

VISOKA TEHNIČKA ŠKOLA U BJELOVARU
STRUČNI STUDIJ SESTRINSTVA

**CISTIČNA FIBROZA – BIOKEMIJA BOLESTI I
SESTRINSKI PRISTUP DIJAGNOZI I TERAPIJI**

Završni rad br. 84/SES/2016

Iva Maksan

Bjelovar, svibanj 2017.



Visoka tehnička škola u Bjelovaru

Trg E. Kvaternika 4, Bjelovar

1. DEFINIRANJE TEME ZAVRŠNOG RADA I POVJERENSTVA

Kandidat: **Maksan Iva**

Datum: 08.11.2016.

Matični broj:000959

JMBAG:0011157851

Kolegij: **BIOFIZIKA, BIOKEMIJA I OSNOVE RADIOLOGIJE**

Naslov rada (tema): **Cistična fibroza – biokemija bolesti i sestrinski pristup dijagnozi i terapiji**

Mentor: **dr.sc. Rudolf Kiralj**

zvanje: **viši predavač**

Članovi Povjerenstva za završni rad:

1. dr.sc. Zrinka Puharić, predsjednik
2. dr.sc. Rudolf Kiralj, mentor
3. Mirna Žulec, dipl.med.techn., član

2. ZADATAK ZAVRŠNOG RADA BROJ: 84/SES/2016

U radu je potrebno dati pregled problematike cistične fibroze s različitih gledišta: 1) biokemijski i posebno genetički te medicinski aspekti bolesti; 2) dijagnostika; 3) terapija (liječenje). Potrebno je pojasniti ulogu medicinske sestre u dijagnostici i liječenju cistične fibroze.

Zadatak uručen: 08.11.2016.

Mentor: **dr.sc. Rudolf Kiralj**



Zahvala

Zahvaljujem svima koji su na bilo koji način doprinijeli stvaranju ovog završnog rada. Svojim savjetima, prijedlozima i podrškom pomogli „staviti krunu“ na dugogodišnji rad i zalaganje. Posebne zahvale idu mentoru, dr. sc. Rudolfu Kiralju na odvojenom vremenu, pruženoj pomoći i besprijekornom vodstvu kroz izradu ovog rada.

Na kraju, zahvaljujem svojoj obitelji na bezuvjetnoj potpori koju su mi pružali tokom cijelog studija.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Cistična fibroza	1
1.2. CFTR	3
1.3. Mutacija F508del	5
1.4. Uloga citokina	6
2. CILJ RADA	7
3. METODE	8
4. REZULTATI	9
4.1. Simptomi i dijagnoza cistične fibroze	9
4.1.1. Cistična fibroza kod novorođenčadi i djece	14
4.1.2. Cistična fibroza kod odraslih osoba	15
4.2. Liječenje cistične fibroze	18
4.2.1. Liječenje antibioticima	20
4.2.2. Liječenje upala	21
4.2.3. Fizikalna terapija	22
4.2.4. Cjepivo	23
4.2.5. Gastroenterološko liječenje	23
4.2.6. Mukolitička terapija	24
4.2.7. Transplantacija pluća	25
4.2.8. Genska terapija	26
4.3. Uloga medicinske sestre u liječenju oboljelih od cistične fibroze	27
5. RASPRAVA	32
6. ZAKLJUČAK	34
7. LITERATURA	35
8. OZNAKE I KRATICE	38
9. SAŽETAK	39
10. ABSTRACT	40

1. UVOD

Cistična fibroza je autosomna recesivna nasljedna bolest s mutacijom gena(1, 2) koja je i danas predmet istraživanja mnogih liječnika i znanstvenika. Od otkrića gena nazvanog CFTR koji uzrokuje cističnu fibrozu 1989. godine prepoznato je više od 1400 genetskih mutacija povezanih s cističnom fibrozom, a danas se osim istih povećava i brojka bolesti povezanih upravo s cističnom fibrozom. Životni vijek oboljelih, kao jedno od najvećih dosad postavljenih pitanja (3, 4), značajno se mijenjao od prve dijagnoze i otkrića uzroka do danas. U ranijim danima i fazama istraživanja, oboljeli su doživjeli maksimalno adolescentsku dob, no značajne promjene znanosti i liječenja, te napredak same medicine dovele su do toga da oboljeli danas dožive i 40-tu godinu života.

Cistična fibroza svakako je jedno od neistraženih bolesti na području suvremene medicine. Ovaj rad daje pregled relevantne literature na području definiranja, dijagnostike i liječenja iste kako bi se kasnija istraživanja oslonila na prikazane informacije i lakše osvijetlila misterij ove smrtonosne bolesti i njezinih uzročnika. Iz tog razloga svrha ovog rada je prikazati pojmovno određenje cistične fibroze kao kronične i neizlječive bolesti, svih njezinih karakteristika te simptoma i metoda za postavljanje točne dijagnoze u svrhu odabira metode liječenja, te u konačnici prikazati ulogu medicinske sestre u liječenju iste.

1.1. Cistična fibroza

Prema suvremenoj definiciji, cistična fibroza (CF) je autosomno recesivna, nasljedna bolest (1,2,5)koja podrazumijeva mutaciju gena čiji genski produkt, odnosno transmembranski regulatorni protein (CFTR)je prepoznat i kao glavni uzročnik. Osnovne karakteristike ove okrutne bolesti su: žilav i ljepljiv sekret uz snažnu upalnu reakciju u kojoj dominira infiltracijaneutrofila,tekronična infekcija i kolonizacija dišnih putova *Pseudomonas aeruginosa*.Cistična fibroza (CF) danas je i najčešća nasljedna smrtonosna bolest bijele rase s autosomno recesivnim nasljeđivanjem. Uzrokovana je mutacijom gena koji je odgovoran

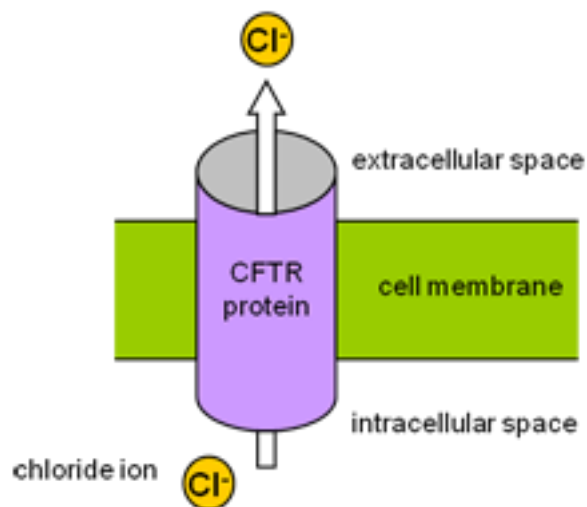
za nastanak proteina koji predstavlja tzv.transmembranski regulator (izvorno "cysticfibrosistransmembrane regulator"). Poremećena funkcija CFTR-a očituje se najviše u poremećaju normalne funkcije dišnog puta, gastrointestinalnog trakta, spolnih žlijezdi i kože te žlijezda znojnice. Prije uvođenja metoda suvremenog liječenja glavna klinička manifestacija CF očitovala se preko poremećaja u probavnom traktu. Vodeći uzroci smrti već u prvoj godini života oboljelih pacijenata bili su opstrukcija pasaže crijeva i malapsorpcija. Međutim, razvijanjem različitih terapijskih pristupa navedeni problemi koji se tiču probavnog puta s vremenom su postali kontrolirani, a mjesto glavnog vodećeg kliničkog problem preuzima progresivni gubitak plućne funkcije. Važno je napomenuti i da prije rođenja pluća nisu zahvaćena bolešću, no ubrzo nakon rođenja postaju mjesto odvijanja kroničnih upala i infekcija.

Produkt CFTR gena (2) je protein koji djeluje kao prenosilac iona klorida koji prolaze kroz membranesvake epitelne stanice. Poremećaj u tom transportu uzrokuje kodoboljelihmultisistemska bolest koja prvenstveno zahvaća i različite epitelne organe, posebno se govori oegzokrinim žlijezdama. Cistična fibroza ili mukoviscidozarijetki je primjer bolesti u čijem su nazivu obuhvaćene sve posljedice i histoloških i patoloških promjena tepatofizioloških poremećaja u svim zahvaćenim organima oboljele osobe. Bolest je stoljećima poznata pod imenom „bolest djece slanog poljupca“, karakterizirana u prvom redu kratkim životnim vijekom. Međutim, tek prije nepunih 70 godina, bolest je u medicinsku literaturu uvedena s imenom cističnafibroza, pod kojom je i danas poznata. Također, suvremena medicinaprepoznaje i čitavu lepezu fenotipskih ekspresija cistične fibroze: počevši od "zdravih" fenotipova do mono- i poli- simptomatskih manifestacija u kliničkoj slici pacijenta. Unatoč tim spoznajama do kojih su liječnici došli u posljednjih desetljeća, i dalje mnogo toga ostaje nepoznanica da bi se u potpunosti razumjela zbivanja u patogenezi i sve do sad prepoznate ekspresije ove mistične bolesti. Ova kronična i neizlječiva bolest ima teške posljedice (6) za prognozu i kvalitetu života bolesnika. Napredovanjem terapijskih mogućnosti prosječni životni vijek znatno je produžen i sve više bolesnika doživi odraslu dob. Iznimno je važno što ranije postaviti dijagnozu i započeti liječenje koje zahtijeva suradnju roditelja i multidisciplinarnog zdravstvenog tima. Svakodnevna primjena različitih farmakoloških, prehrambenih i fizikalnih mjera traje do kraja života oboljele osobe.

1.2. CFTR

Značajan broj bizarnih prehrambenih, metaboličkih i neuroloških teorija o patofiziologiji bolesti oblikovale su istraživanja u svojim ranim danima (7), tek je kasnije postalo jasno da je osnovni problem transfer iona u nekoliko tkiva. Ipak, ništa se nije znalo o stvarnim genskim produktima koji su uključeni, a budući da je poremećaj autosomno nasljedan nisu postojale niti naznake koji kromosomi bi se trebali provjeravati pri traženju gena, baš kao što je to ranije bio slučaj s genom za Duchenneovu mišićnu distrofiju. Također, identifikacija CF gena na 7. kromosomu povezivanjem te „hoda“ i „skakanja“ kromosoma je zapravo prvi „čisti“ primjer kloniranja gena ljudske bolesti pomoću obrnute genetike, što se danas naziva i pozicijskim kloniranjem.

Godine 1989. (7, 8) otkriven je gen za cističnu fibrozu, a njegov produkt označen je kraticom CFTR (regulatorni protein transmembranskog prijenosa u cističnoj fibrozi, Slika 1).



