

**UNIVERZITET U BANJOJ LUCI
MEDICINSKI FAKULTET BANJA LUKA
STUDIJSKI PROGRAM MEDICINA
KATEDRA ZA PEDIJATRIJU**



**CISTIČNA FIBROZA – OD DJETINJSTVA KA ODRASLOJ
DOBI**

DIPLOMSKI RAD

Student: Vladimir Milenović

Mentor: Doc. dr Olivera Ljuboja

Broj indeksa: 7350/15

Banja Luka, jun, 2026.

SAŽETAK

Cistična fibroza je hronično, nasljedno, monogeno, multisistemsko oboljenje, koje nastaje kao posljedica genske mutacije za transmembranski regulatorni protein cistične fibroze (CFTR protein) na dugom kraku 7. hromozoma. Nasljeđuje se autozomalno recesivno, a u osnovi se nalazi poremećen transport vode i soli u epitelu brojnih epitelnih tkiva, pogotovo u respiratornom i gastrointestinalnom traktu, te egzokrinim žlijezdama. Bolest počinje u ranom djetinjstvu, nerijetko tokom prvih nedjelja života. Klinički se može manifestovati progresivnom hroničnom opstruktivnom plućnom bolesti sa obostranim bronhiektazijama, rekurentnim plućnim infekcijama, hroničnim polipoznim rinosinuzitisom, insuficijencijom egzokrinog pankreasa, hroničnim pankreatitisom, dijabetesom, gastroezofagealnim refluksum, jetrenom insuficijencijom, mekonijumskim ileusom, te crijevnim opstrukcijama, maldigestijom, sekundarnom malapsorpcijom, smanjenim fertilitetom, te drugim poremećajima. Plućne manifestacije su prisutne kod svih pacijenata, te su vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta.

Dijagnoza se postavlja na osnovu kliničkih simptoma i znakova uz objektivni dokaz CFTR disfunkcije (novorođenački skrining, znojni test i gensko testiranje). Liječenje je doživotno i zahtijeva individualni i multidisciplinarni pristup, a zasniva se na modulatorima CFTR, zbrinjavaju akutnih komplikacija, te ostaloj simptomatsko-suportivnoj terapiji. Uvođenje CFTR modulatora u terapiju je promijenilo kompletan koncept liječenja cistične fibroze, te je dovelo do značajnog produženja životnog vijeka, koje prema podacima iz 2023. godine ide čak i do 68 godina. Produženje životnog vijeka je dovelo do novih aspekata u liječenju pacijenata, pogotovo uzimajući u obzir da 90% do 95% pacijenata doživi adultnu dob. Tranzicioni period pacijenata iz pedijatrijske u adultnu zdravstvenu zaštitu ističe se kao posebno kritičan period u praćenju pacijenata, zbog čega će u ovom radu akcenat biti stavljen na njega.

Ključne riječi: cistična fibroza, kliničke manifestacije, tranzicija.

ABSTRACT

Cystic fibrosis is a chronic, inherited, monogenic, multisystem disease caused by mutations in the gene encoding the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) protein, located on the long arm of chromosome 7. It is inherited in an autosomal recessive manner and is characterized by impaired water and electrolyte transport across the epithelium of numerous tissues, particularly in the respiratory and gastrointestinal tracts, as well as in the exocrine glands. The disease typically presents in early childhood, often within the first weeks of life. Clinically, it may manifest as progressive chronic obstructive lung disease with bilateral bronchiectasis, recurrent pulmonary infections, chronic polypoid rhinosinusitis, exocrine pancreatic insufficiency, chronic pancreatitis, diabetes mellitus, gastroesophageal reflux disease, liver insufficiency, meconium ileus, intestinal obstruction, maldigestion, secondary malabsorption, reduced fertility, and various other complications. Pulmonary manifestations are present in all patients and represent the leading cause of morbidity and mortality.

The diagnosis is established based on characteristic clinical signs and symptoms, together with objective evidence of CFTR dysfunction (obtained through newborn screening, sweat chloride testing, and genetic testing). Treatment is lifelong and requires an individualized, multidisciplinary approach. It is based on CFTR modulators, the management of acute complications, and comprehensive supportive and symptomatic therapy. The introduction of CFTR modulators to therapy has fundamentally transformed the management of cystic fibrosis, resulting in a substantial increase in life expectancy, which, according to data published in 2023, has reached up to 68 years. This improvement in survival has introduced new challenges in patient care, particularly considering that 90–95% of patients now survive into adulthood. The transition from pediatric to adult healthcare has emerged as a particularly critical period in the continuum of care, and that topic will therefore be the primary focus of this thesis.

Keywords: cystic fibrosis; clinical manifestations; transition.

SADRŽAJ

1. UVOD	1
1.1. Genetske osnove cistične fibroze	2
1.2. Patofiziologija cistične fibroze.....	4
1.3. Patohistološke promjene kod cistične fibroze.....	6
1.4. Kliničke manifestacije cistične fibroze	7
2. DIJAGNOZA CISTIČNE FIBROZE	17
3. TERAPIJA CISTIČNE FIBROZE	21
4. CISTIČNA FIBROZA U REPUBLICI SRPSKOJ	24
5. PROTOKOL PRAĆENJA PACIJENATA SA CISTIČNOM FIBROZOM - NOVE PREPORUKE	25
5.1. Ljekarske kontrole pacijenata sa cističnom fibrozom.....	25
5.2. Procjena stabilnosti bolesti i smanjenje kliničkih posjeta.....	29
6. POTENCIJALNI KRIZNI PERIOD U ŽIVOTNOM VIJEKU PACIJENATA SA CISTIČNOM FIBROZOM	31
6.1. Period adolescencije.....	31
6.2. Tranzicija pacijenata sa cističnom fibrozom.....	32
6.2.1. Prepreke tokom tranzicije	35
6.2.2. Tranzicioni protokol.....	36
6.3. Cistična fibroza i trudnoća	37
7. ZAKLJUČAK	38
8. LITERATURA	40

1. UVOD

Cistična fibroza se često definiše kao najčešće genetičko oboljenje koje dovodi do teškog smanjenja kvaliteta života i skraćenja životnog vijeka kod osoba bijele rase [1, 2]. Nasljeđuje se autozomalno recesivno, a učestalost gena za cističnu fibrozu kod osoba bijele rase je 4-5% (na svakih 2500-3000 novorođene djece se rađa jedno dijete sa cističnom fibrozom). Ova bolest se javlja u svim rasama, ali je rjeđa kod osoba crne rase (1:18000) i žute rase (1:31000) [3].

Cistična fibroza je multisistemka bolest koja pogađa epitel respiratornog trakta, egzokrinog pankreasa, crijeva, hepatobilijarnog sistema i egzokrinih žlijezda. Morbiditeti uključuju rekurentni sinusitis, rekurentni bronhitis, progresivnu opstruktivnu plućnu bolest sa bronhiektazijama, insuficijenciju egzokrinog pankreasa i malnutriciju, pankreatitis, gastrointestinalne manifestacije (mekonijumski ileus, prolaps rektuma, distalni intestinalni sindrom), jetrenu insuficijenciju, dijabetes, smanjenu plodnost i smanjen fertilitet kod osoba muškog pola. Pulmološke manifestacije su osnovni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod cistične fibroze [4].

Cistična fibroza nastaje zbog abnormalnosti u ekspresiji i/ili funkciji transmembranskog regulatornog proteina cistične fibroze (CFTR) koja nastaje usljed genske mutacije gena na sedmom hromozomu. Ovo kao rezultat ima poremećen transport vode i soli u epitelu brojnih tkiva, pogotovo u respiratornom traktu, gastrointestinalnom traktu, egzokrinim žlijezdama [1].

Napredak u medicinskoj tehnologiji i zdravstvenoj zaštiti je doveo do produženja životnog vijeka i poboljšanja kvaliteta života djece sa hroničnim oboljenjima, uključujući i cističnu fibrozu. Procjene iz 2013. godine govore da u prosjeku 90% djece sa hroničnim oboljenjima dožive odraslu dob [5]. Zadnjih decenija se desilo izuzetno povećanje preživljavanja i produženja životnog vijeka kod oboljelih od cistične fibroze. Četrdesetih godina prošlog vijeka većina djece sa cističnom fibrozom je umirala u ranom djetinjstvu. Prema podacima iz 2012. godine prosječno preživljavanje je iznosilo 40 godina [1]. Prosječno preživljavanje prema podacima iz 2019. godine je bilo 48,4 godine što ide u prilog izuzetnog povećanja kvaliteta života i produženja životnog vijeka oboljelih [6]. Prema podacima iz Sjedinjenih Američkih Država iz 2023. godine, prosječno preživljavanje je poraslo na 68

godina, dominantno usljed izuzetnog napretka u liječenju cistične fibroze. Naravno, prosječno preživljavanje nažalost zavisi od mjesta liječenja usljed nejednakih dostupnosti terapijskim opcijama širom svijeta [7].

Produženje životnog vijeka oboljelih od cistične fibroze je dovelo do potrebe prelaska pacijenata iz pedijatrijske u adultnu zdravstvenu zaštitu, te neophodnosti razvoja tranzicionih protokola [5, 7].

Cilj rada je, nakon inicijalne obrade etioloških, kliničkih, te dijagnostičko-terapijskih osnova cistične fibroze, prikazati strukturu oboljelih od cistične fibroze u Republici Srpskoj, te obraditi probleme tranzicije pacijenata iz pedijatrijske u adultnu dob.

1.1. Genetske osnove cistične fibroze

Cistična fibroza je nasljedna, monogenska bolest koja se prenosi autozomalno recesivno i koja nastaje usljed mutacije gena kojim nastaje mutirani CFTR protein (*cystic fibrosis transmembrane regulator*). CFTR gen je smješten na dugom kraku 7. hromozoma na poziciji 31.2 (7q31.2). Ovaj veliki gen ima 27 egzona koji se protežu na 250kb genomske DNK. Prilikom transkripcije ovaj gen se prepisuje na 6,5kb dugu informacionu RNK koja se može detektovati u mnogim organima u kojima se dešavaju patološki procesi u sklopu cistične fibroze, kao što su pluća, pankreas, crijeva i znojne žlijezde. Nakon translacije u toku sinteze proteina kao konačan produkt se dobija mutirani CFTR protein [8].

Poznato je više od 2000 varijanti CFTR gena, a značajan dio njih je patogen. Patogene varijante su grupisane u različite klase na temelju načina na koji utiču na protein kodiran CFTR genom. Mogući poremećaji zavise od klase mutacije i variraju od potpune nemogućnosti transkripcije i translacije CFTR proteina do njene sinteze sa smanjenom funkcijom ili skraćenim poluživotom [9].

Prema tradicionalnoj klasifikaciji, patogene varijante CFTR gena su podijeljene u šest klasa:

- Mutacije prve klase (Klasa I) uključuju varijante koje dovode do kodona koji dovodi do prijevremenog završetka sinteze proteina (engl. *premature termination codon* (PTC)), što dovodi do smanjene ili potpuno odsutne ekspresije CFTR-a.
- Mutacije druge klase (Klasa II) dovode do pogrešnog savijanja, prijevremene degradacije proteina zbog greške u sistemu kontrole kvalitete endoplazmatskog retikuluma i smanjene sinteze proteina, što značajno smanjuje broj CFTR molekula koje dolaze do površine ćelije.

- Mutacije treće klase (Klasa III) narušavaju regulaciju CFTR kanala, što dovodi do abnormalog otvaranja, odnosno smanjena je vjerovatnoća otvaranja kanala.
- Mutacije četvrte klase (Klasa IV) utiču na provodljivost kanala ometanjem jonske provodljivosti, što dovodi do smanjene jedinične provodljivosti.
- Mutacije pete klase (Klasa V) ne mijenjaju konformaciju proteina, ali mijenjaju njegovu brojnost zbog abnormalnosti u promotoru ili prilikom spajanja.
- Mutacije šeste klase (Klasa VI) destabilišu kanal utičući na sintezu proteina nakon endoplazmatskog retikuluma i/ili na ćelijskoj membrani, smanjujući njegovu konformacijsku stabilnost i/ili generišući dodatne signale internalizacije. To dovodi do ubrzanog transporta i smanjenja ekspresije na apikalnoj ćelijskoj membrani [9].

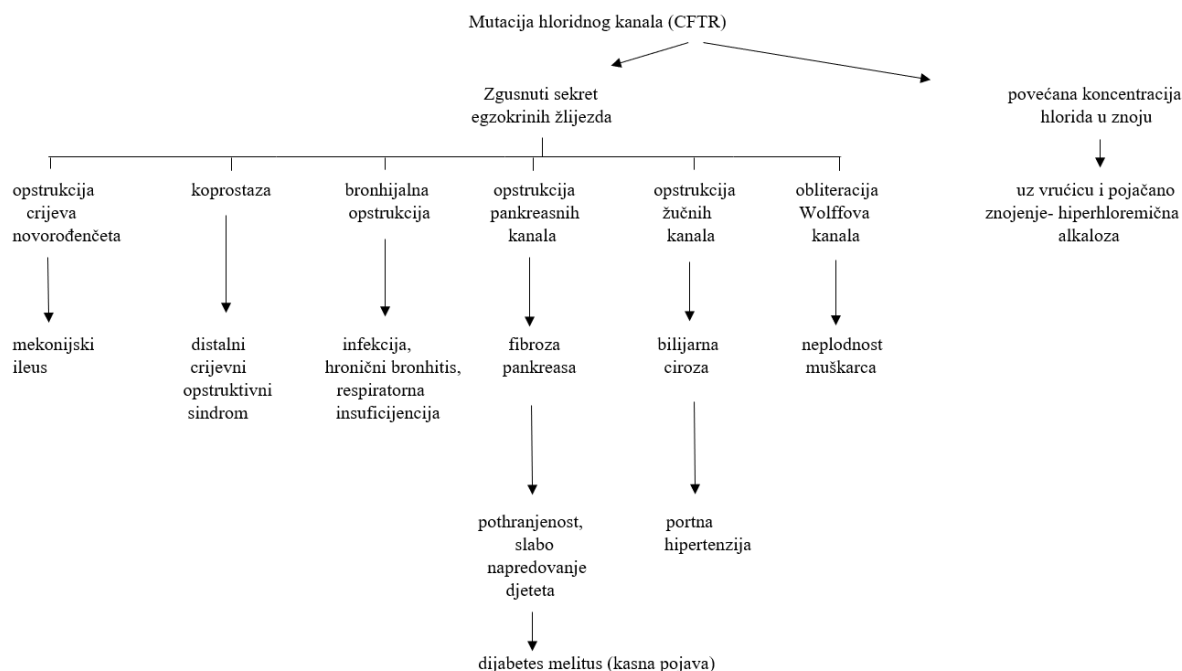
Prve tri klase mutacija uzrokuju tešku kliničku formu cistične fibroze u ranom djetinjstvu, dok patogene varijante klasa IV, V i VI po pravilu uzrokuju blaže oblike bolesti [10]. Ukoliko je pacijent složeni heterozigot, odnosno ukoliko ima jednu blažu i jednu težu mutaciju, klinička ekspresija bolesti će biti određena blažom mutacijom [2].

