

UNIVERZITET U BEOGRADU

MEDICINSKI FAKULTET

Aleksandar D. Sovtić

**PROCENA AEROBNOG KAPACITETA I
INDEKSA DISAJNE REZERVE OBOLELIH OD
CISTIČNE FIBROZE**

doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE

MEDICAL FACULTY

Aleksandar D. Sovtić

**EVALUATION OF AEROBIC CAPACITY AND
BREATHING RESERVE INDEX IN PATIENTS WITH
CYSTIC FIBROSIS**

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

Procena aerobnog kapaciteta i indeksa disajne rezerve obolelih od cistične fibroze

REZIME

Uvod: Cistična fibroza (CF) je najčešća nasledna monogenetska bolest u našoj populaciji. Učinjenim istraživanjem omogućeno je razumevanje mehanizama ventilatornog ograničenja i intolerancije napora kod obolelih od CF.

Ciljevi istraživanja: U toku istraživanja procenjivan je aerobni kapacitet i indeks disajne rezerve obolelih od CF s različitim stepenom poremećaja funkcije pluća. Ispitivana je povezanost stanja uhranjenosti, snage disajnih mišića i radiografskih promena na plućima na rezultate ergospirometrijskih ispitivanja.

Metodologija: Spirometrija je merena na pneumotahografskom sistemu, a telesna pletizmografija po principu konstantnog volumena. Ergospirometrija je učinjena na ergo-biciklu po „ramp” protokolu, uz predhodnu kanilaciju arterijskog krvnog suda zbog dobijanja uzoraka krvi za određivanje sadržaja respiracijskih gasova i koncentracije laktata. Snaga disajnih mišića merena je posebnim instrumentom i izražavana vrednostima maksimalnih inspirijumskih i ekspirijumskih pritisaka. Učinjena je standardna radiografija grudnog koša u dva pravca, a snimci su potom ocenjivani prema radiografskom skorcu po Chrispin i Normanu.

Rezultati istraživanja: U istraživanje su uključena 64 obolela od CF (32 muškog i 32 ženskog pola, prosečnog uzrasta 17,1 godinu). Pokazana je značajna pozitivna korelacija parametara plućne funkcije s vršnim opterećenjem i aerobnim kapacitetom u toku ergospirometrije. Odnos rezidualnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta – RV/TLC, je najznačajniji prediktivni činilac tolerancije napora. Vrednosti forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV_1) je najvažniji prediktivni činilac ventilatornog ograničenja. Hipoksemija i desaturacija hemoglobina kiseonikom $<90\%$ prisutni su kod bolesnika s malnutricijom i najtežim poremećajem plućne funkcije. Nije utvrđen uticaj snage disajnih mišića na vrednosti vršnog opterećenja, aerobnog kapaciteta i indeksa disajne rezerve. Bolesnici s visokim vrednostima radiografskog skora, dostižu najniže vršno opterećenje u toku ergospirometrije.

Zaključak: Aerobni kapacitet i indeks disajne rezerve su veoma važni pokazatelji oksidativne i ventilatorne sposobnosti respiratornog sistema u toku progresivnog

opterećenja. Neophodno je sistematsko izvođenje ergospirometrije kod obolelih od CF jednom godišnje. To bi omogućilo kompletniju kliničku evaluaciju i precizno planiranje individualnih programa rehabilitacije i transplantacije pluća uz praćenje rezultata sprovedenog lečenja.

Ključne reči: cistična fibroza, kardiopulmonalni test opterećenja, ergospirometrija, funkcija pluća, statička hiperinflacija, Chrispin-Norman skor

Naučna oblast: Medicina

Uža naučna oblast: Pulmologija

UDK broj: 616.24-072-008(043.3)

Assessment of aerobic capacity and breathing reserve index in patients with cystic fibrosis

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) is the most frequent monogenic inherited disease in Caucasians. Structural changes and decrease in lung function are important mechanisms of ventilatory limitation and exercise intolerance in patients with CF.

Aims and goals: The primary goal was to assess the aerobic capacity and breathing reserve index during cardiopulmonary exercise testing (CPET) in patients with CF. The influences of lung function, nutritional status, respiratory muscle strength and changes on chest radiography were also evaluated.

