.]. Dostupno na: <https://www.cff.org/2014-Annual-Data-Report.pdf>
29. Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA, Feranchak AP, Quinton H. i sur. Evidence-Based Practice Recommendations for Nutrition-Related Management of Children and Adults with Cystic Fibrosis and Pancreatic Insufficiency: Results of a Systematic Review. *J Am Diet Assoc*. 2008;108(5):832–9. doi: 10.1016/j.jada.2008.02.020.
30. Borowitz D, Baker RD, Stallings V. Consensus report on nutrition for pediatric patients with cystic fibrosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2002;35(3):246-59.
31. Liou TG, Elkin EP, Pasta DJ, Jacobs JR, Konstan MW, Morgan WJ, i sur. Year-to-year changes in lung function in individuals with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2010;9(4):250–6. doi: 10.1016/j.jcf.2010.04.002.
32. Konstan MW, Morgan WJ, Butler SM, Pasta DJ, Craib ML, Silva SJ, i sur. Risk Factors For Rate of Decline in Forced Expiratory Volume in One Second in Children and Adolescents with Cystic Fibrosis. *J Pediatr*. 2007;151(2):134–9.
33. Steinkamp G, Wiedemann B. Relationship between nutritional status and lung function in cystic fibrosis: cross sectional and longitudinal analyses from the German CF quality assurance (CFQA) project. *Thorax*. 2002;57(7):596–601.
34. 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.

35. Konstan MW, Butler SM, Wohl MEB, Stoddard M, Matousek R, Wagener JS, et al. Growth and nutritional indexes in early life predict pulmonary function in cystic fibrosis. *J Pediatr*. 2003;142(6):624–30.

36. Corey M, Edwards L, Levison H, Knowles M. Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr*. 1997;131(6):809–14.

## 9. Životopis

Rođena sam 5. ožujka 1992. godine u Sisku. Nakon završene Osnovne škole Budaševo - Topolovac - Gušće u Sisku, 2005. godine sam upisala Zdravstveno učilište, smjer farmaceutski tehničar.

2010. godine upisala sam Medicinski fakultet u Zagrebu. Tokom 2. i 3. godine studija sam bila demonstrator na Katedri za anatomiju, a tokom 6. godine na Katedri za pedijatriju. Član sam udruge Stepp te STUDMEF uredništva od 2. godine studija.

Sa skupinom autora sam objavila rad „Fizikalna svojstva sadrenih zavoja“ u Liječničkom Vjesniku koji smo prezentirali na 7. kongresu dječje kirurgije s međunarodnim sudjelovanjem u Osijeku. Sudjelovala sam i na kongresu SaMED 2015. godine u Sarajevu na kojem sam u suradnji s kolegicom održala poster prezentaciju prikaza slučaja.