Najčešća patogena varijanta je F508del ($\Delta F508$) za koju se procjenjuje da ima oko 68% oboljelih od cistične fibroze u Evropi. U ovoj varijanti je došlo do delecije na 3 bp kodona 508. U zemljama okruženja, na primjer u Hrvatskoj, pored ove mutacije mogu se sresti i G542X (3,12%), N1303K (2,08%), 17171G-T, R117, G85E i R1162 (prosječno po 1,04%) [11].

Danas su poznate velike varijacije u fenotipu bolesti s obzirom da na ekspresiju bolesti, pored genskih mutacija osnovnog gena, utiču i drugi faktori kao što su modificirajući geni, te spoljašnji etiološki faktori [2]. Do sada je otkriveno 36 modificirajućih gena čija mutacija može doprinijeti ekspresiji cistične fibroze, a oni su: *GSTM1*, *IL10*, *SLC26A9*, *IL1B*, *MUC6*, *CLC-2*, *CXCL8/IL8*, *EDNRA*, *DCTN4*, *SLC9A3*, *ADRB2*, *AGER*, *EZR*, *HLAII*, *HFE*, *CFTR*, *IFRD1*, *CAV1*, *PRKAR2B*, *PPP2R4*, *MBL2*, *EHF*, *SCNNIA*, *SERPINA1*, *AHSAI*, *SNAP23*, *SCNNIB*, *SCNNIG*, *PRSS8*, *SLC9A3R1/NHERF1*, *KRT19*, *Nedd4L*, *TGFB1*, *CALR*, *SLC6A14*, *MMP9* and *MIF*. Smatra se da mutacija određenog modificirajućeg gena, osim što doprinosi težini kliničke ekspresije, povećava rizik i težinu kliničke manifestacije poremećaja ciljanog organa u sklopu kliničke slike cistične fibroze [12]. Na primjer, prisustvo mutacije *SLC26A9* će povećati rizik i intenzitet endokrinoloških manifestacija u sklopu kliničke slike cistične fibroze [13].

1.2. Patofiziologija cistične fibroze

Kao posljedica već navedenih promjena, na nivou genoma dolazi do nastanka CFTR proteina kao translacionog produkta koji ima dužinu od 1480 aminokiselina. CFTR lanac počinje presavijanje proteina u specifični 3-D oblik koji prolazi kroz ćelijsku membranu i gradi jonski kanal. CFTR protein se nalazi na apikalnoj membrani epitelnih ćelija pluća, pankreasa, crijeva, žučne kese, znojnih žlijezda te *vas deferens*-a. On utiče na pomjeranje atoma i molekula različitih električnih naboja i dovodi do poremećaja u građi sluzi, znoja, pljuvačke, suza, te crijevnog soka. Pored poremećaja u sastavu ekskreta, zbog poremećenog jonskog transporta, mijenja se i membranski potencijal, što se manifestuje povećanjem elektronegativnog potencijala zahvaćenih ćelija [14].



Šema 1: Prikaz patofizioloških mehanizama nastalih kao posljedica CFTR genske mutacije [2]

Na nivou bronha osnovni poremećaj se manifestuje na ćelijskom nivou u smanjenoj koncentraciji hlora u lumenu bronha, uz povećanu resorpciju jona natrijuma i vode iz lumena bronha u ćelije epitela bronha. Ovo dovodi do stvaranja gustog i žilavog sekreta na respiratornoj sluznici, koji se teško izbacuje pomoću fiziološkog mukocilijarnog mehanizma. Zaostali sekret dovodi do opstrukcije lumena bronhiola, što stvara uslove za anaerobni rast bakterija sa posljedičnim razvojem hronične infekcije, inflamacije, bronhoopstrukcije, te pada plućne funkcije [2]. Na ćelijskom nivou, gubitak funkcionalnosti CFTR u epitelnim ćelijama disajnog puta dovodi do smanjene hidracije, te povećane oksidacije tečnosti na površini

respiratornog epitela. Usljed aktivacije i migracije neutrofila, na nivou respiratornog epitela dolazi do produkcije velike količine proteaza i reaktivnih kiseoničnih jedinjenja (ROS jedinjenja). Aktivacija neutrofila, stvaranje proteaza i ROS jedinjenja zajedno sa smanjenim mukocilijarnim klirensom, dovodi do aktivacije signalnih puteva epitelnih ćelija, posljedične inflamacije i destrukcije, te nastanka hiperinflamatornog odgovora bronha kod cistične fibroze. Smatra se da su nuklearni faktor kB (NF-kB) signalni put, te mobilizacija kalcijuma u ćelijama respiratornog epitela od ključne važnosti za kontrolu inflamacije u sklopu plućne bolesti kod cistične fibroze. Ova dva puta su pod kontrolom ćelijskih medijatora, poput interleukina 8 (IL8) koji imaju ulogu u regrutaciji i aktivaciji neutrofila, modulaciji apoptoze, te kontroli integriteta epitelne barijere [15].

Na nivou pankreasa disfunkcija CFTR proteina dovodi do povećanja viskoznosti, aciditeta, te proteinskog udjela duktalnog sekreta egzokrinog pankreasa. Ovo dovodi do intraduktalne opstrukcije, upalne kaskade, masne degeneracije i fibroze, što za posljedicu ima rekurentne pankreatitise, te u konačnici insuficijenciju egzokrinog pankreasa i dijabetes povezan sa cističnom fibrozom [16].

CFTR se eksprimira na apikalnoj površini holangiocita i jetrenom endotelu. Defektni CFTR dovodi do smanjenog ili odsutnog transporta hloridnih i bikarbonatnih jona, što kao rezultat ima povećanje viskoznosti sekreta, bilijarnu opstrukciju sa smanjenim protokom žuči i nakupljanje toksične žučne kiseline, inflamaciju i fibrozu. Disbioza i endotelna disfunkcija, zajedno sa ostalim dijelom nepoznatih mehanizama, doprinose nastanku cistične fibroze jetre. Cistična fibroza jetre će se manifestovati kod trećine pacijenata sa obliterativnom venopatijom, dok će se kod druge trećine razviti multinodularna ciroza jetre. Mehanizmi nastanka, te rizikofaktori za ove patofiziološke mehanizme cistične fibroze jetre još uvijek nisu poznati [17].

Genske mutacije CFTR gena su glavni uzrok kongenitalnog obostranog odsustva *vas deferens* (*congenital bilateral absence of the vas deferens - CBAVD*) koje se javlja kao uzrok muškog infertiliteta kod 2% muškaraca. Kod pacijenata sa cističnom fibrozom ovaj poremećaj se javlja kod 85% muškaraca i naziva se kongenitalno obostrano odsustvo *vas deferens*-a povezano sa cističnom fibrozom (*cystic fibrosis-related congenital bilateral absence of the vas deferens - CF-CBAVD*). Mehanizam nastanka poremećaja nije jasan, ali je poznato da se dešava prije rođenja kod muškaraca sa cističnom fibrozom i pretpostavlja se da nastaje zbog stvaranja

gustog, viskoznog sadržaja usljed elektrolitnog disbalansa u *vas deferens*-u što kao posljedicu ima opstrukciju, inflamaciju, fibrozu, te u konačnici neadekvatan razvoj *vas deferens* [18].

U patofiziologiji cistične fibroze značajno mjesto zauzimaju promjene u digestivnom sistemu. Pored već opisanih promjena u vidu pankreasne insuficijencije (što će dovesti jednim dijelom do poremećaja digestije, te crijevne apsorpcije), kod pacijenata sa cističnom fibrozom dolazi do disfunkcije crijevnih kripti i crijevnih resica usljed poremećaja CFTR-a, što dovodi do smanjenja aktivnosti digestivnih enzima i doprinosi malnutriciji. Abnormalan CFTR dovodi do disregulacije hloridnog jonskog transporta što kao rezultat ima stvaranje gustog, viskoznog crijevnog soka koji može dovesti do proksimalne opstrukcije crijeva ili opstrukcije na nivou terminalnog ileuma. Ova opstrukcija dovodi do mekonijalnog ileusa koji ujedno predstavlja i prvu manifestaciju oboljenja. Tokom života pacijenti sa cističnom fibrozom zbog prisustva gustog crijevnog sekreta imaju povišen rizik od nastanka crijevne opstrukcije na nivou terminalnog ileuma, cekuma i ascendentnog kolona, koja može dovesti do crijevne rupture i sepse. Povećana viskoznost crijevnog sekreta zbog CFTR mutacija povećava rizik od abnormalne bakterijske kolonizacije. Poremećaj sekrecije hlorovodonične kiseline, antibakterijskih proteina, crijevnog soka, te kolonizacija crijeva uz pankreasnu insuficijenciju dovode do malnutricije, dijareja, distenzije abdomena, te gubitka u tjelesnoj težini [18].

Poremećaji na nivou znojnih žlijezda se ogledaju u reapsorpciji soli i vode izlučene u primarnom znoju. Za razliku od respiratornog epitela, u znoju se izlučuju veće koncentracije hlorida što predstavlja osnovni kriterijum za postavljanje dijagnoze cistične fibroze [19].

1.3. Patohistološke promjene kod cistične fibroze

Patohistološke promjene kod oboljelih od cistične fibroze se javljaju na svim zahvaćenim tkivima.

Od svih zahvaćenih organa najozbiljnije promjene se dešavaju u plućnom parenhimu. One nastaju kao posljedica sekrecije guste sluzi od strane submukoznih bronhijalnih žlijezda, sa sekundarnom opstrukcijom i infekcijom disajnih puteva. Bronhirole su često proširene gustim sluznim sadržajem kao posljedica značajne hiperplazije i hipertrofije ćelija koje luče sluz [20]. Pored hiperplazije i hipertrofije submukoznih žlijezda, na preparatu plućnog tkiva se uočavaju znaci hroničnog bronhitisa i bronhiolitisa sa vidljivim miješanim infiltratom kojeg

čine neutrofili, limfociti, plazma ćelije i histiociti. Vidi se izražena folikularna hiperplazija sa vidljivim bronhiektazijama, te razaranjem interalveolarnih septi [21].

Patohistološke promjene na pankreasu su u vidu nakupljanja gustog sekreta bogatog eozinofilnim infiltratom sa prisutnom dilatacijom duktusa. Ove promjene se vide već od 20. nedjelje gestacije. Oštećenje pankreasnog tkiva se javlja kao posljedica acinusnog oslobađanja litičkih enzima pankreasa usljed duktalne opstrukcije, i vidi se kao gubitak acinusnih ćelija, masna degeneracija, te fibroza pankreasa. Patohistološki, promjene na pankreasu se klasifikuju u četiri stepena:

- I stepen se karakteriše nakupljanjem sekreta;
- II stepen se karakteriše egzokrinom atrofijom;
- III stepen se karakteriše egzokrinom atrofijom sa lipomatozom;
- IV stepen se karakteriše fibrozom sa potpunom obliteracijom egzokrinih žlijezda, te raspršenim Langerhansovim ostrvcima. Pankreasni kanali su prošireni i ispunjeni brojnim lamelarnim konkcijama koje su povezane fibrozom. Sreću se fibrocistične promjene uz nesidioblastozu [21].

Histološke promjene koje se sreću na crijevima oboljelih od cistične fibroze uključuju začepljenje mukoznih kripti mukoidnim sekretom, rastegnute peharaste ćelije crijeva i debeli sloj sluzi, koja pomiješana sa fekalnim masama naliže na površinu sluznice [21].

Histološki pregled bioptata jetre kod pacijenata sa cističnom fibrozom pokazuje širok raspon patoloških nalaza: panacinarnu steatozu, holestazu, proliferaciju žučnih kanala, različit stepen fibroze, portalnu inflamaciju i nodularnu regenerativnu hiperplaziju uz zapaljenski, dominantno neutrofilni infiltrat. Na preparatima se uočava hronično izmjenjen epitel žučnih kanala, koji je prožet zapaljenskim neutrofilnim infiltratom sa znacima bilijarne opstrukcije koja se može vidjeti i prije rođenja. Sreće se proliferacija žučnih kanala uz nerijetko prisustvo intrahepatičnih i ekstrahepatičnih kalkulusa [20, 21].

1.4. Kliničke manifestacije cistične fibroze

Cistična fibroza je hronično progresivno oboljenje koje zahvata više organskih sistema i čije su manifestacije vezane u prvom redu za razvoj hronične plućne bolesti i malnutricije [3]. Od ostalih kliničkih manifestacija izdvajaju se: hronična nosna polipoza sa sinusitisom, insuficijencija egzokrinog pankreasa, dijabetes, mekonijumski ileus, distalna crijevna

opstrukcija, prolaps rektuma, bilijarna opstrukcija i cistična fibroza jetre, muški sterilitet, te smanjena reproduktivna moć ili ženski sterilitet, i rjeđe ostale [4].

Respiratorne manifestacije cistične fibroze

Respiratorne manifestacije cistične fibroze se ogledaju u vidu progresivne hronične opstruktivne plućne bolesti sa bronhiektazijama, plućnim infekcijama, te otorinolaringološkim manifestacijama (hronični rinosinuzitis sa polipozom) [4].

Hronična plućna bolest je glavni uzrok morbiditeta i mortaliteta kod pacijenata sa cističnom fibrozom. Prema dosadašnjim saznanjima 100% pacijenata sa cističnom fibrozom će imati plućne manifestacije. U patofiziološkoj osnovi se nalazi neadekvatan jonski transport na nivou respiratornog epitela, koji dovodi do smanjene hidracije površinskog sloja epitela i stvaranja gustog, viskoznog sekreta. Usljed zadržavanja sekreta dolazi do inflamacije i neutrofilne eksudacije, a usljed opstrukcije bronhiola, te pomenute inflamacije, dolazi do razvoja obostranih bronhiektazija [4]. Hronična bakterijska infekcija sa neutrofilnom inflamacijom i gustim sekretom disajnog puta, uz progresivne bronhiektazije, čini osnov plućne bolesti kod cistične fibroze [22]. Početak bolesti je varijabilan, kod nekih pacijenata počinje odmah nakon rođenja, dok se kod drugih razvija postepeno tokom prvih nedjelja, mjeseci, rjeđe i godina života. Bronhiektazije se mogu verifikovati kod pacijenata već od desete nedjelje života [4]. Prvi simptom je suhi, nadražajni, intenzivni kašalj koji se najčešće javlja u večernjim časovima. Kašalj kao tegoba se vremenom progresivno pogoršava i javljaju se simptomi i znakovi bronhospazma [2].