Methodology: Patients older than 8 years with CF were recruited in the study. Spirometry and whole body plethysmography were performed before CPET on pneumotach system and using a volume-constant method. Patients performed progressive CPET on an electrically braked cycle ergometer, using a ramp protocol to maximum effort. A catheter was placed either in the brachial or radial artery to draw blood for blood gas analyses and determine lactate concentrations during CPET. Respiratory muscle strength was expressed as maximal inspiratory and expiratory pressure values. Standard chest radiographies were scored according to Chrispin-Norman score.

Results: Data collected from 64 patients with CF (32 male, 32 female, mean age 17.1 years) were included in this analysis. Forced expiratory volume in 1 second (FEV₁) significantly correlates with peak exercise capacity and aerobic capacity in patients with CF. The relationship between residual volume and total lung capacity (RV/TLC) is the most significant predictive factor of ventilatory limitation. Hypoxemia and oxygen desaturation <90% are present in patients with decreased lung function and malnutrition. The influence of respiratory muscle strength on peak exercise, aerobic capacity and breathing reserve index was not shown. Patients with highest values of Cripsin-norman score have the most prominent exercise limitation during progressive CPET.

Conclusion: Aerobic capacity and breathing reserve index are very important parameters of oxidative ability and ventilatory limitation of respiratory system during progressive exercise in patients with CF. It is recommended that in these patients, CPET should be performed annually. That would enable complete clinical evaluation and precise

and systematic planning of individualized rehabilitation and lung transplantation programmes.

Key words: cystic fibrosis, cardiopulmonary exercise testing, ergospirometry, lung function, static hyperinflation, Chrispin-Norman score.

Scientific field: Medicine

Specific scientific field: Pulmonology

UDC number: 616.24-072-008(043.3)

SADRŽAJ

UVOD	1
ISPITIVANJE FUNKCIJE PLUĆA KOD OBOLELIH OD CISTIČNE FIBROZE	2
<i>Spirometrija</i>	2
<i>Telesna pletizmografija</i>	3
ERGOSPIROMetriJA.....	4
<i>Fiziološki odgovor na fizički napor</i>	4
<i>Razlozi nepodnošenja napora</i>	6
Poremećaj transporta kiseonika.....	6
Poremećaji ventilacije i kontrole disanja.....	6
Poremećaj razmene gasova u plućima	7
FIZIOLOŠKI PROCESI U TOKU FIZIČKOG OPTEREĆENJA KOD OBOLELIH OD CISTIČNE FIBROZE	8
STANJE UHRANJENOSTI KOD OBOLELIH OD CISTIČNE FIBROZE	9
SNAGA DISAJNIH MIŠIĆA U OBOLELIH OD CISTIČNE FIBROZE	10
SISTEM OCENJIVANJA (SKOROVANJA) PROMENA UOČENIH NA RADIOGRAFIJI GRUDNOG KOŠA	10
MIKROBIOLOGIJA SPUTUMA KOD OBOLELIH OD CISTIČNE FIBROZE	12
CILJEVI ISTRAŽIVANJA	14
MATERIJAL I METODE	15
GRUPE ISPITANIKA.....	15
<i>Kriterijumi za uključenje ispitanika u studiju</i>	15
<i>Kriterijumi za isključenje ispitanika iz studije</i>	15
INSTRUMENTI MERENJA.....	16
<i>Merenje telesne težine i visine</i>	16
<i>Mikrobiološki pregled sputuma</i>	16
<i>Radiografija grudnog koša</i>	17
<i>Merenje maksimalnih inspirijumskih i ekspirijumskih pritisaka</i>	17
<i>Izvođenje spirometrije i telesne pletizmografije</i>	17
<i>Ergospirometrija</i>	18
STATISTIČKA ANALIZA PODATAKA.....	19
REZULTATI.....	20
ISPITIVANJE UTICAJA POREMEĆAJA FUNKCIJE PLUĆA NA KARDIOPULMONALNU UTRENIRANOST	21
<i>Analiza rezultata dobijenih forsiranom spirometrijom i telesnom pletizmografijom</i>	21
<i>Analiza podataka ispitanika dobijenih u toku ergospirometrije prema različitim vrednostima FEV₁23</i>	