Slika 1. CFTR ili regulatorni protein transmembranskog prijenosa u cističnoj fibrozi (9)

Kako je već navedeno (1, 2) bolest je uzrokovana mutacijama gena CFTR. Suvremena medicina prepoznaje 1400 i više registriranih mutacija povezanih s cističnom fibrozom. Kada se radi o dišnom putu kod cistične fibroze, radi se o poremećaju dviju funkcija proteina CFTR-a. Prvi poremećaj u funkciji odnosi se na gubljenje djelovanja na tzv. epitelne natrijeve kanale zbog čega se pojačava apsorpcija Na⁺ u organizmu, a drugi

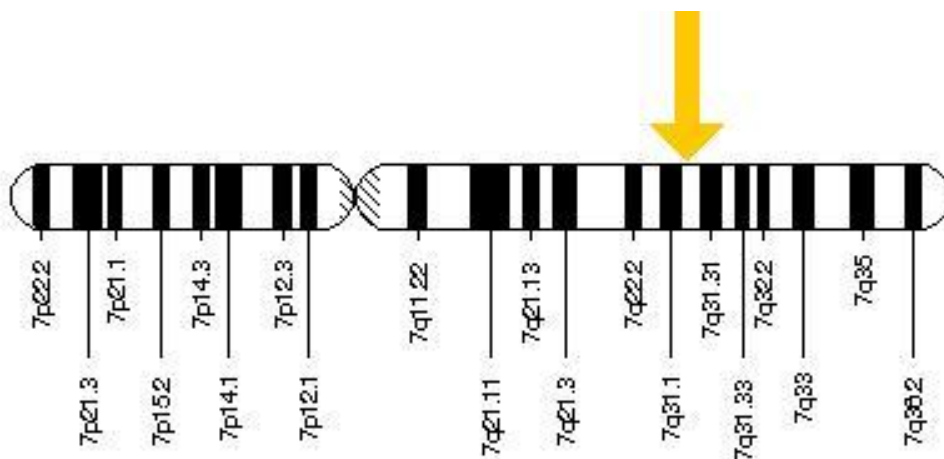
poremećaj u funkcijama je poznat i kao gubitak u mogućnosti sekrecije klorida koju konačnici uzrokuje smanjenje volumena ASL-a (odnosno "airway-surfaceliquid"). Kada je organizam u situaciji da dišni put u velikim količinama propušta vodu, kombinacija navedenih poremećaja u funkcijama odgovara za promjenu u volumenu izotoničnog tekućeg sloja smještenog na samoj površini epitelnih stanica u dišnom putu. Navedeni smanjeni volumen ASL-a utječe na smanjenje volumena tzv. pericilijarnog sloja i dotadašnjeg volumena sluzi unutar dišnog puta, te i na taj način dolazi do poremećene funkcije cilija, ali i gubitka vrlo značajne funkcije "podmazivanja" čiji je glavni zadatak spriječiti adherenciju sluzi na površinama u dišnom putu. Poremećaj pericilijarnog sloja isto tako uzrokuje poremećaj u mukocilijarnom klirensu i klirensu pomoću kašlja. Prema tome, može se reći da je prisustvo CFTR-a u visokom stupanju zabilježeno u epitelnim stanicama u submukoznim žlijezdama. To, uz poremećaj u volumenu sekretornih žlijezdi, koji je vrlo rano prisutan u dišnom putu vrlo jednostavno navodi na zaključak da je jedan od inicijalnih pokretača plućne bolesti upravo disfunkcija CFTR-a u submukoznim žlijezdama.

Povezivanje mutiranog proteina CFTR-a i plućne bolesti temelji se na tome da je kod oboljelih s CF-om zabilježen neuobičajeno velik broj receptora za *Pseudomonas aeruginosa* smještenih na apikalnim membranama ranije spomenutih epitelnih stanica. Taj isti neuobičajeno povećani broj receptora zaslužan je i za pojačana prijanjanja, a time i povećani broj bakterija prisutnih u dišnim putovima, što uzrokuje i pojačanje prisutnosti kolonizacijai infekcija karakterističnih za CF. Poveznica koja spaja poremećaje u CFTR-u s neadekvatnom glikozilacijom leži u povišenim vrijednostima pH u stanicama, te ujedno i u nemogućnosti intracelularnih organela da snize isti. Ono što je karakteristično za funkciju normalnog CFTR-a je sposobnost ingestije unutar organizma te odstranjivanje *P. aeruginosa* ljuštenjem epitelnih stanica u dišnom putu. Mutacije CFTR-a onemogućavaju ingestiju *P. aeruginosa*, a time i značajno utječu na prirodni obrambeni mehanizam dišnog puta svih oboljelih. Navedeni poremećaji prisutni su u različitim stupnjevima i u mnogo kombinacija, tako da se mogu susresti i tumačiti njihove različite kliničke manifestacije.

Iako je suvremena medicina dala mnoge odgovore i postigla velik napredak u razumijevanju molekularnih i staničnih povezanosti plućnih infekcijai inflamacija, te genskog poremećaja CFTR-a, liječnicima i znanstvenicima i dalje nedostaje jasan odgovor (1) kako mutirani CFTR dovodi do kronične infekcije i inflamacije u dišnom putu. Upravo iz toga razloga, postoji više hipoteza koje nastoje povezati transmembransku regulacijsku funkciju sa pojavom bolesti, a sve u svrhu objašnjavanja patogeneze plućne bolesti kod cistične fibroze.

1.3. Mutacija F508del

CF je autosomno recesivna nasljedna bolest (1,7) što znači da mutacija CFTR gena, na dugom kraku 7. kromosoma (Slika 2.), mora postojati na oba alela da bi se bolest razvila.



Slika 2. F508del mutacijana drugom kraku 7. kromosoma (10)

Do sada je pronađeno približno 2000 (1) različitih mutacija vezanih uz CF, no smatra se da statistički značajnu učestalost ima samo nekoliko genetskih promjena. F508del mutacija je koja nastaje delecijom tri para baza (CTT) CFTR gena, što dovodi do gubitka 508. Kodona mRNA i konačno, rezultira gubitkom aminokiseline fenilalanina CFTR proteina. F508del mutacija pripada klasi mutacija koje dovode do poremećenog sazrijevanja ili transporta CFTR proteina do površine stanica. Mutacija F508del ujedno je i najčešća mutacija gena CFTR, zaslužna za 66% kromosoma cistične fibroze u populaciji bijele rase. Tek nekoliko drugih mutacija raširenih u svijetu zaslužne su za 1% utjecaja na gene CFTR, dok ih manje od dvadeset ima utjecaj tek od 0,1 do 1%, a većina ih se nalazi samo u određenim zemljopisnim regijama, populacijama ili su „privatni“ (unutar jedne obitelji) (11). Procjenjuje se da F508del mutacija postoji već približno 52 000 godina (6), a to dovodi do pitanja zašto se tako letalna genetska promjena održala i proširila ljudskom populacijom. Promatranjem prenosioca mutacije za različite recesivno nasljedne bolesti postavljen je koncept heterozigotne prednosti koji govori o zaštitnom učinku genetske promjene.

Najcitiraniji primjer tog koncepta je mutacija hemoglobinskog gena koja u heterozigota ne uzrokuje srpastu anemiju, ali ih štiti od parazitarne infekcije uzročnikom malarije. Iz tog je razloga prevalencija mutacije za β globinski lanac povećana u krajevima pogođenim malarijom kao što su Afrika, Indija, Bliski Istok i Mediteransko područje.

1.4. Uloga citokina

Svaki upalni odgovor pretpostavlja ravnotežu između proupalnih i antiupalnih tijela, a citokini u cijelom procesu imaju ulogu čimbenika koji pretpostavljaju sudjelovanje i pokretanje, ali i održavanje jednako i prirodene i stečene imunosti (12). Citokini su po definiciji topljivi proteini koji se u organizmu pojavljujuu vrlo niskim koncentracijama. U organizmu se pojavljuju iz različitih izvora, primjerice govori se o epitelnim stanicama u dišnom putu i mononuklearnim upalnim stanicama koje uključuju neutrofile i makrofage. Kada su jednom oslobođeni prilikom aktiviranja navedenih stanica sudjeluju u formiranju upalnog odgovora koji je usmjeren na invaziju štetnih mikroorganizama u pluća. Također, sudjeluju i u sanaciji oštećenih stanica tkiva dišnog puta. Kako je dišni put kod oboljelih od CF-a manje-više stalno podložan kolonizaciji, imaju važnu ulogu u patofiziološkim zbivanjima u navedenoj plućnoj bolesti. Značajna disregulacijacitokinskeaktivnosti zapažena je kod promatranja aktivnosti u stanicama dišnog puta, ali kod analize ostalih upalnih stanica. Navedena zapažanja potvrđena su nalazima sputuma bolesnika s CF-om u odnosu na zdravu populaciju. Može se načelno reći da je citokinski odgovor na u CF-u karakteriziran smanjenom antiupalnom aktivnosti i povećanom sintezom proupalnih čimbenika.

2. CILJ RADA

Opći cilj ovog rada je dati pregled problematike cistične fibroze s nekoliko različitih gledišta koja uključuju prvenstveno biokemijski i posebno genetički te medicinski aspekt bolesti, dijagnostiku i terapiju odnosno liječenje bolesti, te ukazati na važnost konstantnog usvajanja novih informacija i rezultata istraživanja kako bi se pacijentima osigurala što kvalitetnija njega i život sa što manje posljedica ove bolesti.

Iz općeg, proizašlo je nekoliko specifičnih ciljeva:

- prikazati osnovne pojmove cistične fibroze
- navesti simptome cistične fibroze
- navesti i opisati dijagnostičke postupke za utvrđivanje cistične fibroze
- definirati specifičnosti bolesti kod djece i odraslih
- navesti i opisati metode liječenja prihvaćene u suvremenoj medicini
- opisati uloge medicinske sestre u liječenju oboljelih od cistične fibroze.

3. METODE

Izrada ovog rada započela je pretraživanjem odnosno proučavanjem dostupne literature iz nekoliko izvora:

- knjige, udžbenici te dostupni časopisi i stručna literatura dostupna u Gradskoj knjižnici Zadar
- znanstveni i stručni članci objavljeni u časopisima i ostalim publikacijama (dostupni preko pretraživača: Google (www.google.com), Google Znalac (<https://scholar.google.hr/>), Hrčak Portal znanstvenih časopisa Republike Hrvatske – Srce (<http://hrcak.srce.hr/>))

U pretrazi i pregledu dostupne literature korištene su relevantne ključne riječi koje se tiču općih pojmova, definicije cistične fibroze, dijagnostike, liječenja te uloge medicinske sestre u cjelokupnom procesu liječenja i života pacijenta.

4. REZULTATI

4.1. Simptomi i dijagnoza cistične fibroze

Sam početak bolesti može biti varijabilan (5), kod nekih bolesnikazabilježen je odmah nakon rođenja, dok se u drugim slučajevima sporo razvija u periodu od prvih nekoliko mjeseci ili pak godina. Suh, naporan kašalj koji je prisutan osobito noću prvi je klinički simptom koji se pojavljuje. Kod dojenčadi simptom se može očitovati u kliničkoj slici koja prikazuje bronhiolitis zajedno s opstruktivnom dispnejom i sipnjom. U kasnijem periodu sve se češće javljaju znakovi kao što je kronična bronhoopstrukcija pojačana slikom kroničnog bronhitisa, recidivirajuća bronhopneumonija te trajne hiperinflacije pluća. Progresijom bolesti razvija se peribronhalna fibroza, a dolazi i do pojave ateletektaze i bronhiektazije obično smještenih u gornjim režnjevima pluća. Kroničnu fazu bolesti obilježavaju kronična respiratorna insuficijencija i cor pulmonale. Uzročnici infekcija na početku plućne bolesti su uobičajeni mikroorganizmi za dob pacijenata (govori se o virusima, hemofilusu, pneumokoku i dr.). S vremenom dolazi do dominacije zlatnog stafilokoka, a potom se razvija *ipseudomonas*. Pogodna mikroklima i znatna sposobnost fenotipske i genotipske prilagodbe bakterija doprinosi selektivnom rastu *ipseudomonasa* unutar dišnih putova. Uz *ipseudomonas* vrlo je lako prepoznati i prisustvo anaeroba, seracije, kandidate i *aspergilusa*, dok u kroničnoj fazi bolesti dolazi do pojave *stenotrofomonasa*, aktinobaktera, netuberkuloznih mikobakterije i kompleksa *Burkholderiaceae*. Kako je do sada i navedeno, cistična fibroza je primarno klinička dijagnoza (13) koja se temelji na kliničkim i laboratorijskim kriterijima. Da bi bila pravilno i pravovremeno postavljena dijagnoza cistične fibroze, potrebno je da pacijent zadovoljava jedan od preduvjeta iz Tablice 1. Potrebno je zadovoljiti jedan kriterij iz stupca A i jedan kriterij iz stupca B, kako bi prisustvo cistične fibroze bilo potvrđeno.

Dosad stečena znanja o cističnoj fibrozi (12) utjecala su i na pristup dijagnostici same bolesti. Danas postoji konsenzus o dijagnostici CF-a. Prema njemu je za dijagnozu nužna prisutnost barem jedne fenotipske karakteristike CF-a ili pozitivan podatak o CF-u u obitelji ili pozitivan podatak o CF-u u obitelji ili pozitivan nalaz novorođenačkog screeninga. Uz to je potrebno laboratorijski dokazati povišene vrijednosti Cl⁻ u znoju ili gensku mutaciju

(barem jednu poznatu) ili *in vivo* dokazati poremećeni transport iona kroz epitelne stanice sluznice nosa.