Plućne infekcije kod cistične fibroze

Jedan od ključnih problema, kako u hroničnoj plućnoj bolesti, tako i u cjelokupnom toku cistične fibroze kao oboljenja, jesu bakterijske kolonizacije i infekcije. Usljed opisanih patofizioloških promjena na nivou epitela i lumena bronha, kod pacijenata sa cističnom fibrozom dolazi do čestih bakterijskih kolonizacija na prvom mjestu Gram negativnim bakterijama, ali i ostalim [4].

Najčešći uzročnici koji kolonizuju bronh kod pacijenata sa cističnom fibrozom su na prvom mjestu *Pseudomonas aeruginosa*, a potom *Staphylococcus aureus*, meticilin rezistentni *Staphylococcus aureus* (MRSA), *Stenotrophomonas maltophilia*, *Alcaligenes xylosoxidans*, *Haemophyllus influenzae*, *Burkholderia cepacia complex*, *Achromobacter spp*, anaerobne bakterije, netuberkulozne mikobakterije i gljivice.

Pseudomonas aeruginosa je Gram negativna bakterija koja je najčešći uzročnik plućnih infekcija kod pacijenata sa cističnom fibrozom. Bakterija se najčešće prenosi direktnim kontaktom, kapljično, i prvi ulazak u respiratorni sistem oboljelog od cistične fibroze se dešava tokom ranog djetinjstva. Kod trećine prenosa bakterije je, prema novim radovima, izvor infekcije druga oboljela osoba od cistične fibroze. Nakon ulaska bakterije u respiratorni trakt *Pseudomonas* se pomoću bakterijskih pili, koji predstavljaju faktor virulencije, veže za epitelne ćelije respiratornog trakta. Nakon vezivanja dolazi do hronične kolonizacije i infekcije, usljed već pomenutih izmjenjenih osobina bronha kod oboljelih od cistične fibroze, te adaptivnih osobina bakterije. Adaptivne osobine koje pomažu bakteriji da se zadrži u bronhu, izbjegne imuni odgovor, te dovede do hronične infekcije su smanjen mortalitet usljed nishodne regulacije flagela, produkcija egzopolisaharida, te formiranje biofilma. Hronična pseudomonasna infekcija kod cistične fibroze je najčešća infekcija koja dovodi do čestih egzacerbacija hronične plućne bolesti, ubrzanog smanjenja plućne funkcije, te prijevremene smrti. Hronična upotreba inhalatorne terapije, prvenstveno *Tobramycin*-a je dovela do smanjenja pozitivnih kultura na ovu bakteriju kod djece i adolescenata (sa 44,5% u 2000. godini na 18,1% u 2020. godini). Međutim, u odrasloj dobi procenat pozitivnih kultura na *Pseudomonas aeruginosa* raste na 40-50% (pretpostavlja se zbog ponovne infekcije ili mehanizama bakterijske rezistencije) [23].

Burkholderia cepacia complex čini 20 Gram negativnih, nefermentujućih bakterija koje se sreću kao uzročnici hronične plućne infekcije kod 1,6% pacijenata sa cističnom fibrozom. Najčešće se javljaju kao uzročnici nakon transplantacije pluća kod pacijenata sa cističnom fibrozom, zbog čega je ova infekcija upravo jedna od kontraindikacija za transplantaciju. Infekcija se manifestuje nekrotizirajućom pneumonijom sa septikemijom i ima visok mortalitet [23].

Stenotrophomonas maltophilia je aerobni Gram negativni bacil koji se često nalazi u vodama. Može dovesti do hronične infekcije kod pacijenata sa cističnom fibrozom i prema podacima iz 2022. godine procjenjuje se da je zastupljenost pozitivnih bakterijskih kultura u Sjedinjenim Američkim Državama 6,1%, a u Kanadi 6,3%. Dosadašnje studije nisu direktno dokazale korelaciju između intermitentnih infekcija ovom bakterijom sa padom plućne funkcije kod oboljelih od cistične fibroze, ali je dokazana korelacija sa povećanim rizikom od smrtnih ishoda nakon transplantacija i kod kontinuirane hronične simptomatske infekcije [23].

Achromobacter spp je Gram negativan, katalaza i oksalaza pozitivan, aeroban bacil čije se infekcije najčešće sreću kod oboljelih od cistične fibroze, rjeđe kod drugih pacijenata.

Prevalenca pozitivnih kultura kod pacijenata sa cističnom fibrozom varira od 3-30%. Nedavne studije su pokazale da je hronična infekcija ovim uzročnikom povezana sa povećanim rizikom od smrtnih ishoda nakon transplantacije, te da u starijoj dobi korelira sa padom plućne funkcije i progresijom bolesti, pogotovo u pseudomonasnoj koinfekciji. Obligatorne i fakultativne anaerobne bakterije se mogu naći u kulturama kod 60% oboljelih od cistične fibroze, međutim njihov značaj i uticaj na tok bolesti još uvijek je predmet istraživanja [23].

Netuberkulozne mikobakterije su čest uzročnik hroničnih infekcija i egzacerbacija kod pacijenata sa cističnom fibrozom. Prevalenca infekcije raste na globalnom nivou i korelira sa godinama. Kod adultnih pacijenata se češće sreće, i prema podacima iz Kolorada oko 32,7% pacijenata sa cističnom fibrozom ima pozitivne kulture na ove bakterije. Najčešće se sreće *Mycobacterium avium complex*, *M. abscessus*, *M. chelonae*, *simiae*, *M. kansasii*, *M. fortuitum*. Zbog njihove učestalosti i dokazanog značaja preporučuje se minimalno jednom godišnje rutinski testirati pacijente sa cističnom fibrozom na ove uzročnike [23].

Gljivice su čest uzročnik kolonizacija i infekcija kod pacijenata sa cističnom fibrozom. Najčešće se sreće *Aspergillus fumigatus* čija je prevalencija, prema podacima, i do 78% kod pacijenata sa cističnom fibrozom. Noviji radovi su dokazali da je prevalenca ove gljivične infekcije kod cistične fibroze češća kod adultnih pacijenata nego kod djece. *Aspergillus* može dovesti do IgE-om posredovane hiperreaktivnosti dovodeći do alergijske bronhopulmonalne aspergiloze. Ovo oboljenje se manifestuje bronhalnom hiperreaktivnošću, produktivnim kašljem sa hemoptizijama, pozitivnim serološkim testom na *Aspergillus* te obostranim radiološkim infiltratima. Hronična infekcija, a naročito bronhopulmonalna aspegiloza, te invazivna aspergiloza, povezane su sa padom plućne funkcije, padom kvaliteta života, čestim egzacerbacijama, te povećanim ranim mortalitetom pacijenata [23].

Pored navedenih mikroorganizama, brojni drugi, kako obligatorni, tako i oportunistički uzročnici infekcija, mogu dovesti do akutnih i hroničnih infekcija kod pacijenata sa cističnom fibrozom, usljed patoloških promjena njihovog bronha, te imunodeficijencije. Ove infekcije uveliko narušavaju kvalitet života i dovode do povećanog rizika od preuranjene smrti pacijenta [23].

Egzacerbacije plućne bolesti kod cistične fibroze

Ne postoji standardizovana definicija egzacerbacije plućne bolesti kod cistične fibroze koja se univerzalno primjenjuje. Najčešće se definiše kao pogoršanje postojećih ili pojava novih respiratornih simptoma (promjena intenziteta i kvaliteta kašlja, promjena boje iskašljaja, pojava hemoptizija, pojava bola u grudima, weezing-a, pojava ili pogoršanje dispneje), pojava simptoma opšteg infektivnog sindroma ili pogoršanje plućne funkcije (FEV1) u odnosu na početnu vrijednosti (prema novim podacima pad od 10% i više se smatra značajnim padom). Najčešći razlozi hospitalizacije pacijenata su bol u grudima (24%), pojava weezinga (17%) ili hemoptizija (13%). Dokazano je da je najčešći uzrok egzacerbacija infekcija (akutizacija hronične infekcije ili akutna infekcija). Liječenje se sprovodi antibiotskom i antimikrobnom terapijom prema protokolima, povećanjem mukocilijarnog klirensa, odgovarajućom respiratornom podrškom uz simptomatsko-suportivnu terapiju. Neprepoznata, neliječena ili neadekvatno liječena egzacerbacija vodi ka progresivnom padu plućne funkcije te povećanom riziku od smrtnog ishoda [24].

Otorinolaringološke manifestacije cistične fibroze

Najčešća otorinolaringološka manifestacija cistične fibroze je hronični polipozni rinosinuzitis koji se javlja kod 100% pacijenata [25]. Faktori koji doprinose razvoju hroničnog polipoznog rinosinuzitisa kod cistične fibroze su anatomske varijacije koje se sreću kod oboljelih (sinusna hipoplazija, medijalna zakrivljenost lateralnog nosnog zida, niska *fovea ethmoidalis*), kao i promjene u sastavu nosnog mukusa usljed elektolitnog sastava [4].

Gastroenterohepatološke i endokrine manifestacije cistične fibroze

Najčešće manifestacije cistične fibroze od strane gastrointestinalnog sistema i pridruženih žlijezda i organa su:

1. Jetrena bolest
2. Insuficijencija egzokrinog pankreasa i pankreatitis
3. Dijabetes melitus
4. Gastroezofagealna refluksa bolest
5. Crijevne manifestacije

1. Jetrena bolest – cistična fibroza jetre

Bolest jetre povezana sa cističnom fibrozom (*Cystic fibrosis liver disease- CFLD*) je treći uzrok smrti kod pacijenata sa cističnom fibrozom (odmah nakon plućne bolesti i komplikacija transplanatacija) [26]. Prema nekim radovima stavlja se čak i na drugo mjesto po uzroku smrtnosti, odmah nakon komplikacija plućne bolesti. Javlja se kod 25% pacijenata oboljelih od cistične fibroze [27]. CFLD se češće javlja kod teških mutacija CFTR gena, odnosno kod potpunog gubitka funkcije CFTR gena. Jetrena bolest, zajedno sa insuficijencijom egzokrinog pankreasa i mekonijumskim ileusom, se smatra jednom od komponenti teškog fenotipa cistične fibroze. Klinički oblici CFLD su povećanje SEMrush enzima jetre, hepatična steatoza, fokalna bilijarna ciroza, multilobularna bilijarna ciroza, neonatalna holestaza, holelitijaza, holecistitis, te smanjen volumen žučne kese (mikrožučna kesa). Najčešće počinje u pubertetu, a klinički simptomi i znakovi se javljaju kad je već oštećenje hepatobilijarnog sistema uznapredovalo. U terminalnom stadijumu se javljaju razvijeni znakovi jetrene insuficijencije, portne hipertenzije, hepatične encefalopatije, te hepatorenalnog sindroma [26, 27]. U razvijenoj CFLD se javlja i povećan rizik od hipovitaminoza i endokrinopatija, uključujući dijabetes povezan sa cističnom fibrozom, oboljenja kostiju povezana sa cističnom fibrozom, te hipogonadizam [28].

Ne postoji zlatni standard u dijagnostičkom postupku CFLD, a u postavljanju dijagnoze se koriste klinička procjena, laboratorijski testovi, ultrazvuk i biopsija jetre. S obzirom da se klinički znakovi javljaju u uznapredovaloj fazi bolesti, dijagnostičke metode CFLD treba provoditi rutinski u sklopu redovnih kontrola pacijenata u cilju ranog otkrivanja bolesti. Liječenje treba sprovoditi multidisciplinarno u konsultaciji sa gastroenterohepatologom i endokrinologom, a osnovni cilj je spriječavanje oštećenja jetre, te komplikacija povezanih sa portnom hipertenzijom i cirozom jetre. Upotreba ursodeoksiholne kiseline je pokazala dobre terapijske rezultate, a u terminalnoj fazi bolesti je transplantacija jetre jedina terapijska opcija [26].

2. Insuficijencija egzokrinog pankreasa i pankreatitis

Pankreasne manifestacije cistične fibroze su među ključnim kliničkim manifestacijama koje uveliko imaju uticaja na tok i ishod bolesti. CFTR je visoko ekspresovan na apikalnoj membrani ćelija pankreasnih kanala, posebno u glavnom pankreasnom kanalu i reguliše aktivni transport hlorida i bikarbonata u kanale, čime održava osmotski gradijent u kanalima i omogućava prolazak proenzima iz acinusa u duodenum.

Patogene varijante CFTR narušavaju ove mehanizme, usporavaju tok kroz kanale usljed stvaranja i zadržavanja viskoznog, gustog sekreta u kanalima koji može stvoriti i čepove koji kompletno opstruišu tok u pankreasnim kanalima. Ovo može dovesti, pored pankreasne insuficijencije, i do akutnog pankreatitisa kod oboljelih, nekada čak i za vrijeme intrauterinog razvoja. Pacijenti sa cističnom fibrozom se u odnosu na prisustvo pankreasne insuficijencije dijele u dva fenotipa: PI-CF (*pancreas insufficient cystis fibrosis*) - pacijenti koji imaju znakove pankreasne insuficijencije i PS-CF (*pancreas sufficient cystic fibrosis*) - pacijenti sa očuvanom pankreasnom funkcijom. Prema dosadašnjim podacima prevalenca PI-CF je oko 85-90%. Primjećeno je da rano započinjanje upotrebe lijekova za modulaciju CFTR može sačuvati ili spasiti egzokrinu funkciju pankreasa. Klinički se pankreasna insuficijencija manifestuje steatorejom, nadutošću, malnutricijom, nedobijanjem na tjelesnoj težini i usporenim rastom i razvojem [29].

3. Dijabetes melitus

Dijabetes povezan sa cističnom fibrozom (CFRD- *cystis fibrosis related diabetes*) se javlja kod oko 20% adolescenata i kod oko 50% adultnih pacijenata. Razlikuje se od dijabetes melitusa tipa 1 i 2 po patofiziološkom mehanizmu nastanka. Kod CFRD metabolizam glukoze je poremećen usljed gubitka ostrvaca pankreasa shodno patofiziologiji oštećenja pankreasa kod cistične fibroze zbog čega dolazi do nedostatka insulina i glukagona. Zbog navedenog pacijenti imaju fluktuirajuću insulinsku rezistenciju shodno inflamaciji, te potrebu za visokim kalorijskim unosom. Često se CFRD javlja udružen sa crijevnim abnormalnostima te oštećenjem jetre [4].