Potrošnja kiseonika i stepen oksigenacije	24
Produkcija ugljen-dioksida i efikasnost ventilacije.....	26
Vrednosti maksimalnih inspirijumskih i ekspirijumskih pritisaka	28
ISPITIVANJE UTICAJA STANJA UHRANJENOSTI NA PARAMETRE FUNKCIJE PLUĆA I KARDIOPULMONALNU UTRENIRANOST..	29
<i>Analiza vrednosti Chrispin-Norman-ovog skora, parametara plućne funkcije i snage disajnih mišića prema stanju uhranjenosti.....</i>	<i>30</i>
<i>Analiza učestalosti egzacercacija prema stepenu uhranjenosti.....</i>	<i>32</i>
<i>Analiza podataka dobijenih ergospirometrijom između grupa ispitanika po stepenu uhranjenosti</i>	<i>33</i>
Analiza potrošnje kiseonika i stepena oksigenacije prema stepenu uhranjenosti	34
Analiza produkcije ugljen-dioksida i efikasnosti ventilacije prema stepenu uhranjenosti	35
ISPITIVANJE UTICAJA SNAGE DISAJNIH MIŠIĆA NA PARAMETRE FUNKCIJE PLUĆA I KARDIOPULMONALNU UTRENIRANOST .	36
<i>Analiza uticaja vrednosti maksimalnog inspirijumskog pritiska.....</i>	<i>36</i>
Analiza uticaja vrednosti maksimalnog inspirijumskog pritiska na parametre funkcije pluća	37
Analiza uticaja vrednosti maksimalnog inspirijumskog pritiska na parametre koji određuju intenzitet opterećenja	37
Analiza potrošnje kiseonika i stepena oksigenacije prema vrednosti maksimalnog inspirijumskog pritiska	38
Analiza produkcije ugljen-dioksida i efikasnosti ventilacije prema vrednosti maksimalnog inspirijumskog pritiska	39
<i>Analiza uticaja vrednosti maksimalnog ekspirijumskog pritiska.....</i>	<i>40</i>
Analiza uticaja vrednosti maksimalnog ekspirijumskog pritiska na parametre funkcije pluća	40
Analiza uticaja vrednosti maksimalnog ekspirijumskog pritiska na parametre koji određuju intenzitet opterećenja	40
Analiza potrošnje kiseonika i stepena oksigenacije prema vrednosti maksimalnog ekspirijumskog pritiska	41
Analiza produkcije ugljen-dioksida i efikasnosti ventilacije prema vrednosti maksimalnog ekspirijumskog pritiska	42
ISPITIVANJE UTICAJA RADIOGRAFSKIH PROMENA NA PLUĆIMA NA PARAMETRE FUNKCIJE PLUĆA I KARDIOPULMONALNU UTRENIRANOST.....	43
<i>Analiza rezultata parametara plućne funkcije kod ispitanika grupisanih po vrednosti Chrispin-Normanovog skora</i>	<i>43</i>
<i>Analiza uticaja Chrispin-Normanovog skora na parametre koji određuju intenzitet opterećenja</i>	<i>44</i>
<i>Analiza potrošnje kiseonika i stepena oksigenacije prema vrednosti Chrispin-Normanovog skora</i>	<i>45</i>
<i>Analiza efikasnosti ventilacije kod bolesnika grupisanih po vrednosti Chrispin-Normanovog skora</i>	<i>47</i>
<i>Analiza učestalosti egzacercacija prema vrednost Chrispin-Normanovog skora.....</i>	<i>48</i>
<i>Analiza dostignutog vršnog opterećenja u toku ergospiometrije prema Chrispin-Normanovom skoru</i>	<i>49</i>