Tablica 1. Dijagnostički kriteriji za postavljanje dijagnoze CF

Kriteriji A		Kriteriji B
Jedna ili više karakterističnih fenotipskih odlika		Povećana koncentracija Cl ⁻ u znoju
ili		ili
Pozitivna obiteljska anamneza (brat ili sestra sa CF)	+	Identifikacija 2 mutacije CFTR gena
ili		ili
Pozitivan novorođenačkiscreening		Poremećaj transporta iona u nosnoj sluznici

Kada se govori o fenotipskim osobitostima koje se povezuju sa cističnom fibrozom u prvom redu se spominju:

- Kronična plućna bolest ili kronična infekcija sinusa koja u sebi zadrži:

- trajnu kolonizaciju i infekciju pluća patogenima karakterističnima za cističnu fibrozu, kao što su *S. aureus*, netipizirani *H. influenzae*, *P. aeruginosa* i *Burholeriacepacia*
- kronični kašalj i iskašljaj
- trajne promjene na rendgenskoj snimci pluća
- opstrukciju dišnih puteva uz sipljenje i hiperinflaciju
- polipozu nosa, radiološku ili CT promjeneparanazalnih sinusa
- Gastrointestinalne manifestacije:
 - na crijevima: mekonijski ileus, sindrom distalne crijevne opstrukcije, prolaps rektuma
 - na gušterači: insuficijencija egzokrinog pankreasa, rekurentni pankreatitis
 - na jetri: kronična jetrena bolest karakterizirana kliničkim ili histološkim znakovima fokalne bilijarne ciroze ili multilobularne ciroze
 - prehrambeni deficiti: zaostajanje u tjelesnom razvoju, hipoproteinemija popraćena edemima te pojava komplikacija izazvanih nedostatkom liposolubilnih vitamina
- Sindromi gubitka soli: akutni gubitak soli, kronična metabolička alkalozna
- Urogenitalne abnormalnosti u muškaraca sa posljedičnom opstruktivnom azoospermijom

Screening novorođenčadi na cističnu se provodi s ciljem detekcije povećanih vrijednosti imunoreaktivnog tripsinogena (IRT), enzima koji proizvodi gušterača, iz uzorka dobivenog iz osušene kapi krvi. Upravo kod beba rođenih sa CF bilježe se visoke IRT vrijednosti u krvi. Važno je napomenuti da pravovremena detekcija CF pomoću screening programa za novorođenčad omogućava duži i zdraviji život djeteta. Još uvijek je za detekciju IRT najčešća metoda direktni sendvič imunotest za koji se koristi kolorimetrija ili fluorimetrija. Najčešće korišteni protokol za provođenje novorođenačkog screeninga je IRT/DNA protokol. U prvom tjednu života određuju se vrijednosti IRT u uzorku dobivenom iz osušene kapi krvi, nakon čega se provodi i genetsko testiranje na sve poznate mutacije CFTR gena. Zlatni test je u konačnici potvrda dijagnoze CF u svakom protokolu novorođenačkog screeninga, te se još uvijek smatra zlatnim standardom u dijagnostici CF. Prema vrijednostima i prisustvu klorida u znoju veće od ili jednake 60 mmol/l, dijagnoza CF se odmah prihvaća kao zadana,

ukoliko su vrijednosti između 30 i 59 mmol/l, dodatno se radi i genetsko testiranje na poznate CFTR mutacije (prisustvo 2 poznate mutacije potvrđuje dijagnozu), a ako su vrijednosti manje od ili jednake 29 mmol/l onda se sa sigurnošću odbacuje teza da je u pitanju CF.

U najvećem broju dosad riješenih slučajeva, dijagnoza CF se potvrdila nalazom povišenih vrijednosti iona klorida u znojnom testu. Ioni klorida se određuju brojčano u znoju pomoću pilokarpinskeionoforeze, koja stimulira pojačano lučenje u znojnim žlijezdama. Potrebno je da barem 2 nalaza pokazuju povećane vrijednosti iona klorida u znoju, iznad 60 mmol/l. Aktivni transport navedenih iona stvara transepitelnu razliku u električnom potencijalu (tzv. PD ili TEPD prema eng. transepithelialpotentialdifference) koja se može mjeriti *in vivo*. Poremećaj u transportu iona u respiracijskom epitelu bolesnika sa dijagnozom CF manifestira se znatno drugačijim PD u odnosu na onog kod zdravih osoba. Kako je već navedeno, za najveći dio oboljelih od CF, znojni test i dalje ostaje najbolji dijagnostički indikator. Međutim, za one osobe kod kojih su vrijednosti testa u referentnim vrijednostima, DNK analiza može uvelike doprinijeti postavljanju odgovarajuće dijagnoze. Klinička primjena genetskog testiranja je:

- testiranje nosilaca
- novorođenačkiscreening
- prenatalni screening visokorizičnih trudnoća
- postavljanje/potvrda dijagnoze CF.

Metode korištene u CFTR testiranju dijele se na dvije grupe:

- one koje su usmjerene na poznate mutacije i
- metode skeniranja uz pomoć MLPA (MultiplexLigation-Dependant Probe Amplification) ili kvantitativnog fluorescentnog multipleks PCR.

Direktne metode molekularne genetike analiziraju gen i otkrivaju mutaciju gena a mogu biti:

- PCR
- analiza heterodupleksa (HA, heteroduplexanalysis)

- polimorfizam dužine restrikcijskih fragmenata (RFLP, restriction fragment length polymorphism)
- analiza oblika jednolančanih molekula (SSCP, single-strand conformation polymorphism)
- analiza DNK u gradijentu denaturirajućeg gela poliakrilamida (DGGE, denaturing gradient gel electrophoresis)
- sekvencioniranje gena.

Indirektne metode su:

- analiza povezanosti (linkage analysis) intregenskih biljega i bolesti u kontekstu rodoslovlja (analizira se da li je osoba heterozigot ili homozigot, ali se ne određuje o kojoj se mutaciji radi).

Sve poznate i dostupne metode zahtijevaju vještinu i iskustvo liječnika kako bi se mogle izvesti i pravilno interpretirati. Ne postoji neki standard ili preferirane metode, ali svi liječnici te laboratoriji bi trebali biti svjesni ograničenja njihove izabrane metode i trebali bi znati koje mutacije nisu identificirane.

Prenatalnu dijagnozu potrebno je uspostaviti analizom gena CFTR, posebice kad se radi o obiteljima koje su imale zabilježene slučajeve CF. To može biti vrlo jednostavno ukoliko su poznate mutacije u obitelji. Međutim, ukoliko nisu onda je potrebno primijeniti analizu genskih biljega u CFTR genu. Njome se uspoređuju aleli ploda sa alelima drugih članova obitelji. Vrlo je važno napomenuti da svakoj analizi gena obavezno prethodi i genetičko savjetovanje sa stručnjacima. Indikacije za CFTR testiranje navedene su kako slijedi:

- dijagnostičko testiranje u slučaju uobičajene prezentacije cistične fibroze
- dijagnostičko testiranje u prisustvu netipične kliničke prezentacije i/ili u slučajevima graničnih rezultata na znojnom testu
- dijagnostičko testiranje u slučaju zabilježenog muškog infertiliteta
- dijagnostičko testiranje kod poremećaja karakteriziranih kao CFTR-zavisni
- dijagnostičko testiranje fetusa u prisustvu crijevne hiperehogenije i/ili loop dilatacije
- postavljanje prenatalne dijagnoze

- testiranje prisustva nositelja bolesti kod osoba sa pozitivnom obiteljskom anamnezom
- testiranje prisustva nositelja bolesti kod osoba bez pozitivne obiteljske anamneze
- testiranje prisustva nositelja bolesti kod infertilnih parova.

Bez obzira na tip pronađene mutacije (3), s mogućim izuzetkom muške infertilnosti, genotipsku analizu se još uvijek ne može koristiti u predviđanju prognoze pacijenata sa CF.

Poseban izazov predstavljaju pacijenti koji bi mogli imati cističnu fibrozu, ali ne ispunjavaju klasične dijagnostičke kriterije za cističnu fibrozu, tj. imaju posrednu ili normalnu koncentraciju klorida u znoju, nose samo jednu mutaciju ili imaju samo monosimpomatični fenotip. Za takve oboljele se kaže da imaju CFTR-vezanu bolest (13). Vrlo ih je važno razlikovati od pacijenata sa cističnom fibrozom, i iz psiholoških i iz praktičnih razloga, jer oni sami imaju puno bolje izgleda u toku procesa liječenja.

4.1.1. Cistična fibroza kod novorođenčadi i djece

Iako je CF bolest s kojom se čovjek rađa, manje od 20% bolesnika ima kliničke manifestacije u novorođenačkom i ranom dojenačkom (14) razdoblju. Međutim, promjene u dišnom putu nastaju rano u djetinjstvu, ranije nego se klinički mogu prepoznati. Stoga bi rano prepoznavanje bolesti pružilo mogućnost ranog početka liječenja te ublažavanja posljedica same bolesti, kako u dišnomputakoinadругimorganskimsustavima. Respiratorni simptomi koji se pojavljuju u ranoj dječjoj dobi uključuju ponavljajući bronhitis, wheezing (engl. za sipnja, piskanje), dugotrajni kašalj, kronični sinusitis i pneumoniju, odnosno u starije djece se javljaju nazalni polipi, pansinuitis, kolonizacija s prisutnosti *Pseudomonasaeruginosa*, bronhiektazije, pneumotoraks, hemoptize, alergijska bronhopulmonalnaaspergiloza. Ovaj široki spektar simptoma (15) podrazumijeva tipične i netipične simptome cistične fibroze. U počecima istraživanja, CF je opisan poglavito kao bolest gastrointestinalnoga sustava (3), posebice s obzirom na to da se određene promjene mogu uočiti vrlo rano, čak i intrauterino. Iako plućno tkivo kao takvo nije izvorno pogođeno i anatomski je zdravo tijekom rođenja, zaostajanje gustoga i ljepljivoga sekreta u dišnim putovima utječe na stvaranje kronične kolonizacije određenih patogena, te na konstantne

dišne infekcije. Neodgovarajući obrambeni mehanizmi sluznice te trajna upala utječu na napredovanje plućne bolesti u bolesnika s dijagnozom cistične fibroze. Učestalost infekcija i opseg trajnih oštećenja u plućima, u izravnu utječe na duljinu života oboljelih pacijenata. Kronična infekcija donjega dišnog sustava u CF bolesnika, uzrokovana je ograničenim brojem bakterijskih vrsta. *Staphylococcus aureus* najčešći je početni patogen. *Haemophilus influenzae* uobičajeni je izolat u mlađe djece, te predisponira plućno tkivo za naseljavanje drugim bakterijama. Postupno, bez obzira na agresivne antibiotske terapije, *Pseudomonas aeruginosa* kronično kolonizira tkivo, te se prema riječima današnjih liječnika navodi kao glavni i vodeći uzročnik i pobola i smrtnosti u oboljelih od CF-a. U iskašljaju CF bolesnika sve se češće izolira *Burkholderia cepacia*, gram-negativna nefermentirajuća bakterija koja s bakterijom vrste *P. aeruginosa* ne samo da dijeli isti mikrookoliš, već u zajedničkom suodnosu stvara mješoviti biofilm u plućima oboljelih. *B. cepacia* infekcija u bolesnika s CF-om, može dovesti do značajnih oštećenja funkcije pluća i bakterijemije, a među CF bolesnicima zabilježene su i epidemije izazvane tom bakterijom. S obzirom na to, rana identifikacija vrste *B. cepacia* ima veliku važnost poradi sprečavanja prijenosa na ostale bolesnike, te pravoga izbora antibiotika u liječenju te uobičajeno višestruko otporne bakterije. U zadnje vrijeme, već spomenutim se bakterijama (3) pridružuju pojedine nove vrste za koje su podaci o kliničkoj važnosti još uvijek nepotpuni. Ono što je vrlo bitno napomenuti je da bitni faktori pacijentima kojima je cistična fibroza dijagnosticirana u ranom djetinjstvu mogu biti potpuno irelevantni onim pacijentima koji su dijagnozu ostvarili u srednjoj odrasloj dobi. Jednako tako, statistike o preživljavanju (4) iz jedne zemlje ne moraju točno odgovarati drugoj, ne samo zbog razlike u tretmanima već i zbog dominantnih faktora demografije i metoda koji se koriste u procjenama ishoda bolesti. Prema tome, kao takav pristup dijagnostici karakteriziran kao „jedna veličina odgovara svima“ nikako nije prikladan.