Dokazano je da loša glikemijska kontrola negativno utiče na plućnu funkciju i povećava rizik od ponavljanih plućnih egzacerbacija. Usljed produženja životnog vijeka pacijenata sa cističnom fibrozom produžava se i dužina trajanja CFRD čime se povećava rizik od mikrovaskularnih dijabetesnih komplikacija [30].

4. Gastroezofagealna refluksna bolest (GERB)

Gastroezofagealna refluksna bolest se javlja kod oko 50% djece oboljelih od cistične fibroze, a prevalenca se povećava tokom godina, pogotovo usljed produženja životnog vijeka, i raste do 80% oboljelih. Pored klasičnih faktora koji dovode do razvoja bolesti (disfunkcija donjeg ezofagealnog sfinktera i povećane prolazne relaksacije donjeg ezofagealnog sfinktera), kod cistične fibroze, faktori kao što su povećan intratorakalni

pritisak, povećan intraabdominalni pritisak, poremećaj motiliteta želuca, smanjen prelazak hrane iz ezofagusa u želudac, hiperproteinska ishrana, nuspojave lijekova i drugi faktori, doprinose nastanku GERB-a. GERB kao komorbiditet može uveliko smanjiti kvalitet života oboljelih od cistične fibroze i biti jedan od faktora razvoja malnutricije [31].

5. Crijevne manifestacije cistične fibroze

Kod oboljelih od cistične fibroze se odmah po rođenju mogu javiti cijevne manifestacije u vidu crijevnog zastoja i mekonijalnog ileusa koji zahtijeva hirušku intervenciju. U nastavku novorođenačke i dojenčke dobi usljed nedostatka pankreasnih i cijevnih enzima javlja se maldigestija, sekundarna malapsorpcija, steatoreja sa obilnim kašastim, masnim, rijetkim i smrdljivim stolicama, te znakovi nedostatka liposolubilnih vitamina. Ovo sve vodi do slabijeg napredovanja djeteta te izrazite pothranjenosti sa znacima hipoproteinemije, te edema. Nakon dojenačke dobi se javljaju epizode sindroma distalne intestinalne opstrukcije usljed viskozne, guste, žilave sluzi u crijevima, te maldigestija. U prvim godinama života može se javiti i prolaps rektuma, a usljed poremećaja crijevne flore može se javiti sindrom prerastanja bakterija (*bacterial overgrowth syndrom*) koji dodatno doprinosi inflamaciji i maldigestiji [2, 4].

Ostale kliničke manifestacije cistične fibroze

1. Muskuloskeletne manifestacije

Mišićno-koštani bol je česta manifestacija cistične fibroze koja može dovesti do smanjenja kvaliteta života oboljelih. Disfunkcija CFTR-a ima direktan i indirektan uticaj na mišićnu funkciju (putem direktne ekspresije CFTR-a u mišićima ili usljed inflamacije, malnutricije, hipovitaminoze, elektrolitnog disbalansa, upotrebe lijekova i drugih). Etiološki može imati različit spektar, od osteopenije, osteoporoze, upalnih artritisa, te drugih uzroka. Često se sreću i deformiteti kičmenog stuba (skolioza i kifoza kičmenog stuba), batičasti prsti te ostale rjeđe manifestacije [32].

2. Genitourinarne manifestacije

Najčešća genitourinarna manifestacija cistične fibroze je smanjen fertilitet. Pored toga, sreću se i urinarna inkontinencija, povećana sklonost ka kalkulozi urinarnog trakta i infekcijama [4, 33].

Usljed produženja životnog vijeka pitanje fertiliteta je postalo od velikog značaja kod oboljelih od cistične fibroze.

Muškarci sa cističnom fibrozom često imaju obostrani nedostatak *vas deferens*-a (CBAVD). Ovo kongenitalno stanje se može javiti u formi hipoplazije i aplazije te može biti jednostrano i obostrano. Ukoliko je *vas deferens* odsutan, atrofičan ili fibroziran javiće se teška opstruktivna oligospermija ili azospermija. Prema podacima iz 2025. godine 97-98% muškaraca sa cističnom fibrozom će imati CBAVD i imaće smanjen fertilitet. Mutacije CFTR-a mogu uticati i na sam proces spermatogeneze i spermioogeneze, samim tim i na fertilitet. Srećom, poremećena spermatogeneza se rjeđe javlja. Upravo zbog očuvane spermatogeneze pacijenti sa cističnom fibrozom i CBAVD mogu postati roditelji uz pomoć potpomognutih tehnika oplodnje [34].

Žene sa cističnom fibrozom često imaju očuvan fertilitet. Disfunkcija CFTR-a može dovesti do smanjenog fertiliteta usljed poremećaja pH i sastava cervikalne sluzi, ovarijalne disfunkcije ili promjenjene sekrecije bikarbonata u materici. Procenat ženske neplodnosti kod cistične fibroze iznosi oko 37%. Uvođenje terapije modulatorima CFTR je dovelo do dvostrukog povećanja uspješnih trudnoća kod pacijentica sa cističnom fibrozom [35].

3. Sindrom gubitka soli

Pacijenti sa cističnom fibrozom, naročito u novorođenačkoj i dojenačkoj dobi, ali i tokom cjelokupnog života su usljed ekscesivnog gubitka natrijum hlorida preko različitih epitelnih površina u organizmu u povećanom riziku od razvoja hiponatrijemske, hipohloremijske dehidracije. Dugoročno gledano, pacijenti imaju povećan rizik od razvoja hronične metaboličke alkaloze. U planiranju ishrane pacijenata uvijek se mora voditi računa o ovom bitnom metaboličkom poremećaju [4].

4. Mentalno zdravlje

S obzirom da se radi o hroničnom oboljenju sa skraćenim životnim vijekom te brojnim kliničkim manifestacijama, oboljeli od cistične fibroze imaju povećan rizik od anksioznosti i depresije. Oko 26% adolescenata i 28,4% adultne populacije sa cističnom

fibrozom ima simptome anksioznosti, a prevalenca depresije iznosi 18% kod adolescenata i 27% kod odraslih [36].

5. Manifestacije u adultnoj dobi

Produženje životnog vijeka zadnjih decenija kod pacijenata sa cističnom fibrozom, dominantno uvođenjem novih terapijskih modaliteta, pogotovo CFTR modulatora, doprinijelo je i povećanju komorbiditeta s kojim se pacijenti susreću u adultnoj dobi. Od najznačajnijih oboljenja sreće se povećana prevalenca od gojaznosti, hipertenzije, ateroskleroze, hronične ishemijske bolesti srca, dislipidemije, makrovaskularnih i mikrovaskularnih komplikacija dijabetesa povezanog sa cističnom fibrozom, plućne hipertenzije, hronične bubrežne bolesti, opstruktivne sleep apneae, osteoporoze te malignih bolesti (naročito digestivnog sistema) [37].

2. DIJAGNOZA CISTIČNE FIBROZE

Dijagnoza cistične fibroze se postavlja na osnovu kliničkih znakova i simptoma koji upućuju na ovo oboljenje uz objektivni dokaz CFTR disfunkcije [38].

Klinički simptomi i znakovi su prikazani u tabeli 1 [2].

Hronične respiratorne tegobe	Digestivne tegobe i malnutricija	Sindrom gubitka soli ili hronična metabolička alkalozna	Azosperija zbog opstrukcije <i>vas deferens-a</i>
Hronični produktivni kašalj	Mekonijumski ileus, distalna crijevna opstrukcija, prolaps rektuma		
Trajna kolonizacija ili infekcija uzročnicima tipičnim za cističnu fibrozu	Insuficijencija pankreasa, recidivantni pankreatitis		
Trajne patološke promjene na radiološkim nalazima plućnog parenhima	Jetrena insuficijencija, znaci jetrene ciroze u djetinjstvu		
Simptomi i znakovi bronhoopstrukcije sa hiperinflacijom	Slabo tjelesno napredovanje, pothranjenost		
Nosna polipoza sa patološkim radiološkim nalazom sinusa	Hipoproteinemija sa edemima, komplikacije usljed hipovitaminoze liposolubilnih proteina		

Tabela 1: Klinički znakovi i simptomi koji pobuđuju kliničku sumnju na cističnu fibrozu

Objektivni testovi koji se koriste za dokazivanje CFTR disfunkcije su :

- novorođenački skrining – zasniva se na mjerenju imunoreaktivnog tripsinogena (IRT) iz uzorka osušene kapi krvi iz pete kod novorođenčeta između 1. i 7. dana života. U Republici Srpskoj i zemljama okruženja se rutinski još uvijek ne izvodi, dok se u svijetu rutinski sprovodi u većini razvijenih zemalja (u 50 zemalja Sjedinjenih Američkih Država, u 30 evropskih zemalja, Kanadi, Australiji, Izraelu, 12 zemalja Srednje i Južne Amerike i drugim). Pozitivan novorođenački skrining ukoliko je asimptomatski nije dovoljan za postavljanje dijagnoze bolesti i zahtijeva daljnje analize [2, 38].
- znojni test – ovo je primarna dijagnostička metoda koja se koristi u svim dobnim grupama. Radi se o standardizovanom pilokarpin-nitratnom kvantitativnom testu

koji se sastoji iz četiri faze: stimulacija znojenja pilokarpinskom jonoforezom, sakupljanje znoja, procjene prikupljenog znoja u miligramima ili mikrolitrama, te mjerenje koncentracije hlorida u znoju [39]. Ukoliko je koncentracija izlučenih hlorida u znoju ispod 29 mmol/L dijagnoza cistične fibroze je manje vjerovatna. Koncentracija hlorida od 30-59 mmol/L se smatra graničnim vrijednostima te je test potrebno ponoviti ili dopuniti daljnjom dijagnostikom. Ukoliko se granične vrijednosti nađu kod pacijenta u prvim mjesecima života imaju veću indikativnu dijagnostičku vrijednost nego u starijoj životnoj dobi. Vrijednosti hlorida preko 60 mmol/L se smatraju patognomične za cističnu fibrozu, ali ih je potrebno uklopiti u ostale dijagnostičke kriterijume [2].

- gensko testiranje - sprovodi se u cilju potvrde bolesti kao jedan od značajnih dijagnostičkih kriterijuma. Može se raditi prenatalno (kod planiranja porodice oboljelih od cistične fibroze) i postnatalno. Gensko testiranje služi u cilju detekcije CFTR mutacija i zasniva se na DNK analizi. Potvrda dvije CFTR genske mutacije se u skladu sa ostalim dijagnostičkim kriterijumima uklapa u cilju postavljanja dijagnoze. Ukoliko se mutacija nađe na jednom genskom alelu, dijagnoza se temelji na ostalim kliničkim kriterijumima. Metode koje se koriste u genskom testiranju mogu biti direktne i indirektne. Direktne metode koje se koriste su PCR metoda (lančana reakcija polimerazom), analiza heterodupleksa, polimorfizam dužine restrikcijskih fragmenata, analiza oblika jednolančanih molekula, analiza DNK u gradijentu denaturisanog gela poliakrilamida, analiza panela genskih varijanti i sekvenciranje gena kao i indirektna metoda povezanosti. Rutinski se, s obzirom na učestalost, prvo traži F508del mutacija, te ukoliko ona nije otkrivena nastavlja se analiza daljnjih mutacija [2, 40].
- test nazalne razlike potencijala se koristi takođe kao dokazni test CFTR disfunkcije. Posebno je značajan kod sumnje na cističnu fibrozu kod pacijenata koji imaju normalne koncentracije hlorida u znojnim testovima i kod kojih nisu potvrđene dvije mutacije genskim analizama. Test se zasniva na tome što se stavljaju 2 elektrode koje su spojene na voltmetar (*Tholy -Medicap voltmetar*). Jedna elektroda se stavlja na sluznicu donje nosne školjke, a druga na potkožno tkivo podlaktice. Razlika manja od -40 mV se smatra patološkim nalazom i pozitivnim testom. Za dijagnozu cistične fibroze potrebna su dva pozitivna testa mjerena u različitim danima. Sličan test se može raditi i na uzorcima biopsije rektalne sluznice kada se naziva *intestinal current measurement test* [41].

Prema zvaničnim preporukama *Cystic fibrosis foundation* za postavljanje dijagnoze cistične fibroze razlikuju se tri klinička entiteta:

1. Cistična fibroza (CF) – dijagnoza koja se postavlja kada osoba ima i kliničke manifestacije i potvrdu CFTR disfunkcije (znojni test, genetska ispitivanja, test nazalne razlike potencijala).
2. Metabolički sindrom povezan sa cističnom fibrozom (CRMS – *Cystis Fibrosis Related Metabolic Syndrome*) i pozitivan skrining na cističnu fibrozu sa neuvjerljivom dijagnozom (*CFSPID- Cystis Fibrosis Screen Positive , Inconclusive Diagnosis*) – Ove dijagnoze se postavljaju kada novorođenče ima:
 - a) pozitivan skrining test, vrijednost hlorida u znoju ispod 30mmol/L, potvrdu dvije genske mutacije bez jasnih kliničkih karakteristika;
 - b) pozitivan skrining test, vrijednost hlorida u znoju od 30-59mmol/L sa jednom ili nijednom dokazanom mutacijom genskom analizom.
3. Poremećaji povezani sa CFTR (*CFTR – Related disorders*)- Monosimptomatični klinički entitet povezan sa CFTR disfunkcijom, ali nisu ispunjeni kriterijumi za dijagnozu cistične fibroze [38].