ISPITIVANJE UTICAJA KOLONIZACIJE DISAJNIH PUTEVA MIKROORGANIZMIMA NA PARAMETRE FUNKCIJE PLUĆA I KARDIOPULMONALNU UTRENIRANOST.....	51
<i>Značaj kolonizacije disajnih puteva pseudomonasom kod bolesnika sa „težim plućnim fenotipom“</i>	
51	
KORELACIJE IZMEĐU PARAMETARA IZMERENIH U TOKU ERGOSPIROMetriJE SA OSTALIM ISPITIVANIM VARIJABLAMA.....	53
DISKUSIJA	56
UTICAJ POREMEĆAJA FUNKCIJE PLUĆA NA KARDIOPULMONALNU UTRENIRANOST.....	58
Bronhoopstrukcija izazvana naporom	59
<i>Uticao poremećaja funkcije pluća na razvoj hipoksemije u toku ergospirometrije.....</i>	<i>60</i>
<i>Uticao poremećaja funkcije pluća na efikasnost ventilacije u toku ergospirometrije</i>	<i>61</i>
POVEZANOST STANJA UHRANJENOSTI I KARDIOPULMONALE UTRENIRANOSTI	63
Uticao stanja uhranjenosti na učestalost egzacerbacija.....	64
UTICAJ SNAGE DISAJNIH MIŠIĆA NA KARDIOPULMONALNU UTRENIRANOST	64
ZNAČAJ PROMENA NA RADIOGRAFIJI GRUDNOG KOŠA NA KARDIOPULMONALNU UTRENIRANOST	66
Standardni i modifikovani radiografski skor po Chrispinu i Normanu.....	66
<i>Povezanost Chrispin-Norman-ovog skora u analizi parametara dobijenih u toku ergospirometrije</i>	<i>67</i>
Povezanost radiografskih promena na plućima na razvoj hipoksemije u toku ergospirometrije	68
Značaj radiografskih promena na plućima za efikasnost ventilacije u toku ergospirometrije	68
Povezanost promena na radiografiji grudnog koša na učestalost egzacerbacija	69
UTICAJ KOLONIZACIJE DISAJNIH PUTEVA PSEUDOMONASOM NA KARDIOPULMONALNU UTRENIRANOST	69
ZAKLJUČAK.....	72
LITERATURA	76
SPISAK SKRAĆENICA KORIŠĆENIH U TEKSTU.....	85
PRILOG 1. IZJAVA O AUTORSTVU	
PRILOG 2. IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE VERZIJE DOKTORSKOG RADA	
PRILOG 3. IZJAVA O KORIŠĆENJU	
BIOGRAFIJA DOKTORANDA	

UVOD

Cistična fibroza (CF) je najčešća nasledna bolest u čoveka bele rase koja se nasleđuje autozomno-recesivno, s učestalošću od oko 1:3600 novorođene dece. Poslednje dve decenije značajno je produžena dužina i poboljšan kvalitet života obolelih od CF. Prema skorašnjim podacima američke Fondacije za cističnu fibrozu, srednja očekivana dužina života obolelih u SAD iznosi 37,4 godine, a predviđa se da će oboleli kod koga je dijagnoza postavljena metodama neonatalnog skrininga, doživeti najmanje 50 godina (1, 2). Izvesno je da će većinu populacije obolelih u SAD od 2011. godine činiti osobe starije od 18 godina (3). Brojni činioci su odgovorni za ove, ni malo nerealne pretpostavke. Među njima su nesumnjivo najvažniji rano otkrivanje oboljenja i energično lečenje egzacerbacija hronične supurativne bolesti pluća (2).

Bolest nastaje usled mutacije u genu koji se nalazi na dugom kraku hromozoma 7 i kodira sintezu složenog proteina odgovornog za transmembransku propustljivost jona (engl.- cystic fibrosis conductance regulator – CFTR). Danas je poznato više od 1.700 mutacija koje su svrstane u pet klasa, na osnovu mehanizama koji dovode do narušavanja funkcije CFTR-a. Najčešća mutacija je F508del, koju ima oko 70% obolelih, dok svega četiri mutacije imaju učestalost >1% (4).

Opsežnim istraživanjima je potvrđeno da osobe koje imaju mutacije u genu za CF iz klasa I, II i III, imaju brže progresivno smanjenje parametara plućne funkcije. Međutim, bolesnici koji su homozigoti za mutacije iz ovih klasa nekada mogu da imaju blagu bolest, dok oni koji nose bar jednu mutaciju iz klasa IV i V mogu da imaju težu bolest u adolescenciji i odraslom dobu. Smatra se da je veliki uticaj genetskih faktora (modifikujući geni) i činilaca sredine odgovoran za veoma heterogeno fenotipsko ispoljavanje CF. Zbog odsustva jasne korelacije između genotipa i fenotipa, prisustvo mutacije iz određene klase ne može biti korišćeno kao indikator prognoze bolesti (5).