4.1.2. Cistična fibroza kod odraslih osoba

Manifestacija CF-a tijekom odrastanja se mijenja (16). Promjene su još i očitije ako se parametri bolesti uspoređuju između različitih dobnih skupina tijekom života. Dva najčešća parametra koja se danas koriste u procjeni stanja bolesti kod pacijenata su plućna funkcija i

uhranjenost. Plućna funkcija kao indikator pokazuje stalan pad do sredine dvadesetih godina kad se donekle stabilizira, a slično vrijedi i za uhranjenost koja se, s vremenom, u odrasloj dobi ustali. Pravo objašnjenje za navedena opažanja medicinski često nisu sasvim jasna i najlakše ih je tumačiti tzv. „učinkom preživljavanja“. Općenito se smatra da struktura bolesnika s duljim preživljavanjem čine bolesnici s blažom kliničkom slikom, s postavljenom dijagnozom u kasnijoj dobi te oni podvrgnuti transplantaciji pluća. Otkad je genetičko testiranje postalo dostupnije većem broju pacijenata, dijagnoza CF-a u odrasloj dobi je porasla u ukupnoj populaciji bolesnika sa samo 3% 1982. godine na 9,9% zabilježenih u 2002. godini (16). Uobičajenu pretpostavku o strukturi bolesnika s dužim životnim vijekom učinila je upitnom studija bolesnika koja je uključivala pacijente koji nisu bili podvrgnuti transplantaciji pluća, a bili su stariji od 40 godina (16). Rezultati tog istraživanja pokazali su da je kod 28% bolesnika CF dijagnosticirana u prvoj godini života, a kod dvije trećine prije 16. godine života. Također, među bolesnicima je bilo 30% s prisutnom F508del mutacijom te 25% njih s složenimheterozigotama za F508del i još jednu dodatnu mutaciju. Kod 82% sudionika u istraživanju zabilježena je insuficijencija gušterače, a u 76% bolesnika kronična kolonizacija *P. aeruginosa*. Tako je udio u bolesnicima s tipičnom prezentacijom bolesti činio značajan postotak onih iznad 40 godina. Ta opažanja upućuju na to da postoje i neki drugi čimbenici koji značajno utječu na dužinu preživljavanja te da oni nužno ne moraju biti ovisne o funkciji CFTR-a. Također, podaci dobiveni iz istraživanja provedenih u pet velikih centara za liječenje oboljelih od CF, a koji se ujedno i odnose na bolesnike u dobi iznad 40 godina, dokazuju i da ti bolesnici imaju sva značajna obilježja kroničnih plućnih bolesti, te je kod tih bolesnika kronična infekcija dišnog puta česta, a u kolonizaciji prevladavaju:

- *Pseudomonasaeruginosa* (47-78%)
- *Staphylococcus aureus* (21- 61%)
- *Haemophilus influenzae* (0-22%)
- *Burkholderiacepacia. complex* (1,7-23%)
- *Stenotrophomonasmaltophilia* (1,1-22%)

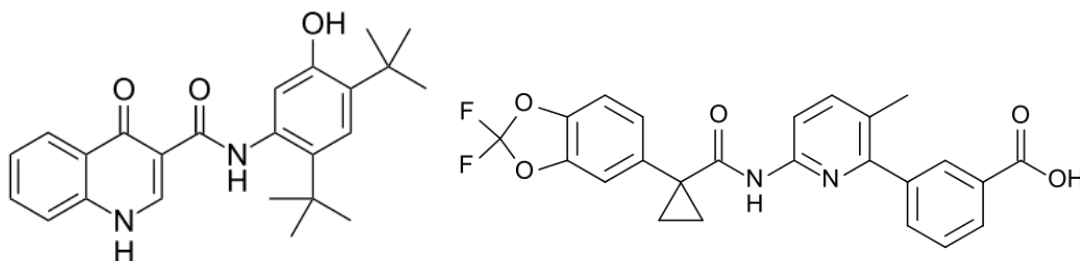
Među ostalim parametrima praćenih u toj dobnoj skupini, u 9-10% slučajeva zabilježena je prisutnost ABPA, prisutnost hemoptoa u 11-14% slučajeva, te pojava pneumotoraksa kod 7-11% bolesnika. Procijenjeni životni vijek kod bolesnika nakon navršene 40. godine života

bio je 53 godine, uz zabilježen značajan daljnji pad preživljavanja do navršene 60. godine sa stopom smrtnosti od 3,4% na godinu. Bilo je moguće procijeniti i tradicionalno smatrane prediktore preživljavanja, što je dovelo do toga da je loš socioekonomski status i dalje ostao u većini studija značajan rizični faktor brže progresije bolesti.

Očekivano trajanje životnog vijeka kod bolesnika s cističnom fibrozom je stalno promjenjivo (4). Postoje značajne sumnje u daljnji napredak trenutnog stanja, poboljšanja i napredak na području životnog vijeka oboljelih pacijenata je ostvaren u značajnoj mjeri od 1938. kada je cistična fibroza opisana kao klinički entitet. Medijan životnog vijeka, razdoblje u kojem će polovica od određene populacije umrijeti, povećan je sa samo nekoliko mjeseci u 1940. do čak 41 godinu u današnje vrijeme, kod oboljelih u mnogim zemljama. Predviđeni medijan preživljavanja ljudi rođenih s CF i danas nastavlja rasti. Brojni su faktori doprinijeli promjeni statistike oboljelih od cistične fibroze. Ranije i preciznije metode detekcije, centralizirana specijalistička multidisciplinarna skrb i istraživanja temeljena na dokazima osiguranim od strane samih pacijenata, njihovih obitelji i medicinskog osoblja iz okruženja koje olakšava dugoročnu kontrolu ove dugoročne i kompleksne bolesti. Identifikacija većeg broja genotipova cistične fibroze (od kojih se mnogi karakteriziraju fenotipskim blažim varijantama) također je doprinijela povećanju broja oboljelih od cistične fibroze što, posljedično, u konačnici dovodi do značajnog utjecaja na ukupnu statistiku, ishode i prognoze bolesti.

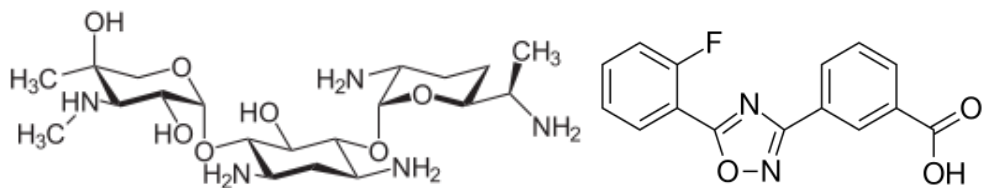
4.2. Liječenje cistične fibroze

Liječenje CF-a je doživotno (5), zahtijeva od pacijenta i njegove obitelji, liječnika i drugih zdravstvenih radnika (fizioterapeuta, nutricionista, psihologa i dr.) puno strpljenja, optimizma i upornosti, čime se u velikoj mjeri može poboljšati kvaliteta života i produljiti život oboljele djece i mladih. Najbolji se rezultati postižu u specijaliziranim centrima na razini tercijarne zdravstvene zaštite jer je jedino tako moguće osigurati stjecanje dovoljno stručnosti i iskustva. Uzročno liječenje CF-a danas ne postoji, jerpokušaji genske terapije za sada se nisu pokazali učinkovitima i prihvatljivima, te za dogledno vrijeme to nije ozbiljnija terapijska opcija. No danas se može utjecati na intracelularna zbivanja s pomoću tzv. modifikatora CFTR-a, kojima je cilj pokrenuti, korigirati ili pojačati sintezu mutiranog CFTR-a. U tom smislu danas je moguća primjena tzv. potencijatora sinteze genskog CFTR-produkta. Lijek je u siječnju 2012. god. odobrila Američka agencija za hranu i lijekove (FDA) za liječenje bolesnika sa specifičnom mutacijom G551D (ivakaftor, Slika 3). Obećavaju i istraživanja na potencijalnim korektorima CFTR-gena (VX809 ili lumakaftor, Slika 3) te na uspostavljanju prekinute translacije genskog produkta (PTC124 ili ataluren, aminoglikozidi – primjerice gentamicin, Slika 4). Postoje i druge supstancije (kurkumin, fenilbutirat, milrinon, dipropilciklopentilksantin, genistein, sildenafil, Slika 5) koje su u raznim fazama kliničkih ispitivanja. Unatoč nastojanjima da se otkrije uzročna terapija, u današnje doba simptomatska je terapija i dalje osnovno liječenje CF-a. Sa strane dišnog puta terapija je usmjerena na tretiranje osnovnih poremećaja: infekcije, upale i poremećenog klirensa sluzi. U terminalnoj fazi plućne bolesti, krajnja terapijska mjera koja preostaje je transplantacija pluća.



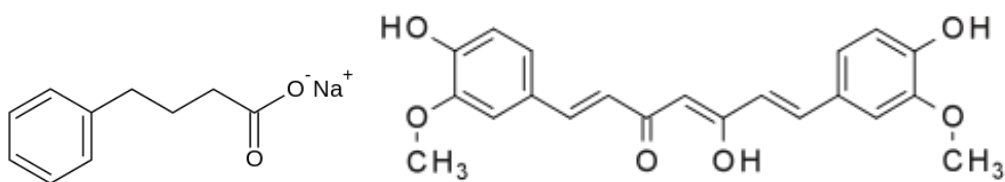
ivakaftorlumakaftor

Slika 3. Kemijske formule ivakaftora i lumakaftora

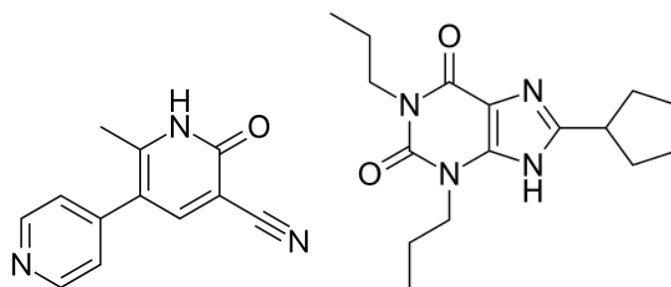


gentamicinataluren

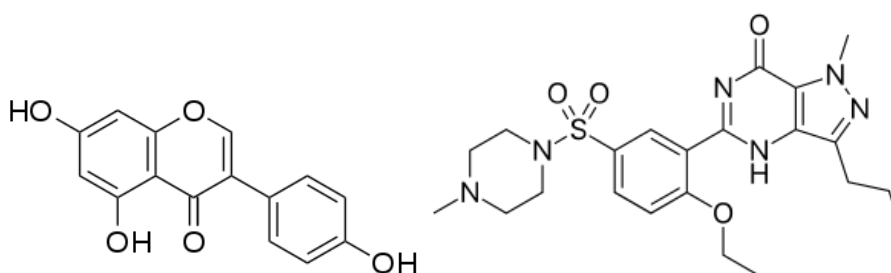
Slika 4. Kemijske formule gentamicina i atalurena



natrijev fenilbutirat kurkumin



milrinondipropilciklopentilksantin

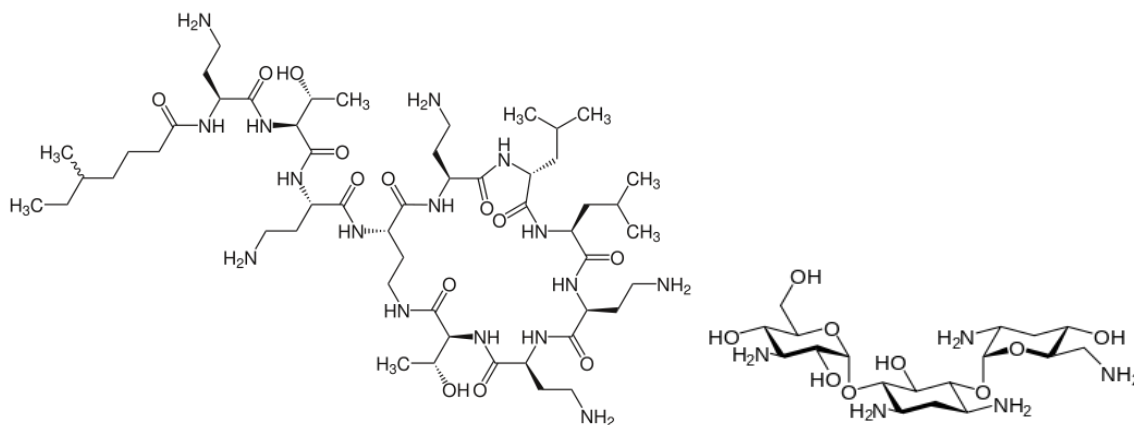


genisteinsildenafil

Slika 5. Kemijske formule fenilbutirata, kurkumina, milrinona, dipropilciklopentilksantina, genisteina i sildenafil