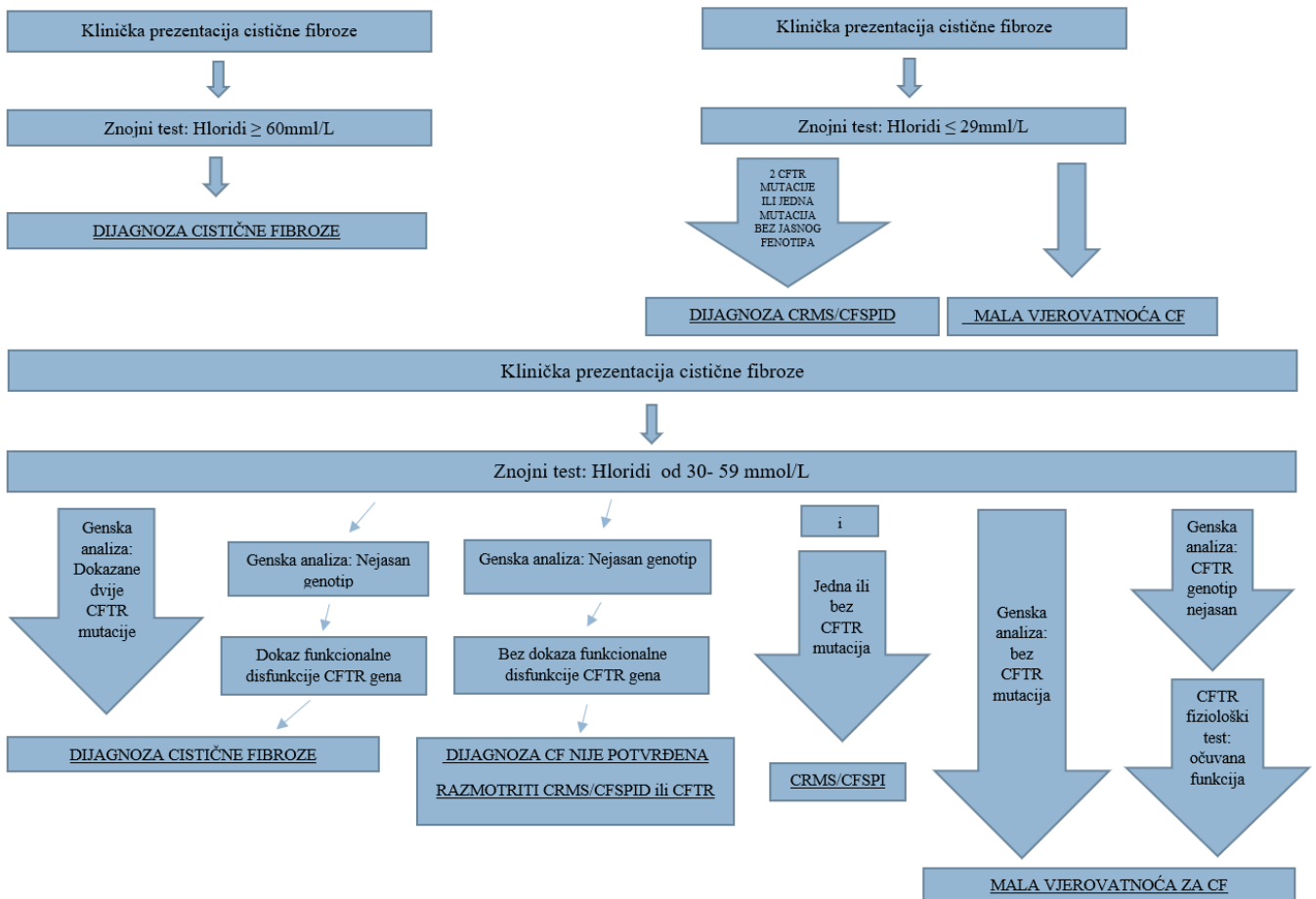
Prema literaturi iz zemalja okruženja dijagnoza cistične fibroze se postavlja ukoliko imamo minimlano po jedan kriterijum iz kolone A i kolone B (tabela 2) [2].

A	B
Jedna ili više fenotipskih karakteristika	Povećana koncentracija hlora u znoju
Pozitivna porodična anamneza (brat ili sestra sa cističnom fibrozom)	Identifikacija 2 mutacije CFTR gena
Pozitivan novorođenački skrining	Poremećaj transporta jona u nosnoj sluznici- pozitivan test nazalne razlike

Tabela 2: Kriterijumi za postavljanje dijagnoze cistične fibroze

Dijagnostički protokol prema zvaničnim preporukama *Cystic fibrosis foundation* za postavljanje dijagnoze cistične fibroze je prikazan u šemi 2 [38]. Tumačenje šeme:

- CFTR disfunkcija: patološki znojni test, pozitivan test nazalne razlike ili crijevne razlike, prisustvo CF-uzrokujuće CFTR mutacije;
- Klinička prezentacija uključuje pozitivan novorođenački skrining, znakove i/ili simptome, porodičnu anamnezu.



Šema 2: Grafički prikaz protokola pri postavljanju dijagnoze cistične fibroze i ostalih CF-sličnih kliničkih entiteta

3. TERAPIJA CISTIČNE FIBROZE

Cistična fibroza je hronično, multisistemska oboljenje koje, s obzirom na kliničke manifestacije i tok, zahtijeva individualni i multidisciplinarni pristup u terapiji i praćenju pacijenata. Radi obezbijedivanja adekvatne zdravstvene zaštite pacijenata sa cističnom fibrozom preporuke su da se liječenje i praćenje pacijenata obavlja u akreditovanim centrima za cističnu fibrozu od strane posebno edukovanog tima čiji je preporučeni sastav prikazan u tabeli 3 [42].



Tabela 3: Preporuke za sastav tima za cističnu fibrozu

Terapija cistične fibroze ima nekoliko ključnih komponenti :

1. Modulacija CFTR receptora
2. Terapija održavanja prohodnosti disajnog puta (ACT – *Airway clearance therapy*)
3. Inhalatorna i medikamentozna terapija
4. Nutritivna i enzimska terapija

1. Modulatori CFTR receptora

Uvođenje CFTR modulatora kao lijekova u terapiju cistične fibroze počevši od 2012. godine kompletno je promijenilo princip liječenja. Do tada se terapija zasnivala na menadžmentu simptoma pacijenta, dok je uvođenje ove terapije pomjerilo fokus sa liječenja simptoma na rješavanje defekata sinteze CFTR proteina koji se nalazi u patofiziološkoj osnovi cistične fibroze. CFTR modulatori specifični za mutacije su lijekovi koji su osmišljeni za obnovu i poboljšanje sinteze i funkcije CFTR-a. Prvi odobren lijek iz ove grupe je ivakaftor (IVA) 2012. godine kod pacijenata sa G551D mutacijama (oko 4% pacijenata sa cističnom fibrozom), a potom je ovaj lijek dobio odobrenje i za liječenje i drugih mutacija kod pacijenata sa cističnom fibrozom (proširena indikacija koja pokriva oko 6% pacijenata sa cističnom fibrozom). Kombinovana terapija lumakaftor/ivakaftor (LUM/IVA) za homozigotne mutacije F508del je odobrena 2015. godine, a 2018. godine je odobrena upotreba tezakaftora/ivakaftora (TEZ/IVA) kod pacijenata sa cističnom fibrozom koji imaju dvije mutacije F508del ili bar jednu rezpozivnu mutaciju (što pokriva oko 45-50% pacijenata). Liječenje cistične fibroze je ponovo doživjelo veliki napredak kada je 2019. godine odobren lijek elexacaftor/tezacaftor/ivakaftor (ELX/TEZ/IVA) kojim se prethodna indikacija proširila i na pacijente sa bar jednom F508del i drugom rezpozivnom mutacijom. Ovim proširenjem indikacija je obuhvaćeno oko 90% pacijenata sa cističnom fibrozom. Najnovija odobrena kombinacija vanzacaftor/tezacaftor/deutivacaftor tek od 2025. godine ulazi u kliničku praksu [7]. Uvođenje CFTR modulatorne terapije dovelo je do poboljšanja u plućnoj funkciji pacijenata, poboljšanja nutritivnog statusa, usporenja progresije bolesti, smanjenja broja i težina egzacerbacija te smanjenjem kliničkih manifestacija i progresije komorbiditeta što cjelokupno dovodi do poboljšanja kvaliteta života i produženja životnog vijeka [7].

2. Terapija održavanja prohodnosti disajnog puta (ACT – *Airway clearance therapy*)

Terapija održavanja prohodnosti disajnog puta obuhvata tehnike koje pomažu u čišćenju bronha, te opuštanju gustog sekreta kod pacijenata sa cističnom fibrozom u cilju lakšeg iskašljavanja. Uklanjanjem sekreta olakšava se disanje, smanjuju tegobe, te smanjuje rizik od infekcija. Pored medikamentozne terapije, koja će biti naknadno opisana, ove tehnike obuhvataju pulmološku rehabilitaciju te edukaciju pacijenata o

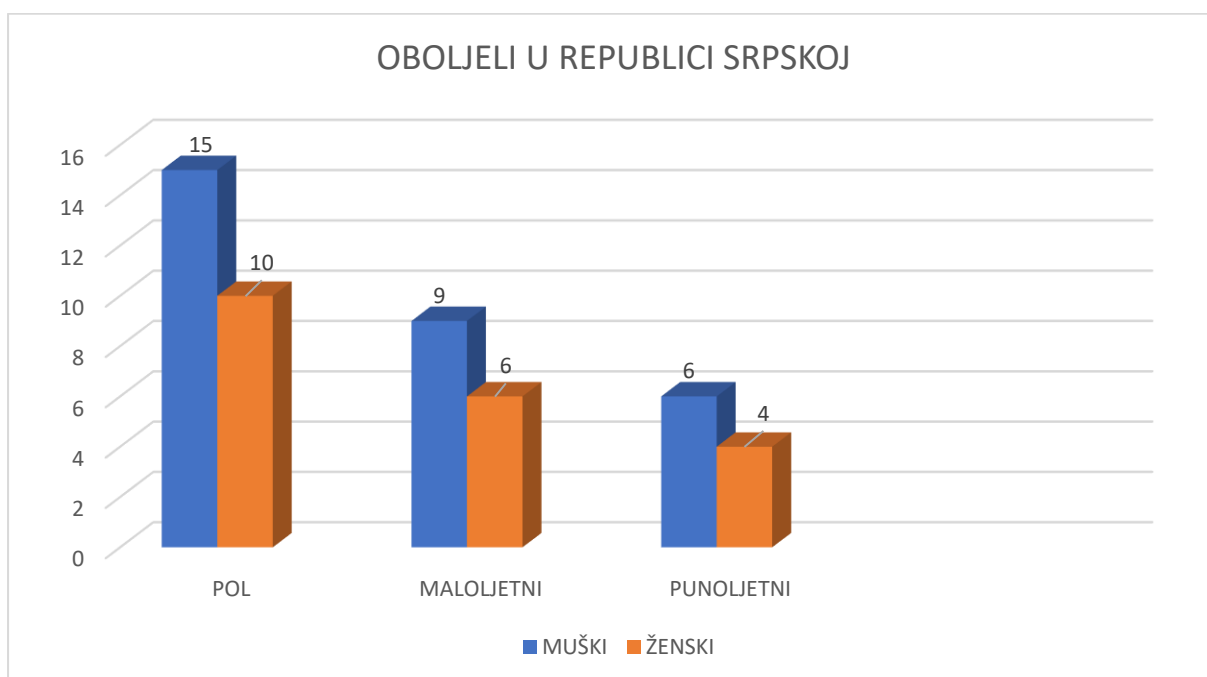
posebnim načinima disanja i kašlja, vježbi disanja te korištenja terapijskih prsluka i oralnih uređaja sa pozitivnim ekspiratornim pritiskom [43].

3. Inhalatorna i medikamentozna terapija se koristi, kako u održavanju stabilnosti bolesti, tako i u liječenju egzacerbacija i komorbiditeta. Najčešće se kao redovna terapija preporučuje inhalatorna terapija mukolitikima (dornase alfa), hipertoničnim otopinama natrijum hlorida, te antibiotska (tobramycin i drugi) i antiinflamatorna terapija [43].

4. Nutritivna i enzimaska terapija se koristi u cilju sprječavanja malapsorpcije i malnutricije te daljnjih komplikacija koje ova stanja nose. Najčešće se koristi oralna supstituciona terapija pankresnih enzima, visoke doze liposolubilnih vitamina A, D, E i K, te hiperkalorijska ishrana sa povećanim udjelom masti i soli [43].

4. CISTIČNA FIBROZA U REPUBLICI SRPSKOJ

Prema podacima Koordinatora za cističnu fibrozu u Republici Srpskoj doc. dr sci. Olivere Ljuboje u Republici Srpskoj se, zaključno sa 31.05.2026. godine, liječi ukupno 25 pacijenata sa dijagnostikovanom cističnom fibrozom. Od ukupno 25 pacijenata, 15 osoba je muškog pola i 10 osoba je ženskog pola. Gledano prema dobi, 15 pacijenata je mlađe od 18 godina (9 dječaka i 6 djevojčica), dok je 10 pacijenata starije od 18 godina (6 muškaraca i 4 žene). Najstariji pacijent trenutno ima 46 godina, dok najmlađi pacijent ima 3 godine. Od ukupnog broja pacijenata, 23 pacijenta su genskim analizama dokazani homozigoti F508del mutacija, dok su dva pacijenta složeni heterozigoti. Navedeni podaci su grafički prikazi u grafiku 1.



Grafik 1. Prikaz oboljelih od cistične fibroze u Republici Srpskoj po polu i životnoj dobi

Uvidom u podatke o broju oboljelih te polnoj i dobnoj strukturi vidljivo je da trenutno ima više osoba muškog pola (60% osoba muškog pola i 40% osoba ženskog pola). Od ukupnog broja, 60% oboljelih je maloljetno, dok je 40% oboljelih punoljetno. Svi pacijenti imaju dostupnu terapiju CFRT modulatorima u formi trojne terapije Kaftrio (ivakaftor/tezakaftor/ eleksakaftor) uz Kalydeco (Ivakaftro) koji se izdaju na mjesečnom nivou u formi granula ili tableta zavisno od dobi pacijenta.

5. PROTOKOL PRAĆENJA PACIJENATA SA CISTIČNOM FIBROZOM - NOVE PREPORUKE

Nakon postavljanja dijagnoze cistične fibroze, s obzirom da se radi o hroničnoj i multisistemskoj bolesti, pacijenta je potrebno inicijalno adekvatno obraditi u smislu ranog otkrivanja svih potencijalnih kliničkih manifestacija te liječenja i praćenja istih. Uzimajući u obzir da se cistična fibroza može dijagnostikovati u svim životnim dobima, ali u najvećem broju slučajeva u ranom djetinjstvu, potrebni su individualni pristupi u inicijalnoj obradi pacijenata [38].

U osnovi praćenja i liječenja cistične fibroze se nalazi interdisciplinarni pristup, kako u praćenju bolesti i sprječavanju progresije bolesti, tako i u zbrinjavanju akutnih komplikacija i egzacerbacija. Tokom posljednjih decenija, a naročito od uvođenja CFTR modulatora u terapiju, uz multidisciplinarnost se sve više ističe individualan pristup svakom pacijentu uz vođenje registra pacijenata, kako na nivou ustanove, tako i na nivou države, regiona, te globalno [44].