Najvažnija uloga CFTR je regulacija transepitelnog transporta hlorida. Druga, uglavnom regulatorna svojstva, u vezi su s uticajem na propustljivost natrijumskih kanala, acidifikaciju intracelularnih organela, inhibiciju kalcijum-aktiviranih hloridnih kanala i kontratransport bikarbonatnih i hloridnih anjona (1). Smešten u apikalnoj membrani, CFTR

pripada porodici adenozin 3-fosfat (ATP)-vezujućih transportera, koji koriste energiju dobijenu hidrolizom molekula ATP za aktivan transport molekula kroz ćelijsku membranu. Pet domena CFTR molekula (citoplazmatski, ekstracelularni, dva nukleotid-vezujuća i regulatorni) imaju važnu regulatornu funkciju. Poremećaj jonskog transporta (smanjenje sekrecije jona hlorida uz povećanu reapsorpciju jona natrijuma) je razlog, zbog čega je transepitelna razlika potencijala (NPD) na nazalnoj sluznici kod obolelih od CF više negativna, u poređenju sa zdravim osobama.

Odsustvo ili poremećaj funkcije CFTR dovodi do poremećaja funkcije brojnih organa s dominantnim ispoljavanjima na sistemima organa za disanje i varenje. Bolest pluća u CF odlikuje razvoj recidiva bronhopulmonalnih infekcija, hronične supurativne bolesti i respiratorne insuficijencije. Zahvatanje digestivnog sistema ispoljava se insuficijencijom egzokrinog pankreasa i maldigestijom, koji ako se ne leče, dovode do nehranjenosti i niskog rasta.

Dijagnoza CF se postavlja na osnovu povišenih vrednosti hlorida u znoju (iznad 60mmol/l) ili dokazom prisustva mutacija na oba alela u CFTR genu, uz prisutne fenotipske odlike bolesti.

Ispitivanje funkcije pluća kod obolelih od cistične fibroze

Spirometrija

Najčešće korišćeni pokazatelji stepena težine poremećaja funkcije pluća dobijaju se izvođenjem spirometrije. Spirometrija predstavlja jednostavan, standardizovan i široko primenljiv način ispitivanja, dostupan u ambulantskim i kliničkim uslovima, koji omogućava dobijanje odličnog uvida u prisustvo, odnosno stepen poremećaja funkcije pluća (6). Na osnovu brojnih epidemioloških istraživanja definisani su opsezi normalnih vrednosti zdrave dece različitog hronološkog uzrasta i pola. Iako je princip merenja već decenijama gotovo neizmenjen, uvođenje kompjuterske obrade podataka i istovremena primena programa u vidu kratkih crtanih animacija, omogućuje izvođenje ovog merenja i kod dece mlađeg uzrasta.

U poslednje dve decenije utvrđeno je da postoji verovatnoća od 50% da će bolesnik sa smanjenom vrednošću forsiranog ekspirijumskog volumena u prvoj sekundi (FEV₁) <30% od očekivanih normalnih vrednosti, umreti u naredne dve godine (7). Istraživanjima

učinjenim kasnije, potvrđena je važnost merenja FEV₁, kako u proceni stepena poremećaja u egzacerbacijama bolesti i analizi trenda godišnjeg smanjenja funkcije pluća, tako i u proceni podobnosti i rizika za eventualnu transplantaciju pluća (8).

Telesna pletizmografija

Telesna pletizmografija je složena metoda merenja plućnih otpora i volumena. U kliničkoj praksi se najčešće koristi metoda *jednkih volumena*, koja se zasniva na Boyle-Mariottovom zakonu, na osnovu kojeg se zna da u zatvorenom sistemu pri izotermalnim uslovima, promena volumena dovodi do promene pritiska gasova. Na osnovu razlike u pritiscima izmerenim u toku disanja, po nagloj aktivaciji zatvarača koji čini potpunu prepreku protoka vazduha kroz sistem, izračunava se razlika u volumenima izdanutog i udahnutog vazduha. To je moguće zbog poznate zapremine hermetički zatvorene komore u kojoj bolesnik sedi dok se izvodi test. Na osnovu ovih merenja procenjuju se vrednosti intratoraksnog gasnog volumena (ITGV), dok se vrednost inspirijumskog kapaciteta (IC) i totalnog plućnog kapaciteta (*total lung capacity* – TLC) mogu odrediti odmah posle dubokog i kompletnog udisaja ispitanika, po otvaranju predhodno zatvorenog sistema. Oduzimanjem vrednosti predhodno izračunatog vitalnog kapaciteta od vrednosti TLC, izračunava se vrednost rezidualnog volumena (RV). Povećanje odnosa RV/TLC za 30% od predviđene vrednosti za uzrast i pol ukazuje na postojanje statičke hiperinflacije, odnosno znak je nedovoljnog pražnjenja i *zarobljavanja vazduha (air trapping)* u perifernim disajnim putevima (9). Stepent statičke hiperinflacije korelira sa vrednostima FEV₁ izmerenim u toku spirometrije (10).