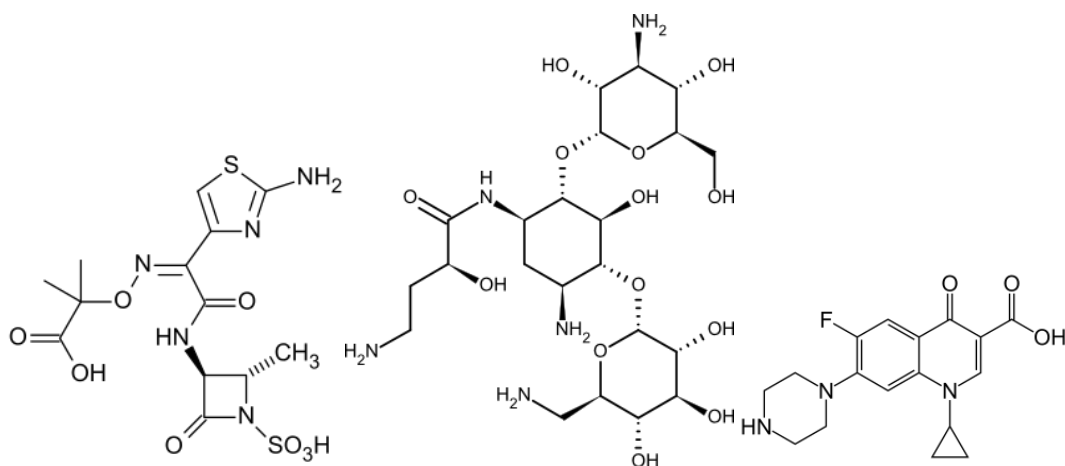
4.2.1. Liječenje antibioticima

Primjena agresivne terapije antibioticima (5) liječenju oboljelih od CF jedan je od glavnih i osnovnih razloga zbog kojih se životni vijek bolesnika značajno produljio. Tijekom života bolesnici prolaze od faze stabilne bolesti, sve do faze kronične infekcije. U svakoj od faza bolesti primjena antibiotika ima posebno važnu ulogu. Antibiotici se mogu davati intravenski, oralno te u inhalacijama. U svrhu rane eradikacije pseudomonasa, ali i kontrole kronične kolonizacije danas je uobičajena primjena antibiotika u inhalacijama. Kolomicin i tobramicin (Slika 6) za primjenu u inhalacijama dostupni su i u Hrvatskoj. Cilj je inhalacijske antibiotske terapije postići što veću koncentracije antibiotika u sekretu dišnog puta uz manje neželjenih sistemskih nuspojava. To je važno iz razloga što se antibiotici u bolesnika s CF-om propisuju u višim dozama (>50%) nego inače zbog njihova povećanog klirensa. Osim navedenih inhalacijskih antibiotika danas su dostupni ili su u visokim fazama kliničkih ispitivanja i drugi inhalacijski antibiotici (aztreonam, liposolubilnamikacin, ciprofloksacin i dr., Slika 7). Osim prepoznavanja i liječenja plućnih egzacerbacija vrlo je važno voditi računa o bolesniku ovisno o njihovom bakteriološkom nalazu i rezistenciji bakterija.



kolomicintobramicin

Slika 6. Kemijske formule kolomicina i tobramicina



aztreonamamikacinciprofloksacin

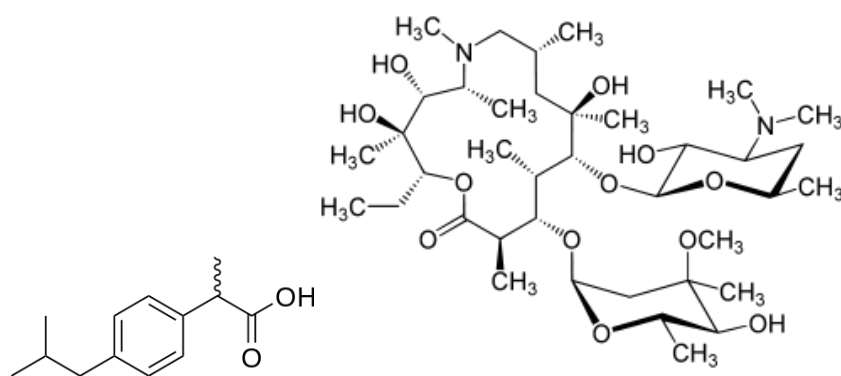
Slika 7. Kemijske formuleaztreonama, amikacina i ciprofloksacina

4.2.2. Liječenje upala

P. aeruginosa je oportunistički, dakle uvjetno patogeni uzročnik upale pluća (17) koji se redovito nalazi na ljudskoj koži, a često i u probavnom traktu čovjeka. Budući da je vrlo otporan na dezinfekcijska sredstva i antibiotike, vrlo često kontaminira medicinske instrumente i pribor, te je široko rasprostranjen u bolničkoj sredini. S bolesnika na bolesnika se prenosi preko instrumenata i ostalog pribora, odnosno rukama bolničkog osoblja. Zato je jedan od najčešćih i najtvrdokornijih uzročnika hospitalnih infekcija. Najčešće obolijevaju vrlo iscrpljeni i imunokompromitirani bolesnici s dugim boravkom u jedinicama intenzivne skrbi. Hospitalno stečena pneumonija rezultat je brojnih agresivnih dijagnostičkih i terapijskih postupaka na takvim bolesnicima. Upala je pluća osobito učestala u bolesnika na umjetnoj respiraciji, a posebnu sklonost imaju bolesnici s cističnom fibrozom i drugim kroničnim plućnim bolestima te oni s granulocitopenijom i imunosupresivnim liječenjem.

Upalne promjene s prisutnosti neutrofila u dišnom putu jedna su od ključnih karakteristika CF-a. Iako do danas suvremena medicina nije razjasnila sve čimbenike koji pridonose nastanku tako jakog upalnog procesa (5), upala je važna odrednica morbiditeta. Terapijski pokušaji kortikosteroidima utjecali su na poboljšanje plućne funkcije i smanjenje plućnih egzacerbacija, ali je njihova primjena ograničena zbog pojave velikog broja nuspojava.

Nažalost, inhalacijski kortikosteroidi koji imaju mnogo manje nuspojava u bolesnika s CF-om ne utječu na poboljšanje plućne funkcije niti smanjenje egzacerbacija te se kao terapija ne preporučuju. Pokazalo se da primjena ibuprofena (Slika 8) usporava pad plućne funkcije ako se daje u dovoljno visokim dozama, u suprotnom mogu imati nepovoljan ili čak suprotan učinak. Unatoč tomu primjena ibuprofena nije svugdje jednako prihvaćena. Potencijalna protuupalna uloga makrolida, posebno azitromicina (Slika 8), temelji se na pozitivnim iskustvima liječenja difuznog panbronhitisa eritromicinom. Iako je danas azitromicin uvršten u standardnu terapiju, precizan mehanizam njegova djelovanja nije još potpuno razjašnjen. U perspektivi dolazi u obzir primjena i drugih potencijalnih protuupalnih lijekova kao što su rekombinirani interleukin IL-10, autoantitijelanti-IL-8, antagonist receptora leukotriena B4 i rekombinirani inhibitor humane sekretorne leukocitne proteinaze. Ovi lijekovi za sada još nemaju svoje definirano terapijsko mjesto.



ibuprofenazitromicin

Slika 8. Kemijske formule ibuprofena i azitromicina

4.2.3. Fizikalna terapija

Fizikalne mjere drenaže prsnog koša sastavni su dio terapije plućne bolesti (5) s ciljem da se odstrani što veća količina žilavog sekreta iz dišnog puta. Metode koje se upotrebljavaju kreću se od primjene klasične perkusijske metode preko raznih metoda poticanja kašlja do provođenja visokofrekventne oscilacijske drenaže te autogene drenaže. Koja će se metoda

ili kombinacija metoda primijeniti često ovisi o mogućnostima, vještini i sposobnosti fizioterapeuta te dobi i sklonosti samog bolesnika.

4.2.4. Cjepivo

O primjeni cjepiva, osim onih propisanih nacionalnim programima, ne postoji izričiti konsenzus (5). Ipak, ima preporuka o korisnosti cijepljenja protiv pneumokoka, varicela, influence i hepatitisa A. Dugo se radi na cjepivu protiv pseudomonasa, a rezultati kliničkog ispitivanja u više centara dat će u tom smislu i određene preporuke. Potrebno je stalno i rigorozno provoditi i nadzirati sve mjere za sprječavanje i suzbijanje svih hospitalnih infekcija (17). Za najugroženije bolesnike, one sa cističnom fibrozom, pripravljeno je polivalentno cjepivo od lipopolisaharidnih antigena pseudomonasa.

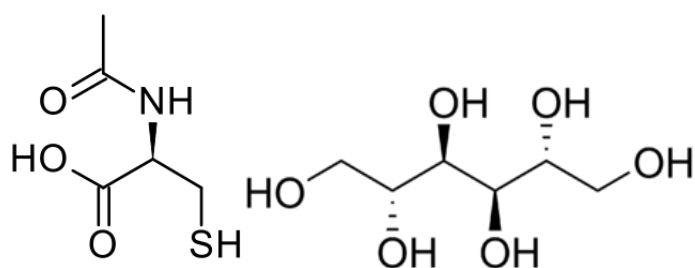
4.2.5. Gastroenterološko liječenje

Cističnu fibrozu i u mirnoj fazi bolesti karakterizira potreba za energijom koja iznosi barem 120% potrebe u zdravih vršnjaka (18). Riječ je o udruženom djelovanju intrinzičnih i vanjskih čimbenika. Vjeruje se da postoji pomak u metaboličkim putovima na razini mitohondrijskog transporta energije kao posljedice same mutacije. I kronična upala i inflamacija koje postoje i u plućima i u crijevu podižu bazalni metabolizam. Dodatni porast energetske potrebe prati svaku egzacerbaciju plućne bolesti. Kako pada plućna funkcija, tako su potrebe za energijom u mirovanju sve veće, kao i napor da se održi adekvatna ventilacija, što se očituje u pojačanoj kalorijskoj potrošnji. Naposljetku, i primjena nekih lijekova može ubrzati i povećati metabolizam. Dodatni doprinos razvoju malnutricije u tijeku respiratornih egzacerbacija je kompromitiran unos hrane zbog inapetencije, mučnine, pojačanog stvaranja sekreta, kašlja, zamora pri jelu i drugih pratećih komplikacija. U plućnim egzacerbacijama energetske potrebe rastu i za 50 do čak 100% od uobičajenih i svako pogoršanje plućne bolesti zahtijeva dodatnu nutricionističku potporu. Prema tome, gastroenterološko liječenje i prehrambena potpora (5) kod CF-a čine važan sastavni dio terapije bolesnika. Bez toga, adekvatno liječenje, uključujući i plućnu bolest, zapravo nije

moćue. Ono se sastoji od tri osnovna terapijska stupa: nadoknada enzima gušteraće, vitaminska suplementacija (liposolubilnih vitamina D, E, K, A) te kvantitativno i kvalitativno uravnotežena prehrana koja osigurava barem 20% više uobičajenih energetskih potreba za dob i spol. Produljenjem životnog vijeka bolesnika sve je više bolesnika s komplikacijama od strane probavnog trakta koje su opisane pod kliničkom slikom bolesti. Komplikacije utječu i na plućnu funkciju pa je u prepoznavanju i terapiji tih stanja važna suradnja s drugim supspecijalistima (gastroenterolozima, endokrinolozima, nutricionistima i dr.).