Fondacija za cističnu fibrozu (*Cystic fibrosis foundation*) je u novembru 2024. godine objavila ažurirane smjernice koje sadrže specifične preporuke za brojne aspekte liječenja pacijenata sa cističnom fibrozom tokom cijelog životnog vijeka uključujući jasne preporuke o učestalosti posjeta ljekaru, preporučene testove i analize tokom svake posjete, te liječenje komplikacija. Ovakav model preporuka je, uz sve ostalo, zasigurno imao pozitivan uticaj na rano otkrivanje komorbiditeta, poboljšanje kvaliteta života, te produženje životne dobi pacijenata. I u novim smjernicama se, kao i u ranijim, ističe značaj centra za cističnu fibrozu u cilju osiguranja multidisciplinarnog pristupa za sve pacijente. Takođe, date su preporuke za povećanje fokusa Centra za cističnu fibrozu na izgradnji odnosa, zajedničkom donošenju odluka, te primjeni sistemskih edukacija o tranziciji pacijenata iz pedijatrijske u adultnu zdravstvenu zaštitu. Ono što ostaje kao gorući problem na globalnom nivou je različit pristup zdravstvenoj zaštiti koji ima značajan uticaj na sam tok i ishod oboljenja [44].

5.1. Ljekarske kontrole pacijenata sa cističnom fibrozom

Prema novim preporukama Fondacije za cističnu fibrozu iz 2024. godine učestalost i aktivnosti tokom posjeta ljekaru pacijenata sa cističnom fibrozom zavisi od dobi i samog zdravstvenog stanja i stabilnosti pacijenta. Preporuke su sljedeće:

- Kod novodijagnostikovanih pacijenata potrebno je odrediti klinički fenotip i tok bolesti. Posebno je značajno identifikovati akutne stresogene faktore i ponuditi odgovarajuću socijalnu i psihološku pomoć, kako za pacijente, tako i za staratelje. U prvim posjetama potrebno je upoznati pacijenta i staratelje sa članovima Centra za cističnu fibrozu, te registrovati pacijenta.
- Učestalost i dobna specifičnost posjeta:
 - u dobi od 0 do 6 mjeseci preporučuju se kontrolni pregledi svakih mjesec dana. Posjeta obuhvata pružanje podrške starateljima i pacijentu, određivanje kliničkog fenotipa i praćenje toka bolesti, izgradnja odnosa sa timom Centra za cističnu fibrozu, rutinski klinički pregled pacijenta u navedenoj životnoj dobi.
 - u dobi od 6 do 12 mjeseci preporučuju se kontrolni pregledi svaka dva mjeseca. Posjeta obuhvata pružanje podrške starateljima i pacijentu, određivanje kliničkog fenotipa i praćenje toka bolesti, izgradnja odnosa sa timom Centra za cističnu fibrozu, rutinski klinički pregled pacijenta u navedenoj životnoj dobi.
 - u dobi od 1. do 2. godine preporučuju se kontrolni pregledi svaka tri mjeseca. Posjeta obuhvata pružanje podrške starateljima i pacijentu, određivanje kliničkog fenotipa i praćenje toka bolesti, izgradnja odnosa sa timom Centra za cističnu fibrozu, rutinski klinički pregled pacijenta u navedenoj životnoj dobi.
 - u dobi od 2. do 5. godine preporučuju se kontrolni pregledi svaka tri mjeseca. Posjeta obuhvata pružanje podrške starateljima i pacijentu, određivanje kliničkog fenotipa i praćenje toka bolesti, izgradnja odnosa sa timom Centra za cističnu fibrozu, rutinski klinički pregled pacijenta u navedenoj životnoj dobi. Za razliku od dosadašnjih posjeta, u prvoj posjeti nakon navršene 2. godine života se uključuje specifična terapija za cističnu fibrozu (CFTR modulatori), a u narednim posjetama se prati terapijski odgovor.
 - u dobi od preko 6 godina preporučuju se kontrolni pregledi svaka tri mjeseca. Posjeta obuhvata pružanje podrške starateljima i pacijentu, određivanje kliničkog fenotipa i praćenje toka bolesti, izgradnja odnosa sa timom Centra za cističnu fibrozu, rutinski klinički pregled pacijenta u navedenoj životnoj dobi. Nastavlja se praćenje terapijskih odgovora uključene specifične terapije uz poseban osvrt na psihosocijalnu podršku u zavisnosti od dobi pacijenta. Ovo je naročito značajno u periodu tranzicije u adultnu populaciju.

- Jednom godišnje se preporučuje multidisciplinarni kontrolni pregled pacijenta uz uključivanje kliničkog farmaceuta, te genetičkog savjetnika.
- Preporuke za vakcinaciju:
 - sprovesti kalendar obavezne vakcinacije u zavisnosti od lokalnih zakona;
 - preporučuje se godišnja vakcinacija protiv COVID -19 i influenze;
 - respiratorni sincicijalni virus: preporučuje se davanje monoklonalnih antitijela. Kod mlađih od godinu dana preporučuje se davanje jednom mjesečno tokom sezone infekcije (od aprila do novembra). Za ostale životne dobi se preporučuje jednom tokom sezone.
- Pneumokokna vakcina prema smjernicama za istu.
- Testiranje plućne funkcije se preporučuje nakon 3. godine života. Kod djece od 3. do 5. godine preporučuje se pokušati testirati plućnu funkciju jednom godišnje. Kod djece preko 6 godina minimalno dva puta godišnje, dok se kod odraslih preporučuje tokom svake posjete. Takođe, nakon uspostavljanja stabilnog hoda preporučuje se 6-minutni test hodanja jednom godišnje.
- Radiološke procedure:
 - Prema ranijim preporukama RTG srca i pluća se radio jednom u periodu od 3 do 6 mjeseci i u dobi od 2 godine. Nakon druge godine je bilo preporučeno da se radi na svakih godinu dana, dok se nakon 6. godine radio na svakih 2 - 4 godine. Prema novim preporukama upotreba RTG-a nema značaja u preživljavanju pacijenata. Ukoliko postoji klinički interes, u svim životnim dobima se preporučuje uraditi KT grudnog koša.
 - Ultrazvuk abdomena se prema novim smjernicama preporučuje nakon 3. godine života na svake dvije godine.
 - Mjerenje gustine gostiju se preporučuje uraditi nakon 18. godine, a ukoliko ima kliničke potrebe može se uraditi i nakon 8. godine.
- Mikrobiološka obrada - rutinsko uzimanje sputuma ili orofaringealnog brisa se preporučuje:
 - Kod mlađih od 2 godine na svaka tri mjeseca;
 - Od 2. do 5. godine na svaka tri mjeseca;
 - Nakon 6. godine na svaka tri mjeseca.

- Laboratorijske i druge analize:
 - Kod svih pacijenata se preporučuje hematološka, biohemijska obrada, IgE, jetreni enzimi jednom godišnje;
 - Vrijednosti lipida, holesterola i triglicerida se preporučuje jednom godišnje;
 - Mjerenje krvnog pritiska se preporučuje minimalno jednom godišnje od 3. do 17. godine, preko 17. godine ukoliko nema faktora rizika jednom u 3 - 5 godina;
 - Liposolubilni vitamini dva mjeseca nakon uključivanja terapije, a potom jednom godišnje;
 - Fekalna elastaza se određuje u toku prve posjete, a potom u zavisnosti od kliničkih potreba;
 - Oralni glukoza tolerans test se radi nakon desete godine života jednom godišnje.
- Mentalno zdravlje: preporučuje se psihološka procjena jednom godišnje [44].

5.2. Procjena stabilnosti bolesti i smanjenje kliničkih posjeta

Procjena stabilnosti bolesti bi se trebala sprovesti prilikom svake posjete ljekaru, a pogotovo ukoliko se planira smanjivanje posjeta ljekaru kod starijih od 6 godina na svakih 4 do 6 mjeseci. Prilikom razmatranja smanjenja učestalosti kliničkih posjeta na svakih 4 do 6 mjeseci za starije od 6 godina potrebno je holistički procijeniti stabilnost bolesti prema tabeli 4 [44].

Zdravstvena oblast	Faktori
Zdravlje pluća	<ul style="list-style-type: none">• Bez klinički značajnih respiratornih simptoma• Bez značajne degradacije plućne funkcije• Bez egzacerbacije• Bez novih respiratornih patogena• Bez značajnih izmjena/eskalacija/deeskalacija hronične terapije (uključujući inicijaciju moderatora)• Bez značajne promjene u fizičkoj spremnosti ili izdržljivosti
Zdravlje probavnog trakta	<ul style="list-style-type: none">• Bez značajne promjene simptoma• Bez ili sa minimalnom izmjenom medikamenata• Bez novih GI dijagnoza
Endokrinološko zdravlje	<ul style="list-style-type: none">• Bez novih dijagnoza dijabetesa povezanog sa CF• Dobro regulisan dijabetes povezan sa CF
Nutritivno zdravlje	<ul style="list-style-type: none">• Bez značajnih promjena u težini ili BMI• Bez značajne pothranjenosti ili gojaznosti• Bez značajnih promjena u obrascu ishrane, vitamina, tjelesnoj konstituciji, itd.
Mentalno zdravlje	<ul style="list-style-type: none">• Bez značajnog pogoršanja simptoma• Bez visokorizičnog ponašanja• Adekvatno obezbijedene socijalne potrebe• Adekvatan pristup uslugama zaštite mentalnog zdravlja izvan CF tima, po potrebi
Socijalno zdravlje	<ul style="list-style-type: none">• Bez neriješenih socijalnih potreba, kao što su: neadekvatno zdravstveno osiguranje, ograničen pristup terapijama, otežan pristup hrani, itd.• Bez značajnih poteškoća u pristupu njezi ili terapiji• Bez značajnih prepreka u komuniciranju sa timom (jezičke barijere ili drugo)

Tabela 4: Faktori za razmatranje u holističkoj procjeni stabilnog zdravlja

Smanjenje posjeta se može sprovesti ukoliko je bolest stabilna, te ukoliko je pacijent i/ili staratelj adekvatno obučan o prepoznavanju potencijalnih pogoršanja bolesti, te ukoliko postoji adekvatna komunikacija sa timom Centra za cističnu fibrozu. Smanjenje učestalosti posjeta se ne preporučuje kod specifičnih populacija kod kojih postoji smanjeno povjerenje u zdravstvenu stabilnost ili zdravstvenu zaštitu, nepouzdana korištenje lijekova, postojanje kulturalne ili jezičke barijere [44].

Razvojem tehnologije telemedicina zauzima značajno mjesto, posebno u unapređenju komunikacije između pacijenta i tima Centra za cističnu fibrozu. Prednosti i mane upotrebe telemedicine u praćenju pacijenata su prikazane u tabeli 5 [44].

Benefiti	Prepreke
Poboljšan pristup njezi i/ili češći kontakt	Nejednakosti u pristupu internetu, dostupnim uređajima, adekvatne usluge prevođenja, ugodnost/snalaženje sa tehnologijom
Skraćeno odsustvo iz škole ili sa posla	Institucionalne i državne prepreke u pružanju usluga telemedicine (pravne i regulatorne prepreke)
Smanjeni putni troškovi/povećana pogodnost za one koji žive udaljeno od klinike	Potencijalne tehničke poteškoće
Smanjen rizik od infekcije	Ograničenja pri izvođenju sveobuhvatnog fizičkog pregleda
Poboljšana uključenost pacijenta	Ograničenja u mogućnosti izvođenja dijagnostičkih testiranja (spirometrija, bakteriološka kultura sputuma ili orofaringealnog brisa, radiološka dijagnostika, vađenje krvi) u trenutku posjete
Prilika za uvid u kućno okruženje i komfor	Problemi sa nadoknadom troškova
Mogućnost poboljšanog pridržavanja kontrolnih pregleda	Smanjena mogućnost obuke studenata/specijalizanata; povećano praćenje i dodatni rad van kontrolnih pregleda
Poboljšana efikasnost posjete	

Tabela 5: Benefiti i prepreke telemedicine

6. POTENCIJALNI KRIZNI PERIOD U ŽIVOTNOM VIJEKU PACIJENATA SA CISTIČNOM FIBROZOM

Postoji nekoliko perioda u životu oboljelih od cistične fibroze koji mogu predstavljati zdravstvene izazove. Tokom ovih perioda su indikovane i češće posjete ljekaru od predviđenih tromjesečnih. Pored jasnih perioda egzacerbacija bolesti i uznapredovale bolesti koja zahtijeva kontinuiranu njegu, periodi koji mogu biti potencijalno zdravstveno izazovni su:

- period adolescencije;
- period tranzicije u adultnu populaciju;
- trudnoća, te novo roditeljstvo.

6.1. Period adolescencije

Adolescencija može biti burno i zahtjevno životno doba za svakog pojedinca i njegovu porodicu. Adolescent prolazi kroz velike promjene u svim područjima života, uključujući fizičke, biološke, kognitivne, razvojne i socijalne promjene. Prisustvo bilo kojeg hroničnog oboljenja može dovesti do dodatnih komplikacija tokom prolaska kroz adolescenciju i zahtijeva posebnu pažnju prilikom pružanja zdravstvene zaštite. Hronično oboljenje u adolescenciji može povećati pojavu rizičnog ponašanja u cilju vršnjačkog prihvatanja, pogotovo kod oboljenja koja imaju vidljive fenotipske karakteristike. Pored toga, pacijenti sa hroničnim oboljenjima u adolescentskoj dobi imaju dodatnu zabrinutost o tome kako će njihovo oboljenje uticati na njihovu budućnost – da li će završiti školu, imati posao, imati partnera/partnericu, imati seksualne odnose i da li će osnovati porodicu. Nažalost, podaci pokazuju da adolescenti sa hroničnim oboljenjima imaju manje prijatelja, pokazuju introvertnost, kako u prijateljskim, tako i u emotivnim odnosima, te samim tim zahtijevaju pažljiv nadzor tokom ovog životnog perioda [45].

Period adolescencije je jedan od najkritičnijih perioda kod oboljelih od cistične fibroze u pogledu promjena u plućnoj funkciji, psihosocijalnih promjena, te pripreme i same tranzicije u adultnu populaciju [44].

Jedan od najznačajnijih somatskih problema kod pacijenata sa cističnom fibrozom je dokazani pad plućne funkcije (FEV1 - forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi kao pokazatelj) koji se dešava i tokom i pred kraj adolescencije. Patofiziološki je dokazano da je ovaj pad povezan sa povećanim intenzitetom neutrofilne inflamacije i povećanom učestalosti od infekcija, ali do sada nije objašnjen ključni etiološki razlog njegovog dešavanja [46].

Iako bi tretman i praćenje pacijenata tokom adolescencije trebao biti standardan, pacijenti se nažalost susreću sa mnogim pitanjima o reproduktivnom zdravlju, seksualnosti, trudnoći, kao i o samoj sopstvenoj budućnosti s obzirom na prirodu oboljenja. Navedena pitanja imaju značajan uticaj na mentalno zdravlje adolescenta sa cističnom fibrozom zbog čega se na sam psihološki razvoj tokom adolescencije pacijenta treba obratiti posebna pažnja [45].