4.2.6. Mukolitička terapija

Povećano lućenje sekreta u dišnom putu glavno je obilježje bolesti koje je našlo svoje mjesto u nazivu bolesti – mukoviscidoza. Nažalost, unatoč često primjeni, acetilcistein (Slika 9) nije pokazao značajnijeg učinka (5) u liječenju plućne bolesti. Nasuprot tomu, terapija rekombiniranom humanom deoksiribonukleazom 1 (dornaza alfa) kod bolesnika s blagom i umjerenom plućnom bolesti dovodi do poboljšanja plućne funkcije i smanjenog broja plućnih egzacerbacija. Također, i kratkoročna primjena hipertonične otopine soli (3-12%-tni NaCl) pokazala se učinkovitom u poboljšanju klirensa i funkcije pluća, ali dugoročni terapijski učinak za sada nije poznat. Posljednjih godina za mukolitičku terapiju dostupan je i manitol (Slika 9) koji se pokazao učinkovitim u smanjenju broja egzacerbacija i poboljšanju plućne funkcije.



acetilcisteinmanitol

Slika 9. Kemijske formule acetilcisteina i manitola

4.2.7. Transplantacija pluća

Transplantacija pluća posljednji je pokušaj liječenja (5) kroničnih plućnih oboljenja. Važno je napomenuti kako se uspjesi transplantacije pluća načelno smatraju lošijima nego kod transplantacije bilo kojeg drugog organa, a sami rezultati preživljavanja pokazali su se boljima kod odraslih bolesnika s CF-om nego kod djece. Faktori kao što je procjena stanja bolesnika i odabir pravog trenutka za transplantaciju izuzetno su važni jer bolesnici moraju imati koristi od transplantacije u preživljavanju. U većini centara procjena forsiranog volumena u prvoj sekundi (FEV1) manja 30% očekivanih vrijednosti uzima se kao prijelomna vrijednost plućne funkcije za moguću transplantaciju. Uz primjenu maksimalne terapije kod takvog stanja plućne funkcije moguće je očekivati preživljavanje do 2 godine. Osim FEV1 postoji niz drugih isključujućih kriterija za transplantaciju. Među njima je važno istaknuti nesuradljivost bolesnika te nemogućnost adekvatnog nadzora i zbrinjavanja bolesnika nakon transplantacije. Posljednjih desetljeća uz iskustvo oko samog postupka transplantacije i posttransplantacijskog oporavka rasle su i indikacije za transplantaciju pluća. Zahvaljujući tome, transplantacije su se počele izvoditi sve više, pa i kod djece. U odraslih bolesnika CF znači treću indikaciju za transplantaciju iza kronične opstruktivne plućne bolesti i one intersticijske. Kod djece do godinu dana glavne indikacije su kongenitalne srčane bolesti, primarna plućna hipertenzija i plućne vaskularne bolesti, dok su pulmonarna alveolarna proteinoza, intersticijske plućne bolesti te bronhopulmonalna displazija rjeđe indikacije. Donedavno su kriteriji za dodjelu transplanta nakon uvrštenja na popis bili određeni vremenom boravka na popisu, što je često imalo pogubne posljedice za one bolesnike koji su bili u većoj hitnosti za transplantaciju. Tijekom vremena i su i nove smjernice za transplantaciju pluća u djece iznad 12 godina i odraslih, koje je 2005. god. objavio stečenog iskustva proizašle United Network of Organ Sharing and the Organ Procurement and Transplantation Network. Za razliku od prethodnog sustava dodjele organa baziranog isključivo na vremenu provedenom na popisu za transplantaciju, u novom sustavu je uvedeno načelo procjene potrebe za transplantacijom bez obzira na dužinu boravka na popisu. Procjena stanja (19) podrazumijeva bodovanje čitavog niza čimbenika kao što su dob, BMI, plućna funkcija, ovisnost o kisiku, prisutnost plućne hipertenzije, bolesnikov funkcionalni status (6 min. test hoda), potreba za neinvazivnom ventilacijom, kardiološki status, bubrežna funkcija itd. Procjena tih čimbenika je značajna za procjenu bolesnikovog

trenutnog stanja, tj. hitnosti transplantacije, ali i uspješnosti preživljavanja nakon nje. Osim procjene na početku taj sustav predviđa i aktualizaciju bolesnikova stanja dva puta na godinu. Takav sustav procjene kriterija za dodjelu donacijskih pluća nazvan je LAS sustav prema engl. „a lungallocation score“. Zahvaljujući njemu, bolesnik s hitnijom potrebom za transplantatom ima mogućnost ranije transplantacije, bez obzira na dužinu boravka na popisu. Podaci o preživljavanju iz Međunarodnog registra za transplantaciju srca i pluća (engl. The International Heart and Lung Transplant Registry) pokazuju da je postotak preživljavanja (5) kod bolesnika s cističnom fibrozom nakon transplantacije u prvoj godini čak 80%, nakon 5 godina 55-69%, a nakon 10 godina 35%. Pokazatelji u svakom slučaju variraju između pojedinih centara i ovise značajno o kriterijima izbora bolesnika u pojedinom centru.

4.2.8. Genska terapija

S obzirom da se cistična fibroza predstavlja kaomonogenska bolest, još od otkrića gena uzročnika cistične fibroze 1989. godine (6, 20) pokušava se pronaći i uspješna etiološka terapija, odnosno pristup kojim se mutirani alel može zamijeniti zdravim. Cilj genske terapije je ispravljanje upravo onog koraka sinteze, transporta ili konačne funkcije CFTR proteina kojeg je mutacija poremetila. Do sada se nije uspjelo nadići niz tehničkih prepreka za uspješno gensko liječenje. Stoga se i dalje primjenjuju standardne metode liječenja usmjerene prvenstveno na ublažavanje kliničkih manifestacija bolesti. Iako ohrabreni prvom demonstracijom promjena koje su postignute (20, 21, 22) u funkciji pluća primjenom genske terapije, važno je napomenuti da je poboljšanje bilo vrlo skromno i na donjim granicama vidljivosti u kliničkim testiranjima, što s druge strane nije rezultiralo značajnim promjenama u skrbi o oboljelim pacijentima. Iako se prilikom provođenja terapije formalno nisu procjenjivale infektivne egzacerbacije s obzirom na niske dobivene vrijednosti, korištene su antibiotske terapije kao zamjena te se kao rezultat i dalje nisu dogodile značajne promjene. Vrlo je malo vjerojatno, dakle, da će bez daljnjeg poboljšanja učinkovitosti i dosljednosti trenutna formulacija terapije biti prikladna za poboljšanje neposredne kliničke njege oboljelih pacijenata, posebice s obzirom na ionako visoke troškove liječenja. Umjesto toga, vjeruje se kako bi daljnja istraživanja trebala veću pažnju

pridodati dozama lijekova, odnosno učestalosti doziranja i potencijalnim kombinacijama genske terapije.

4.3. Uloga medicinske sestre u liječenju oboljelih od cistične fibroze

Prema Etičkom kodeksu medicinskih sestara (23) obveza je medicinske sestre da brine o pacijentima koji imaju pravo na sigurnu i kvalitetnu zdravstvenu njegu. Medicinska sestra, mora:

- poštivati pacijenta kao ljudsko biće,
- poštivati pravo pacijenta na njegov fizički i mentalni integritet,
- poštivati osobnost i privatnost pacijenta,
- poštivati svjetonazor, moralna i vjerska uvjerenja pacijenta,
- provjeriti da je pacijent dao pristanak prije obavljanja bilo kakvog liječenja ili zdravstvene njege,
- čuvati profesionalnu tajnu,
- surađivati s ostalim članovima tima,
- održavati svoje stručno znanje i sposobnosti,
- biti osoba od povjerenja,
- djelovati tako da prepozna rizik kod pacijenata i svede ga na najnižu moguću razinu,
- štiti i podržavati zdravlje pacijenata,
- održavati i povećavati dobar ugled profesije medicinskih sestara.

Sestrinski plan njege (22) utemeljen na znanstvenim dokazima osigurava zdravstvene djelatnike i bolesnika od mogućih neželjenih posljedica te istodobno podiže stupanj svrsishodnosti mjera liječenja. Medicinska sestra procjenjuje bolesnikovo stanje kako bi prepoznala potrebe za zdravstvenom njegu, zatim planira i provodi intervencije namijenjene zadovoljavanju tih potreba i na kraju provjerava je li pružena pomoć bila djelotvorna, odnosno jesu li bolesnikove potrebe za zdravstvenom njegu zadovoljene.

Klasične sestrinske intervencije (24) u liječenju oboljelih od cistične fibroze su:

- pratiti izgled izlučevina.
- provoditi inhalacijsku terapiju 3-4 puta dnevno
- bronhalni sekret poslati na bakteriološku analizu
- podučiti pacijenta važnosti održavanja higijene ruku
- nadzirati respiratorni status tijekom 24 sata
- slušati i bilježiti pojavu i intenzitet hropaca, piskanja, šumnog disanja
- provoditi fizikalne vježbe sa fizioterapeutom
- pružiti emocionalnu podršku i poticati pacijenta na iskašljavanje i vježbe disanja
- poticati pacijenta na fizičku aktivnost
- podučiti i poticati pacijenta da provodi vježbe disanja i iskašljavanja sekreta 2-3 dnevno, po potrebi više
- primijeniti propisane inhalacije (vode, slane vode ili bronhodilatatora) prema pisanoj naredbi liječnika
- pratiti promet tekućine
- vagati i bilježiti napredak pacijenta 3x tjedno
- uzimati enzime gušterače kako je propisano
- u suradnji sa nutricionistom izraditi plan prehrane
- osigurati pacijentu psihološku potporu
- podučiti dijete i roditelje važnosti uzimanja enzima gušterače prije svakog obroka
- poticati na konzumiranje manjih, visokokaloričnih, a češćih obroka
- poticati ga da vodi dnevnik prehrane
- savjetovati povećanje uzimanja tekućine
- provoditi kontrolu elektrolita
- provoditi vježbe disanja i iskašljavanje 2-3 dnevno, po potrebi više
- pratiti i evidentirati izgled, količinu i miris iskašljaja
- poticati pacijenta da provodi vježbe disanja, te vršiti nadzor dok se izvode
- pratiti bol u mirovanju i pri mobilizaciji pomoću skale za procjenu bola
- primijeniti ordiniranu oksigenoterapiju prema standardu i pisanoj naredbi liječnika
Prepoznati komplikacije forsiranog iskašljavanja (tahikardija, hipertenzija, dispneja i mišićni zamor) i izvijestiti o njima

- primijeniti propisane lijekove (antibiotike, bronhodilatatore, ekspektoranse) pratiti njihovu učinkovitost, uočiti nuspojave i izvijestiti o njima
- opažati neverbalne izraze anksioznosti, izvijestiti o njima (smanjena komunikativnost, razdražljivost do agresije i sl.).

U radu s djecom vrijedi, kao i u ostalim granama medicine, pravilo da svaki kontakt s pacijentom započinje dobrom anamnezom. Medicinska sestra mora poznavati sve potrebe dječjeg razvoja kako bi mogla pravilno utvrditi potrebe djeteta i probleme koji se pojavljuju i neprestano mijenjaju, te planirati zdravstvenu njegu djeteta. Pedijatrijska anamneza predškolske djece najvećim je dijelom heteroanamneza jer se podaci dobivaju prvenstveno od roditelja. U starije i školske djece i adolescenata mogu se dobiti korisni i vjerodostojni izravni anamnestički podaci koje valja nadopuniti heteroanamnestičkim podacima.

Bolesno dijete dolazi u bolnicu u pratnji roditelja. Roditelji su najčešće zabrinuti, prestrašeni, nesigurni, obuzeti strahom i neizvjesnošću zbog djetetove bolesti. Boje se ostaviti dijete u bolnici jer nisu sigurni hoće li ono biti dobro njegovano i hoće li osoblje obratiti dovoljno pažnje njihovu djetetu. Zato već prvi kontakt s roditeljima mora biti ugodan i human kako bi roditelji osjetili da mogu imati povjerenje u osoblje. Na početku razgovora dobro je pustiti majku ili oca da spontano ispričaju što imaju reći, i pritom ih što manje prekidati. Medicinska sestra mora vrlo pažljivo i strpljivo slušati roditelje, jer će tako dobiti dragocjene podatke o djetetovim navikama i sklonostima, a ujedno će i time pokazati razumijevanje za njihovu zabrinutost.

Nekoliko trenutaka uloženi u prijateljski razgovor, zajedničko razgledavanje neke igračke ili za dijete zanimljivog predmeta obilno će se vratiti stvaranjem prvog mosta povjerenja. Djeca su zahvalni pacijenti koji cijene iskren i pošten, strpljiv i siguran nastup, a vrlo su osjetljiva na nestrpljenje, nepovjerenje i poluzainteresiranost pregledavača, što većine djece intuitivno prepoznaje.

Razdvajanje roditelja i djeteta obostran je psihički inzult koji se ne može spriječiti, ali ga treba svesti na što manju mjeru. Umješnost medicinske sestre u tom trenutku osobito je bitna. Nesnalažljivost, te grubi i brzopleti postupci čine mnoge poteškoće u daljnjem ophođenju s roditeljima i u liječenju djece. Dobra pedijatrijska anamneza mora prema tome ne samo dati dosta podataka iz kojih se može složiti dijagnoza bolesti, nego joj je cilj stvaranja što potpunije, cjelovite slike o djetetu, njegovu razvoju, obitelji iz koje potječe i cjelokupnoj okolini u kojoj živi. Takav je pristup osobito važan u bezbrojnim kroničnim bolestima i poremećajima rasta, razvoja i ponašanja djeteta (25), jer bez uočavanja cjeline

nije moguće razumjeti dijete i njegove tegobe, niti njegove roditelje i njihove brige i stavove. Medicinska sestra mora uzeti sestrinsku anamnezu i status djeteta kako bi mogla planirati zdravstvenu njegu djeteta. Medicinska sestra prikupit će podatke o djetetu od roditelja (pratilaca) koristeći se metodom intervjua (ciljanog razgovora) i iz dokumentacije (liječničke anamneze, povijesti bolesti), a djetetov status ustanovit će promatranjem i mjerenjem.

Za terminalnu fazu bolesti važno je napomenuti da se radi o vremenu kada specifično liječenje više ne donosi korisne rezultate, kada je vrijeme da ga se prekine te kada treba nastaviti isključivo sa simptomatskim liječenjem. Ono što bolesnici teško prihvaćaju jest činjenica da lijeka za njihovu bolest više nema. Bolesniku tada treba omogućiti dostojnu smrt sa što manje boli i patnje. Iako je djeci oboljeloj od cistične fibroze životni vijek ograničen raznim faktorima, ništa ih ne može pripremiti na trenutak kojega se svi pribojavaju. Kod bolesnika se javljaju osjećaji poput: poricanja, ljutnje, straha, stresa, boli, tuge, depresije, krivnje, nade. Djeca, ovisno o dobi imaju drugačiji pojam bolesti. Djeca mlađa od 2 godine ne shvaćaju pojam smrti, djeca od 5 godina mogu shvatiti da su ozbiljno bolesna, a svjesnost od smrt se razvija kako bolest napreduje, predškolska i školska djeca mogu percipirati fizičke promjene i imaju strah od smrti dok adolescenti kao i odrasli često iskazuju ljutnju, odbijaju liječenje.

Skrb medicinske sestre u ovoj fazi (24) je usmjerena prema djetetu i roditeljima. Medicinska sestra planira njegu djeteta poslije primjene analgetika, postavlja dijete u ugodan položaj, primjenjuje O₂(kisik) kako je propisano, hrabriti dijete i roditelje da razgovaraju o strahu i zabrinutosti. Na pitanja odgovarati profesionalno i izbjegavati stručne termine, koristiti se jezik koji dijete i roditelji razumiju. Medicinska sestra objašnjava provođenje postupaka roditeljima i podupire ih da sudjeluju u njezi za dijete, dati doznanja da kada su roditelji odsutni, dijete dobiva najbolju moguću skrb. Gubitak djeteta jedno je od najtraumatičnijih iskustava koje mogu zadesiti roditelje. Kada roditelji izgube dijete, bez obzira ima li ono 4 ili 40 godina, nešto iznutra umire s njime. U tom trenutku, javlja se osjećaj nevjerice i straha. Potrebno je vrijeme da roditelji prihvate gubitak djeteta. Pomažući tugujućim roditeljima da se otvore i podjele dragocjene uspomene i sjećanja na svoje preminulo dijete, možete im pružiti olakšanje i utjehu. Osobito je važno da budete određeni pri nuđenju konkretne pomoći te na praktičan način pomognete obitelji u specifičnom i vrlo bolnom trenutku njihova života.

Oboljeli i njihove obitelji uvijek mogu potražiti dodatne informacije u udruzi pod nazivom Hrvatska udruga za cističnu fibrozu (26). Osnovana u srpnju 2007. godine s ciljem promicanja, razvitka i unaprjeđenja skrbi i kvalitete života bolesnika s cističnom fibrozom. Hrvatska udruga za cističnu fibrozu neprofitna (24) je nevladina organizacija osnovana u srpnju 2007. godine s ciljem promicanja, razvitka i unaprjeđenja skrbi. Udruga djeluje u sklopu Hrvatskog saveza za rijetke bolesti koja krovna je organizacija za rijetke bolesti u Hrvatskoj, danas okuplja oko 20 udruga članica i preko 500 individualnih članova koji uključuju osobe oboljele od rijetkih bolesti te članove njihovih obitelji. Savez svoje članove predstavlja pri promicanju humanosti, socijalnog uključenja, unapređenja svih metoda liječenja, poticanju novih istraživanja, rehabilitaciji i zaštiti osoba oboljelih od rijetkih bolesti u Hrvatskoj i svijetu. Kroz svoje svakodnevne aktivnosti, Savez nastoji pružiti potrebnu podršku svim svojim pacijentima-članovima, izravno telefonom ili e-mailom, te lobiranjem za njihova prava na ispravne i potpune informacije, te na dostupnost liječenja i svih potrebnih socijalnih usluga. Savez olakšava pristup postojećim lijekovima za oboljele unutra Republike Hrvatske, kao i omogućavanje u sudjelovanju u medicinskim istraživanjima na međunarodnoj razini.

5. RASPRAVA

Cistična fibroza (1,2), autosomno recesivna nasljedna bolest nastala mutacijom gena u istraživanjima nazvanog CFTR (7,8), i do danas je ostala najčešća nasljedna smrtonosna bolest bijele rase. Istraživanjima, danas se došlo do čitave lepeze fenotipske ekspresije ove bolesti, što se odražava na to da ova neizlječiva bolest ima teške posljedice za prognozu i kvalitetu života bolesnika. Upravo iz tih razloga, i dan danas je od ključne važnosti postaviti odgovarajuću dijagnozu i započeti adekvatno liječenje. Tek otkrićem gena uzročnika, odnosno njegovih mutacija, koje danas broje oko 2000, oboljeli su dobili svoju priliku za borbu. Naime, do tada je većina umirala u prvoj godini života, samo rijetki su doživjeli rano djetinjstvo (1, 7, 11). Najčešća mutacija, koja u današnje vrijeme uzrokuje 66% bolesti, je F508del (6). Od izrazit važnosti za samu bolest su i citokini, topljivi proteini koji u konačnici sudjeluju u sanaciji upalnog procesa i pomažu regeneraciji zahvaćenih stanica organizma.

Početak bolesti svakako može biti varijabilan. Kod nekih bolesnika simptomi se javljaju odmah po rođenju (5), dok se u drugim slučajevima simptomi javljaju kroz nekoliko mjeseci ili čak godina. Kada se govori o dijagnozi cistične fibroze riječ je uglavnom o kliničkoj dijagnozi temeljenoj na kliničkim i laboratorijskim kriterijima. Dosad stečena znanja uvelike su utjecala na pristup dijagnostici (3, 12) same bolesti. Utvrđena je tablica fenotipskih karakteristika (3) koje moraju zadovoljavati pacijenti da bi se utvrdilo prisustvo bolesti. Sama dijagnostika i dalje se vrši primjenom direktnih odnosno indirektnih metoda na temelji kojih se donose zaključci i definiraju metode liječenja. Važno je napomenuti da se bolest različito manifestira u oboljele novorođenčadi u odnosu na ljude odrasle dobi. S obzirom na dosadašnji tok istraživanja i metode liječenja proizašle iz istih dovele su do činjenice da se životni vijek oboljelih pacijenata produžio s nekoliko mjeseci u samim počecima do gotovo 40 godina (13, 16) danas.

Liječenje cistične fibroze (5) je za sve oboljele pacijente doživotno. Zahtjeva mnogo odricanja i upornosti od samog pacijenta do optimizma i podrške od strane njegove obitelji, bližnjih, te medicinskog osoblja i okoline u kojoj se kreće. Liječenje se najbolje provodi u specijaliziranim centrima. Nekoliko metoda (5, 6, 17, 18, 19, 20, 22) se, u suvremenoj medicini danas koristi u liječenju. Prva od njih je metoda liječenja antibioticima, koja se

smatra glavnim razlogom produljenja životnog vijeka pacijenata. Velik dio liječenja otpada na liječenje upala, kojima su oboljeli pacijenti skloni, dok se još uvijek u liječenju primjenjuju i cjepiva. Gastroenterološko liječenje, odnosno pozitivni učinci nutricionizma i pravilne prehrane pod povećalom su u suvremenom svijetu, upravo zbog pozitivnih učinaka koji mogu imati, ne nužno na potpuno izlječenje, nego i na produljenje životnog vijeka i kvalitete života oboljelih. U konačnici, transplantacija pluća zahvat je koji se provodi kao posljednje od rješenja i metoda liječenja upravo zbog svoje drastičnosti i stupnja u kojem se bolest nalazi. Najviše truda i napora liječnika i znanstvenika suvremene medicine usmjereno je, pak, na gensku terapiju kao nadu i potencijalnu slamku spasa oboljelih. Problem leži u sporom pomaku u istraživanjima i slaboj pozitivnoj reakciji oboljelih na dosad primijenjene metode.

Uloga medicinske sestre (22, 23, 25) u liječenju oboljelih od cistične fibroze ključna je kao i uloga bilo kojeg drugog člana medicinskog tima. Prema Etičkom kodeksu medicinskih sestara, svaka sestra se treba pridržavati procedura i dijagnoze liječenja. No, suvremeno okruženje zahtijeva da sestra ne bude samo dio medicinskog aparata, nego i psihološka pomoć i oboljelima i njihovim obiteljima te edukator, s obzirom da su u pitanju djeca i njihovi roditelji te ukupna kvaliteta njihova života.