Liječenje adolescenata sa cističnom fibrozom je jedan od psihološki najzahtjevnijih procesa za svakog ljekara. Poseban naglasak tokom rada sa pacijentom treba posvetiti pitanjima o adolescenciji, mentalnom zdravlju, razvoju nezavisnosti (postepen prelazak odgovornosti sa roditelja na pacijenta, pubertetu i kompletnoj slici tijela, značaju pridržavanja terapijskih protokola i praćenja, reproduktivnom zdravlju, porocima, socijalnom životu, pripremi za tranziciju koja sljeduje i plućnoj transplantaciji. Treba imati na umu da su sva ova pitanja od velikog značaja za adolescenta, ali u isto vrijeme i veliki teret, te njihovom rješavanju treba pristupiti sa velikim strpljenjem, zainteresovanosti i velikim stepenom empatije [45, 46].

6.2. Tranzicija pacijenata sa cističnom fibrozom

Tranzicija je multidisciplinarni i aktivni proces u kojem mlađa odrasla osoba sa hroničnom bolešću postepeno prelazi iz zdravstvene pedijatrijske njege u zdravstveni sistem odrasle populacije. Tranzicija treba da bude planirana, strukturirana i svrsishodna, te se tokom nje treba posvetiti velika pažnja, kako na medicinske, tako i na psihosocijalne i obrazovne potrebe mladog bolesnika u cilju pripreme za samostalnu brigu o svom zdravlju i životu [47].

Tranzicija je jedan od ključnih kritičnih momenata u životu pacijenta sa hroničnim bolestima te joj se treba pristupiti sa velikom pažnjom [48]. Trenutno se procjenjuje da oko 95% djece sa hroničnim bolestima doživi odraslu dob [49]. Samim tim se otvorilo pitanje značaja same tranzicije, te pravljenja adekvatnih protokola i tranzicionih programa u cilju smanjenja rizika od prekida adekvatnog tretmana i praćenja pacijenata. Nažalost, sam period tranzicije se najčešće dešava u periodu kada se pacijenti susreću sa fizičkim, biološkim, socijalnim i psihološkim problemima adolescencije. Zbog ovoga se najčešće preporučuje da se period tranzicije dešava od 18. do 21. godine [5].

Već je navedeno da se zadnjih decenija desio veliki napredak u liječenju pacijenata sa cističnom fibrozom, pogotovo uvođenjem CTRF modulatorne terapije. Ovo se ogledalo u povećanju broja pacijenata koji dožive adultnu dob kao i produženju očekivanog životnog

vijeka. Značaj planirane tranzicije iz pedijatrijske u adultnu zdravstvenu zaštitu pacijenata je ozbiljna tema svih ljekara i zdravstvenih profesionalaca koji se bave ovim oboljenjem. Kao i za ostale hronične bolesti, preporučeni period tranzicije je od 18. do 21. godine, međutim treba imati u vidu da se u ovom periodu života dešavaju i drugi značajni događaji u životu pacijenta (završetak srednje škole, započinjanje studiranja, odabir zanimanja, postajanje zakonski odgovorne osobe i drugo). Ovaj stresan period može negativno uticati na tok oboljenja kod pacijenta. Upravo iz ovog razloga je već odavno napušten koncept transfera pacijenata koji je podrazumijevao trenutni, jednokratni prelaz iz jedne u drugu zdravstvenu specijalnost, odnosno iz pedijatrijske u adultnu medicinsku njegu (51).

U samom procesu tranzicije neophodno je:

1. definisati životnu dob kada bi se tranzicija trebala desiti;
2. obezbijediti multidisciplinarnost tokom cijelog procesa;
3. organizovati i sprovesti adekvatno upoznavanje pacijenta i porodice sa adultnim timom;
4. vršiti kontinuiranu koordinaciju tranzicionog procesa;
5. podsticati autonomiju pacijenta.

1. Definisanje životne dobi tranzicije

Jasna dobna granica u kojoj bi se tranzicija trebala odvijati nije jasno određena na globalnom nivou. Generalno je prihvaćeno shvatanje da se o tranziciji treba razgovarati od početka adolescencije, pa sve do njenog kompletnog završetka uz konstantni razvoj samostalnosti pacijenta. Prema novim preporukama diskusija o tranziciji bi se trebala započeti od desete godine pacijenta, a sam proces završiti najkasnije do 24. godine. Neki centri za cističnu fibrozu preporučuju da se o samoj tranziciji treba razgovarati sa roditeljima od ranog djetinjstva, a od desete godine da se u razgovor i plan tranzicije postepeno uključuje i sam pacijent. Prema podacima iz 2022. godine većina centara za cističnu fibrozu preporučuje da se sam proces tranzicije treba započeti najkasnije u 16. godini, a završiti u 24. godini (51).

2. Multidisciplinarni pristup

Pedijatrijski i adultni tim za cističnu fibrozu bi trebali na redovnoj bazi zajednički donositi odluke o ciljevima i smjernicama koje se odnose na tranziciju pacijenata iz pedijatrijske u adultnu zdravstvenu zaštitu. Pored samog procesa tranzicije, za koju ne postoji jasna vremenska definicija, jako je bitna priprema pacijenta prije procesa, odnosno predtranziciona priprema. Pripremu za tranziciju je potrebno, prema preporukama, započeti u

ranoj adolescenciji i ona se zasniva na zajedničkim sastancima pedijatrijskog i adultnog tima. U sastanke je potrebno uključiti prvo roditelje/staratelje pacijenata, a potom i same pacijente u cilju međusobnog upoznavanja radi bolje kasnije komplijanse pacijenta. Preporučuje se da pedijatrijski tim sastavi jasan pisani tranzicioni dokument koji sadrži sve podatke o pacijentu od momenta postavljanja dijagnoze do momenta tranzicije. Adultni tim je potrebno i usmeno i pismeno uputiti o svim podacima iz dosadašnjeg liječenja (51).

3. Upoznavanje adultnog tima

Mladi pacijenti i njihove porodice često osjećaju značajan stepen anksioznosti u toku tranzicije pacijenata iz pedijatrijskih u adultne centre za cističnu fibrozu koja u osnovi ima separacioni strah i pretjerano vezivanje za dosadašnji medicinski tim. Najčešće, anksioznost prvo potiče od roditelja, a potom se prenosi na pacijente. Blagovremeno, postepeno i pravilno organizovano upoznavanje adultnog tima sa pacijentom i njegovom porodicom je dokazano da značajno smanjuje stepen anksioznosti tokom tranzicije, a samim tim i olakšava proces. Tokom upoznavanja neophodno je omogućiti pacijentu i porodici da postavljaju pitanja i otvoreno diskutuju sa adultnim timom o samom procesu tranzicije, te protokolima liječenja i praćenja pacijenata u adultnoj životnoj dobi. Od velikog je značaja postepeno podsticanje i samog pacijenta da se aktivno uključi u razgovor, te da se omogući da pacijent aktivno učestvuje u samom pravljenju plana tranzicije. Jačanje samostalnosti i autonomije kod pacijenta, te njegovo aktivno uključivanje u proces pripreme za tranziciju uveliko smanjuje anksioznost i povećava samu uspješnost tranzicije. Jako je bitno da pedijatrijski tim bude prisutan pri svakom kontaktu pacijenta i njegove porodice sa adultnim timom, jer se time smanjuje rizik od moguće anksioznosti pacijenta. Tokom perioda tranzicije, prisustvo i aktivnost pedijatrijskog tima treba postepeno smanjivati u stepenu koji zavisi od samog pacijenta, odnosno individualan je. Takođe, ukoliko za to postoje uslovi, pacijentu treba predložiti mogućnost i promjene zdravstvene ustanove (da može izabrati da adultni tim bude iz drugog centra) [51].

4. Koordinacija tranzicionog procesa

Prema novim preporukama za tranziciju pacijenata sa cističnom fibrozom trebala bi se odrediti jedna osoba iz tima, po mogućnosti pedijatrijskog tima za cističnu fibrozu, koja bi imala ulogu koordinatora samog procesa tranzicije. Preporuka je da to bude osoba iz pedijatrijskog tima s obzirom da su s njom pacijent i porodica već upoznati. Ovaj koordinator je nazvan Ključni tranzicioni član (*transition key worker*). Uloga ključnog tranzicionog člana

je pomoć pacijentu i njegovoj porodici tokom procesa tranzicije kroz individualni pristup i podršku minimalno 6 mjeseci prije i 6 mjeseci nakon procesa tranzicije. Od 14. godine života, ključni član tranzicionog tima se sastaje jednom godišnje sa pacijentom i njegovom porodicom i vodi sam predtranzicioni i tranzicioni proces. Vrlo često, s obzirom na vrijeme provedeno sa pacijentom, kao ključan tranzicioni član se odabere specijalno obučen medicinski tehničar iz pedijatrijskog tima. (51).

5. Razvoj autonomije

Prilikom vođenja samog tranzicionog procesa pacijenta iz pedijatrijske u adultnu populaciju, jako je bitno uporedo razvijati autonomiju pacijenta podsticanjem aktivnog učestvovanja u samom procesu i podizanjem samopouzdanja. Pedijatrijski tim za cističnu fibrozu treba da podstiče mladog pacijenta da aktivno diskutuje o svom zdravlju i samom procesu tranzicije. Roditelji u početku trebaju biti aktivno uključeni, a zatim vremenom je potrebno smanjivati njihovu aktivnost s ciljem osamostavljanja pacijenta. Cilj je da pred sam kraj tranzicije roditelji budu samo pasivni posmatrači u sobi, a da pacijent sa oba tima za cističnu fibrozu aktivno, samouvjereno i bez straha diskutuje, planira i donosi odluke.

6.2.1. Prepreke tokom tranzicije

Prepreke tokom same tranzicije pacijenta iz pedijatrijske u adultnu medicinu mogu poticati iz različitih izvora:

1. Od strane pacijenta:
 - nerado napušta poznato i pouzdano osoblje;
 - kašnjenje u razvojnim koracima;
 - strah od nepoznatog;
 - strah od smrti.
2. Od strane roditelja/staratelja:
 - nerado se odriču kontrole i uključenosti;
 - strah od nepoznatog;
 - nerado napuštaju tim koji je “čuvaro njihovo dijete”.
3. Od strane pedijatrijskog tima:
 - teško se odvojiti od pacijenta;
 - nedostatak povjerenja u uslugu od strane adultnog tima;

- problemi sa finansiranjem;
 - smanjenje broja pacijenata.
4. Od strane adultnog tima:
- nedostatak znanja ili interesovanja za bolesti dječije dobi kod odraslih;
 - nedostatak obuke o adolescenciji, te problemima koje ista nosi;
 - nedostatak administrativne podrške;
 - finansijska odgovornost [44].

Upravo pravilnom pripremom pacijenta tokom predtranzicionog perioda, te tokom same tranzicije, uz aktivno učešće svih članova pedijatrijskog i adultnog tima za cističnu fibrozu, pacijenta i njegove porodice, navedene prepeke se mogu prevazići [44].

6.2.2. Tranzicioni protokol

U cilju smanjena rizika koje sama tranzicija nosi, preporučuje se izrada lokalnih tranzicionih protokola u skladu sa regionalnim i globalnim. U izradi protokola bi trebali zajednički učestvovati svi članovi pedijatrijskog i adultnog tima [44]. Kao primjer jednog od uspješnih i primjenjivih tranzicionih planova navodi se plan objavljen od strane *Goralski J.L.* i autora (Šema 3) [52].



Šema 3: Primjer tranzicionog plana

6.3. Cistična fibroza i trudnoća

Uvođenje CFTR modulatora u terapiju dovelo je do revolucije u liječenju cistične fibroze. Pored produženja životnog vijeka, te poboljšanja kvaliteta života, ove promjene su omogućile oboljelim od cistične fibroze planiranje budućnosti u smjeru ostvarivanja bračne zajednice i planiranja roditeljstva. Pacijentice koje imaju cističnu fibrozu su dobile priliku da razmišljaju i ostvare trudnoću. Međutim, pored optimizma, pojavila su se nova pitanja koja uključuju plodnost, pripremu za trudnoću, vođenje trudnoće i nadzor fetusa i majke, te sam porod i postporođajno praćenje. U cilju zaštite, kako trudnice, tako i djeteta, potrebna je optimizacija medicinskog i emocionalnog statusa prije same trudnoće i rješavanje specifičnih faktora koji mogu uticati na zdravlje trudnice i ploda.

Najveći problemi koji se mogu javiti tokom trudnoće odnose se na:

- pogoršanje zdravstvenog stanja majke;
- povećan rizik od egzacerbacija plućne bolesti;
- povećan rizik od infekcija uključujući i teratogene infekcije;
- teratogeno dejstvo lijekova koji su ključni u liječenju bolesti;
- nedovoljni podaci o teratogenosti i samih CFTR modulatora i drugih problema [53].

Preporuke su da svaka trudnoća kod pacijentice sa cističnom fibrozom bude planirana, te vođena i nadzirana od strane multidisciplinarnog tima koji u sastavu, pored redovnih članova tima za cističnu fibrozu, obavezno uključuje i specijalistu medicinske genetike i ginekologa [53].

7. ZAKLJUČAK

Cistična fibroza je hronično, nasljedno, multisistemsko oboljenje koje nastaje kao posljedica genske mutacije 7. hromozoma zbog koje dolazi do poremećaja u funkciji transmembranskog regulatornog proteina cistične fibroze (CFTR). Spada u grupu najčešćih genetskih oboljenja koje dovodi do smanjenja kvaliteta života i skraćanja životnog vijeka. Kliničke manifestacije su brojne, a najčešće se sreću hronična opstruktivna plućna bolest sa bronhiektazijama i progresivnim padom plućne funkcije, te recidivirajuće respiratorne infekcije kao vodeći uzrok morbiditeta i mortaliteta. Bolest se najčešće manifestuje u prvim nedjeljama i mjesecima života, ima progresivan karakter sa pojavom većeg broja kliničkih manifestacija i komorbiditeta čiji se broj vremenom povećava.

U prošlosti je, s obzirom na ograničene terapijske modalitete, jako mali broj pacijenata doživio adultnu dob, a većina pacijenata je umirala u ranom djetinjstvu. Napredak medicinske tehnologije i zdravstvene zaštite je doveo do značajnog poboljšanja kvaliteta života i produženja životnog vijeka. Prekretnica u liječenju koja je prvenstveno dovela do ovog napretka je uvođenje specifične CFTR modulatorne terapije. Ovo se posebno odnosi na uvođenje trojne terapije elexacaftor/tezacaftor/ivakaftor (ELX/TEZ/IVA) u liječenje oboljelih od 2019. godine. Uvođenje CFTR modulatorne terapije dovelo je do poboljšanja plućne funkcije kod pacijenata, poboljšanja nutritivnog statusa, usporenja progresije bolesti, smanjenja broja i težina egzacerbacija, te smanjenjem kliničkih manifestacija i progresije komorbiditeta, što cjelokupno dovodi do poboljšanja kvaliteta života i produženja životnog vijeka.

Produženje životnog vijeka oboljelih od cistične fibroze je dovelo do potrebe prelaska pacijenata iz pedijatrijske u adultnu zdravstvenu zaštitu, te neophodnosti razvoja tranzicionih protokola. S obzirom da se radi o pacijentima i njihovim porodicama koji su od prvih dana svog života upoznati i opterećeni shvatanjem da pacijent boluje od teške, hronične bolesti, koja će mu i pored svih mjera zasigurno skratiti životni vijek, svaki postupak, naročito postupak tranzicije pacijenta iz pedijatrijskog u adultni tim, treba sprovoditi postepeno, oprezno, empatično, individualno i naravno multidisciplinarno. Tranziciju treba, naravno, sprovoditi prema lokalnim protokolima koji moraju biti u skladu sa regionalnim i globalnim, te koji moraju imati interese pacijenta u svom fokusu. U samoj tranziciji postoje, pored ostalih, dva ključna problema na koje moramo misliti, a to su da se ne zna da li je teže da se pacijent odvoji od svog pedijatra ili pedijatar od svog pacijenta. Upravo iz tog razloga tranzicija mora biti

multidisciplinarna uz maksimalnu psihološku podršku. Ne smije se zaboraviti da se liječenje pacijenata, pogotovo sa hroničnim neizlječivim bolestima, u koje spada i cistična fibroza, ne može zasnivati samo na medikamentoznoj terapiji. Empatski pristup, razgovor i razumijevanje je nešto što treba biti uključeno u svaki kontakt pacijenta sa svim članovima kako pedijatrijskog, tako i adultnog tima.

8. LITERATURA

1. Kreindler JL, Miller VA. Cystic fibrosis: addressing the transition from pediatric to adult-oriented health care. *Patient Prefer Adherence*. 2013 Dec 11;7:1221-6. doi: 10.2147/PPA.S37710. PMID: 24376344; PMCID: PMC3864992.
2. Mardešić D., Barić I., Pedijatrija, Školska knjiga, Zagreb, 2016.
3. Perišić V., Janković B., Pedijatrija: udžbenik za studente medicine, Medicinski fakultet, Beograd, 2010.
4. Savant A, Lyman B, Bojanowski C, et al. Cystic Fibrosis. 2001 Mar 26 [Updated 2024 Aug 8]. In: Adam MP, Bick S, Mirzaa GM, et al., editors. GeneReviews® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2026. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1250/>
5. Chaudhry SR, Keaton M, Nasr SZ. Evaluation of a cystic fibrosis transition program from pediatric to adult care. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Jul;48(7):658-65. doi: 10.1002/ppul.22647. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22888094.
6. Curran M, Tierney A, Button B, The effectiveness of exercise interventions to increase physical activity in Cystic Fibrosis: A systematic review, *Journal of Cystic Fibrosis*, 2021; 21, 272-281.
7. Rubin, J.L., McKinnon, C., Pedra, G.G. *et al.* Impact of CFTR Modulators on Longitudinal Cystic Fibrosis Survival and Mortality: Review and Secondary Analysis. *Pulm Ther* 11, 365–386 (2025).
8. Zhang B, Zhang Y, Zhang Y, Liu X, Zhang R, Wang Z, Pan F, Xu N and Shao L (2025) Identified five variants in CFTR gene that alter RNA splicing by minigene assay. *Front. Genet.* 16:1543623.
9. Bonadia LC, de Lima Marson FA, Ribeiro JD, Paschoal IA, Pereira MC, Ribeiro AF, Bertuzzo CS. CFTR genotype and clinical outcomes of adult patients carried as cystic fibrosis disease. *Gene*. 2014 May 1;540(2):183-90. doi: 10.1016/j.gene.2014.02.040. Epub 2014 Feb 26. PMID: 24583165.
10. Krasnova, M.; Efremova, A.; Bukhonin, A.; Zhekaite, E.; Bukharova, T.; Melyanovskaya, Y.; Goldshtein, D.; Kondratyeva, E. The Effect of Complex Alleles of the *CFTR* Gene on the Clinical Manifestations of Cystic Fibrosis and the Effectiveness of Targeted Therapy. *Int. J. Mol. Sci.* 2024, 25, 114.
11. Knezević J, Tanacković G, Matijević T, Barisić I, Pavelić J. Analysis of cystic fibrosis gene mutations and associated haplotypes in the Croatian population. *Genet Test*. 2007 Summer;11(2):133-8.
12. Hajra Aqeel, Muhammad Usman Ghani, Zartashay Naeem, Farheena Iqbal Awan, Muhammad Umer Khan, Shazia Tanveer, Nauman Chaudary, Rehan Sadiq Shaikh, Potential modifier genes for cystic fibrosis disease, *Human Gene*, Volume 43, 2025, 201377, ISSN 2773-0441.

13. Wu M, Bianco M, Blackman S. Impact of Genetics on Endocrine Manifestations of Cystic Fibrosis. *Endocrine Practice* , 2026; 0.
14. Rahman, M.S.; Daira, M. Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator (CFTR) Dysfunction in Human Diseases: Molecular Mechanisms and Pathophysiological Implications. *Cells* 2026, *15*, 1034.
15. Jacky Jacquot, Olivier Tabary, Philippe Le Rouzic, Annick Clement, Airway epithelial cell inflammatory signalling in cystic fibrosis, *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, Volume 40, Issue 9, 2008, Pages 1703-1715, ISSN 1357-2725.
16. Ludovico, A.; Battistini, M.; Baroni, D. Cystic Fibrosis of the Pancreas: In Vitro Duct Models for CFTR-Targeted Translational Research. *Int. J. Mol. Sci.* 2026, *27*, 1279.
17. Jessica A. Eldredge, Mark R. Oliver, Chee Y. Ooi, Cystic fibrosis liver disease in the new era of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR) modulators, *Paediatric Respiratory Reviews*, Volume 50, 2024, Pages 54-61, ISSN 1526-0542.
18. Babatunde, O. , David, O. , Ikwugbado, R. and Oyewole, O. (2024) Multi-Organ Pathogenesis and Therapeutic Strategies for Cystic Fibrosis. *Journal of Biosciences and Medicines*, 12, 312-329.
19. Mishra A, Greaves R, Massie J. The relevance of sweat testing for the diagnosis of cystic fibrosis in the genomic era. *Clin Biochem Rev.* 2005 Nov;26(4):135-53.
20. Kumar V., Abbas A.K., Aster J.C., *Robinsove osnove patologije*, 10. izdanje, Beograd, Data status, 2021.
21. M.N. Sheppard, A.G. Nicholson, The pathology of cystic fibrosis, *Current Diagnostic Pathology*, Volume 8, Issue 1, 2002, Pages 50-59, ISSN 0968-6053.
22. David A. Stoltz, David K. Meyerholz, Michael J. Welsh, Origins of Cystic Fibrosis Lung Disease, 2015, *New England Journal of Medicine*, 351-362, 3724.
23. Ana C Blanchard, Valerie J Waters, Opportunistic Pathogens in Cystic Fibrosis: Epidemiology and Pathogenesis of Lung Infection, *Journal of the Pediatric Infectious Diseases Society*, Volume 11, Issue Supplement_2, September 2022, Pages S3–S12.
24. Jonathan D. Cogen, Bradley S. Quon, Update on the diagnosis and management of cystic fibrosis pulmonary exacerbations, *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 23, Issue 4, 2024, Pages 603-611, ISSN 1569-1993.
25. Krajewska, J., Zub, K., Słowikowski, A. *et al.* Chronic rhinosinusitis in cystic fibrosis: a review of therapeutic options. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 279, 1–24 (2022).
26. Kobelska-Dubiel N, Klincewicz B, Cichy W. Liver disease in cystic fibrosis. *Gastroenterology Review/Przegląd Gastroenterologiczny*. 2014;9(3):136-141.

27. Scott J, Jones AM, Piper Hanley K, Athwal VS. Review article: epidemiology, pathogenesis and management of liver disease in adults with cystic fibrosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2022;55:389–400.
28. Jordan S. Sherwood, Jagdeesh Ullal, Katherine Kutney, Kara S. Hughan, Cystic fibrosis related liver disease and endocrine considerations, *Journal of Clinical & Translational Endocrinology*, Volume 27, 2022, 100283, ISSN 2214-6237.
29. Ramsey ML, Galante GJ. Pancreas and Pancreatitis: exocrine Pancreatic Insufficiency. *Pediatr Pulmonol.* 2024;59:S44-S52.
30. Bernadette Prentice, Michael Nicholson, Grace Y. Lam, Cystic fibrosis related diabetes (CFRD) in the era of modulators: A scoping review, *Paediatric Respiratory Reviews*, Volume 46, 2023, Pages 23-29, ISSN 1526-0542.
31. Patel, D.; Shan, A.; Mathews, S.; Sathe, M. Understanding Cystic Fibrosis Comorbidities and Their Impact on Nutritional Management. *Nutrients* 2022, 14, 1028.
32. Clarke, E., Taylor, J., Watson, P., Freeston, J., Jones, A., Peckham, D. and Horsley, A. (2025), Prevalence and Distribution of Musculoskeletal Symptoms in Cystic Fibrosis and Impacts on Daily Life. *Pediatric Pulmonology*, 60: e27418.
33. Katelyne Hubeaux, Laetitia Guegantou, Emmanuel Nowak, Baptiste Arnouat, Chantal Belleguic, Isabelle Danner-Boucher, Julie Mankikian, Annabelle Payet, Thierry Urban, Marion Buyse, Sophie Ramel, Prevalence and severity of functional urinary and anorectal disorders and their impact on quality of life in cystic fibrosis, *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 23, Issue 3, 2024, Pages 579-586, ISSN 1569-1993.
34. Kaltsas, A. Cystic Fibrosis and Male Infertility: From Genetics to Future Perspectives in Assisted Reproductive Technologies. *Genes* 2025, 16, 994.
35. Marissa S. Weiss, Jennifer M. Chin, Sheila K. Mody, Andrea H. Roe, Reproductive Considerations in Females with Cystic Fibrosis, *Endocrine Practice*, 2026 ISSN 1530-891X.
36. Lord, L., McKernon, D., Grzeskowiak, L. *et al.* Depression and anxiety prevalence in people with cystic fibrosis and their caregivers: a systematic review and meta-analysis. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 58, 287–298 (2023).
37. Ticona, J.H.; Lapinel, N.; Wang, J. Future Comorbidities in an Aging Cystic Fibrosis Population. *Life* 2023, 13, 1305.
38. Cystic Fibrosis Foundation, Clinical Care Guide for Diagnosis of CF, dostupno na <https://www.cff.org/medical-professionals/cf-diagnosis-clinical-care-guidelines>
39. Green A, Kirk J. Guidelines for the performance of the sweat test for the diagnosis of cystic fibrosis. *Annals of Clinical Biochemistry: International Journal of Laboratory Medicine.* 2007;44(1):25-34.
40. Peter J. Barry , Nicholas J. Simmonds Diagnosis Cystic fibrosis in Adults *Semin Respir Crit Care Med* 2023; 44(02): 242-251.

41. Domingo-Ribas C, Bosque-García M. Prueba de la diferencia de potencial nasal para el diagnóstico de la fibrosis quística [Nasal potential difference test to diagnose cystic fibrosis]. *Arch Bronconeumol*. 2006 Jan;42(1):33-8.
42. Brown R, Close C, Mailes M Cystic fibrosis foundation position paper: Redefining the cystic fibrosis care team *Journal of Cystic Fibrosis*, 2024; 23, 1045-1054.
43. National heart, lung and blood institute, Cystic fibrosis treatment, dostupno na <https://www.nhlbi.nih.gov/health/cystic-fibrosis/treatment>
44. Goetz D, Brown R, Filigno S Cystic fibrosis foundation position paper: Redefining the CF care model , *Journal of Cystic Fibrosis*, 2024; 23, 1055-1065.
45. Withers, Adelaide Lindsay, Management Issues for Adolescents with Cystic Fibrosis, *Pulmonary Medicine*, 2012, 134132, 10 pages, 2012.
46. Nelufa Begum, Catherine A Byrnes, Joyce Cheney, Peter J Cooper, Emmanuelle Fantino, Nicholas Gailer, Keith Grimwood, Diana GutierrezCardenas, John Massie, Colin F Robertson, Peter D Sly, Harm AWM Tiddens, Claire E Wainwright, Robert S Ware, Factors in childhood associated with lung function decline to adolescence in cystic fibrosis, *Journal of Cystic Fibrosis*, Volume 21, Issue 6, 2022, Pages 977-983.
47. Ljuboja O., Malčić Zanić D. Epidemiološke i kliničke karakteristike cistične fibroze u odrasloj dobi, *Respiratio* , 2019., 9(1,2), 145-149.
48. Goralski JL, Nasr SZ, Uler A. Overcoming barriers to a successful transition from pediatric to adult care. *Pediatr Pulmonol*. 2017 Nov;52(S48):S52-S60. doi: 10.1002/ppul.23778. Epub 2017 Sep 26. PMID: 28950427.
49. Maslow GR, Haydon AA, Ford CA, Halpern CT. Young adult outcomes of children growing up with chronic illness: an analysis of the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2011 Mar;165(3):256-61. doi: 10.1001/archpediatrics.2010.287. PMID: 21383274; PMCID: PMC3383314.
50. Chaudhry SR, Keaton M, Nasr SZ. Evaluation of a cystic fibrosis transition program from pediatric to adult care. *Pediatr Pulmonol*. 2013 Jul;48(7):658-65. doi: 10.1002/ppul.22647. Epub 2012 Aug 8. PMID: 22888094.
51. Office D, Heeres I. Transition from paediatric to adult care in cystic fibrosis. *Breathe (Sheff)*. 2022 Sep;18(3):210157. doi: 10.1183/20734735.0157-2021. Epub 2022 Sep 13. PMID: 36340824; PMCID: PMC9584588.
52. Goralski, J.L., Nasr, S.Z., Uler, A., 2017. Overcoming barriers to a successful transition from pediatric to adult care. *Pediatric Pulmonology*. doi:10.1002/ppul.23778.
53. Gur, M.; Pollak, M.; Bar-Yoseph, R.; Bentur, L. Pregnancy in Cystic Fibrosis—Past, Present, and Future. *J. Clin. Med*. 2023, 12, 1468.