6. ZAKLJUČAK

Iako je u posljednjim desetljećima medicina napredovala do neprepoznatljivih granica u odnosu na prvotno stanje, neke bolesti i dalje ostaju jednim dijelom misterija. Jedna od takvih je i cistična fibroza. Naime, u svojim počecima, unatoč mogućnosti postavljanja točne dijagnoze smrtnost je bila velika, te pacijenti koji se inače rode s ovom nasljednom bolesti, nisu doživljavali dug životni vijek. Uzročnik bolesti, iako jako kasno otkriven (CFTR protein) još uvijek nije u potpunosti uklonjiv iz ljudskog organizma na način da i sama bolest bude potpuno izlječiva. Naime, pacijenti oboljeli od cistične fibroze liječenju se podvrgavaju cijeli život, a dosadašnja moderna medicina omogućila je načine i metode liječenja koji su životni vijek produljili na oko 40 godina. Najčešće se liječenju podvrgava respiratorni sustav čovjeka, zbog čestih infekcija i upala pluća, no isto tako bolest zahvaća i spolne žlijezde i žlijezde znojnice te gastroenterološki trakt. Novost u liječenju je svakako i genska terapija koja je velika uzdanica svih oboljelih. Značajna količina vremena, znanja i sredstava ulažu se u nova otkrića i metode za koje se očekuje da će, ukoliko u potpunosti ne izliječe oboljele, značajno doprinijeti kvaliteti njihova života. Iz svega je vidljivo da suvremena medicina još uvijek nije dala trajno rješenje ovog problema no sigurno daljnja istraživanja, za koja je ovaj rad jedan od temelja, će u skoroj budućnosti rezultirati značajnim poboljšanjem kvalitete života oboljelih i produljenjem njihova životnog vijeka.

7. LITERATURA

1. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D, Vraneš J, Votava-Raić A, Kelečić J, Gagro A. Imunološki aspekt plućne bolesti u cističnoj fibrozi. *Paediatrica Croatica*. 2005;49(Supl 1):139-144.
2. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D, Kelečić J, Votava-Raić A, Gagro A, Vraneš J. Cistična fibroza: patogeneza plućne bolesti. *Paediatrica Croatica*. 2007;51(Supl 1):59-36.
3. Abram M, Banac S, Rožmanić V. Mikrobiološka analiza respiratornih uzoraka u djece s cističnom fibrozom. *Medicina*. 2007;43:34-38.
4. McCarthy C, O'Carroll O, Franciosi AN, McElvaney NG. Factors Affecting Prognosis and Prediction of Outcome in Cystic Fibrosis Lung Disease. U: Wat D, ur. *Cystic Fibrosis in the Light of New Research*. Rijeka: InTech; 2016. str. 3-35.
5. Tješić-Drinković D. Cistična fibroza i bronhiektazije. *Medicus*. 2013;22:103-110.
6. Krpan M. Gastrointestinalne manifestacije cistične fibroze (diplomski rad). Zagreb: Medicinski fakultet; 2014.
7. Grody WW. Cystic Fibrosis Molecular Diagnosis, Population Screening, and Public Policy. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*. 1999;123:1041-1046.
8. Vraneš J, Leskovar V. Značenje nastanka mikrobnog biofilma u patogenezi i liječenju kroničnih infekcija. *Medicinski Glasnik*. 2009;6:147-154.
9. Genetics and Nutrition - A Resource for Dietetic Faculty and Practitioners, Lutherville, MD. Cystic Fibrosis and Genetics [Online]. 2017. Dostupno na: http://www.nchpeg.org/nutrition/index.php?option=com_content&view=article&id=468&tmpl=component (25.05.2017)
10. ThingLink Inc. Chromosome 7 CFTR gene Cystic Fibrosis [Online]. 2017. Dostupno na: <https://www.thinglink.com/scene/632583572355547137>. (25.05.2017.)
11. Zietkiewich E, Rutkiewicz E, Pogorzelski A, Klimek B, Voelkel K, Witt M. CFTR Mutations Spectrum and the Efficiency of Molecular Diagnostics in Polish Cystic Fibrosis Patients. *PLoS One* 2014;9(2):e89094.
12. Benčić D, Batinić D, Malenica B, ur. *Imunologija i imunosne bolesti pluća*. Zagreb: Graphis; 2010.
13. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Cystic Fibrosis. *Medical Sciences*. 2015;41:65-75.

14. Tješić-Drinković D, Grizelj R, Tješić-Drinković D, Kelečić J, Gagro A, Vraneš J, Sertić J. Značenje novorođenačkog probira na cističnu fibrozu. *Gynaecologia et perinatologia*. 2006;15:37-43.
15. Raos M, Dodig S, Živčić, Kovač K. Netipičan početak cistične fibroze u tromjesečnog dojenčeta - Prikaz slučaja. *Biochemia Medica*. 2005;15:77-82.
16. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Osobitosti cistične fibroze odrasle dobi. *Paediatrica Croatica*. 2015;59:74-78.
17. Kuzman I. *Pneumonije*. Zagreb: Medicinska naklada; 1999.
18. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Neishranjenost u cističnoj fibrozi – više od insuficijencije gušterače. *Paediatrica Croatica*. 2015;59:69-73.
19. Tješić-Drinković D, Tješić-Drinković D. Transplantacija pluća u bolesnika sa cističnom fibrozom. *Paediatrica Croatica*. 2015;59:81-87.
20. Alton EFW, Armstrong DK, Ashby D, Bayfield KJ, Bilton D, Bloomfield EV, Boyd AC, Brand J, Buchan R, Calcedo R, Carvelli P, Chan M, Cheng SH, Collie DS, Cunningham S, Davidson HE, Davies G, Davies JC, Davies LA, Dewar MH, Doherty A, Donovan J, Dwyer NS, Elgmati HI, Featherstone RF, Gavino J, Gea-Sorli S, Geddes DM, Gibson JSR, Gill DR, Greening AP, Griesenbach U, Hansell DM, Harman K, Higgins TE, Hodges SL, Hyde SC, Hyndman L, Innes JA, Jacob J, Jones N, Keogh BF, Limberis MP, Lloyd-Evans P, Maclean AW, Manvell MC, McCormick D, McGovern M, McLachlan G, Meng C, Montero MA, Milligan H, Moyce LJ, Murray GD, Nicholson AG, Osadolor T, Parra-Leiton J, Porteous DJ, Pringle IA, Punch EK, Pytel KM, Quittner AL, Rivellini G, Saunders CJ, Scheule RK, Sheard S, Simmonds NJ, Smith K, Smith SN, Soussi N, Soussi S, Spearing EJ, Stevenson BJ, Sumner-Jones SG, Turkkila M, Ureta RP, Waller MD, Wasowicz MY, Wilson JM, Wolstenholme-Hogg P. A randomised, double-blind, placebo-controlled trial of repeated nebulisation of non-viral cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) gene therapy in patients with cystic fibrosis. *Efficacy and Mechanism Evaluation*. 2016;3(5).
21. Griesenbach U, Pytel KM, Alton EW. Cystic Fibrosis Gene Therapy in the UK and Elsewhere. *Human Gene Therapy*. 2015;26:266-275.
22. Tokić A. Zdravstvena njega bolesnika s pneumotoraksom (završni rad). Split: Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, Preddiplomski sveučilišni studij Sestrinstvo; 2014.
23. Etički kodeks medicinskih sestara [Elektronička knjiga]. Zagreb: Hrvatska komora medicinskih sestara; 2005. Dostupno na: http://www.hkms.hr/data/1321863874_853_mala_Eticki%20kodeks.pdf. (25.05.2017.)
24. Pjevalo M. Zdravstvena njega djeteta s cističnom fibrozom (završni rad). Zagreb: Zdravstveno veleučilište Zagreb, Studij sestrinstva; 2015.

25. Fodor I. Alimentarna intoksikacija u djece (magistarski rad).Varaždin: Sveučilište Sjever,Odjel za biomedicinske znanosti; 2016.
26. Vuglovečki M.Malapsorpcijski sindrom u dječjoj dobi (magistarski rad).Varaždin: Sveučilište Sjever,Odjel za biomedicinske znanosti; 2016.

8. OZNAKE I KRATICE

ASL – airwaysurfaceliquid

β – beta

CF – cistična fibroza

Cl – klor

CFTR (CysticFibrosisTransmembraneConductance Regulator) – transmembranski regulatorni protein

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

DGGE (denaturinggradient gel electrophoresis) – gradijent denaturirajućeg gela poliakrilamida

FEV1 – procjena forsiranog volumena u prvoj sekundi

HA (heteroduplexanalysis) – analiza heterodupleksa

IRT – imunoreaktivnogtripsinogena

LAS (lungallocation score) – sustav procjene kriterija za dodjelu donacijskih pluća

MLPA (MultiplexLigation-Dependant Probe Amplification) – kvantitativni fluorescentni multipleks

mRNA – glasnička ribonukleinska kiselina

Na – natrij

RFLP (restriction fragment length polymorphism) – polimorfizam dužine restrikcijskih fragmenata

SSCP (single-strand conformation polymorphism) – analiza oblika jednolančanih molekula

TEPD – transeptelna razlika električnog potencijala

9. SAŽETAK

Cistična fibroza nasljedna je bolest koja zahvaća dišni sustav, spolne i znojne žlijezde te gastroenterološki trakt ljudskog organizma. Glavni uzročnikom ove bolesti smatra se gen CFTR, s gotovo 2000 dosada otkrivenih mutacija od kojih je najčešća F508del, odgovorna za nastanak bolesti u 66% slučajeva.

U radu su prikazane dijagnostičke metode razvijene do sada koje mogu dati točan uvid u stanje kod oboljelih, no metode liječenja koje se primjenjuju, a uključuju antibiotike, fizikalnu terapiju, cijepljenje, gastroenterološku terapiju i transplantaciju pluća ne mogu dovesti do potpunog ozdravljenja oboljele osobe već samo do kontrole nastalog stanja te produljenja životnog vijeka oboljelih.

Uloga medicinske sestre kao važnog člana tima neizostavna je i u ovom pogledu, što znači da su njezin odnos s pacijentom te sve provedene procedure i dijelovi zdravstvene njege u njezinoj ovlasti ključni za liječenje svakog oboljelog pacijenta, posebice što se u ovom slučaju uglavnom radi o djeci.

Ključne riječi: cistična fibroza, CFTR, plućne bolesti, transplantacija pluća, medicinska sestra

10. ABSTRACT

Cystic fibrosis is an inherited disease that affects the respiratory system, reproductive and sweat glands and gastro-intestinal tract of the human body. The main cause of this disease is considered to be the gene CFTR, with nearly 2,000 so far discovered mutation of which is the most common F508del, responsible for the disease in 66% of cases.

The paper presents the diagnostic methods developed so far that can give an accurate insight into the situation in patients, but treatment methods to be applied, and include antibiotics, physical therapy, vaccination, gastrointestinal therapy and lung transplantation can lead to the complete healing of the person but only to control the resulting sheet and increasing life expectancy of patients.

The role of nurses as an important member of the team is indispensable, which means that her relationship with the patient and all of the procedures and parts of health care in its authority, key to cure every ill patient, especially when comes, as in this case, mainly about children.

Key words: cystic fibrosis, CFTR, lung disease, lung transplantation, nurse

IZJAVA O AUTORSTVU ZAVRŠNOG RADA

Pod punom odgovornošću izjavljujem da sam ovaj rad izradio/la samostalno, poštujući načela akademske čestitosti, pravila struke te pravila i norme standardnog hrvatskog jezika. Rad je moje autorsko djelo i svi su preuzeti citati i parafraze u njemu primjereno označeni.

Mjesto i datum	Ime i prezime studenta/ice	Potpis studenta/ice
U Bjelovaru, <u>08.06.2017</u>	Iva Maksan	Iva Maksan

Prema Odluci Visoke tehničke škole u Bjelovaru, a u skladu sa Zakonom o znanstvenoj djelatnosti i visokom obrazovanju, elektroničke inačice završnih radova studenata Visoke tehničke škole u Bjelovaru bit će pohranjene i javno dostupne u internetskoj bazi Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu. Ukoliko ste suglasni da tekst Vašeg završnog rada u cijelosti bude javno objavljen, molimo Vas da to potvrdite potpisom.

Suglasnost za objavljivanje elektroničke inačice završnog rada u javno dostupnom nacionalnom repozitoriju

Iva Maksan

ime i prezime studenta/ice

Dajem suglasnost da se radi promicanja otvorenog i slobodnog pristupa znanju i informacijama cjeloviti tekst mojeg završnog rada pohrani u repozitorij Nacionalne i sveučilišne knjižnice u Zagrebu i time učini javno dostupnim.

Svojim potpisom potvrđujem istovjetnost tiskane i elektroničke inačice završnog rada.

U Bjelovaru, 08. lipnja 2017.

Iva Maksan

potpis studenta/ice