Pored merenja plućnih volumena, telesnom pletizmografijom se na osnovu istih fizičkih zakona, ali u toku mirnog disanja dobijaju podaci o vrednosti otpora protoku vazduha kroz disajne puteve. Otpori se najčešće izražavaju vrednostima ukupnog i efektivnog specifičnog otpora, odnosno recipročnom vrednošću specifičnog otpora – specifičnom konduktansom.

Telesna pletizmografija je prvenstveno zamišljena kao metoda koja treba da omogući dijagnozu restriktivskih oboljenja organa za disanje. Međutim, primena ove metode je značajna i kod obolelih od opstruktivskih oboljenja, kao što je CF.

Ergospirometrija

Ergospirometrija (*cardiopulmonary exercise testing* – CPET) je složena metoda ispitivanja tolerancije napora kod zdravih i osoba obolelih od respiratornih, kardiovaskularnih, skeletno-mišićnih i metaboličkih poremećaja. Zasniva se na principu da se nedostatak nekog složenog organskog sistema najčešće pojavljuje u uslovima izloženosti stresu, što se može ispitati u kontrolisanim, laboratorijskim uslovima (11). Nepodnošenje napora nastaje onda kada osoba nije u mogućnosti da dovoljno dugo održi određeni stepen opterećenja, neophodan za ispunjenje prethodno zadatog cilja. U toku postepenog povećanja fizičkog opterećenja na ergo-biciklu ili pokretnoj traci, meri se i analizira ventilacija pluća, sadržaj gasova u izdahnutom vazduhu, saturacija hemoglobina kiseonikom (SaO_2), srčana frekvencija (SF), elektrokardiogram (EKG) i vrednost krvnog pritiska (TA) (8, 11).

Ergospirometrija omogućava sagledavanje međusobnih uticaja različitih organskih sistema u toku fizičkog opterećenja, a dobijeni rezultati mogu da budu važni pokazatelji delotvornosti medikamentne i oksigenoterapije, fizikalne rehabilitacije i stepena utreniranosti (12).

Fiziološki odgovor na fizički napor

Potrošnja energije, stvorene u procesima ćelijskog metabolizma i sačuvane u vidu depoa glikogena i masti, odlika je svakog živog organizma. Kod zdrave dece, količina utrošene energije uglavnom je određena stepenom fizičke aktivnosti.

Nepodnošenje napora predstavlja nemogućnost da se u punoj meri obavi određena fizička aktivnost. Sposobnost podnošenja napora je u direktnoj vezi s kapacitetom respiratornog i kardiovaskularnog sistema da isporuče kiseonik mišićima, i sposobnošću mišića da preuzmu kiseonik iz krvi i upotrebe ga u procesima oksidativne fosforilacije (12). U toku izvođenja ergospirometrije, kod bolesnika može doći do zamora, dispneje ili pojave bola u grudima i nogama i pre dostizanja maksimalne potrošnje kiseonika ($\text{VO}_{2\text{peak}}$) i iscrpljivanja sposobnosti ćelija za aerobni metabolizam. To su najčešći razlozi zbog čega dolazi do prekidanja testa pri vršnom opterećenju (W_{peak}) (13).

Prilikom mišićnog rada dolazi do potrošnje energije, koja je u ćelijama uskladištena u vidu energijom-bogatih molekula ATP. Hidrolizom molekula ATP oslobađa se molekul

fosfata i energija neophodna za mišićnu aktivnost. Rezerve ATP dovoljne su za svega nekoliko mišićnih kontrakcija, pa je najvažniji izvor novih molekula ATP proces oksidativne fosforilacije u mitohondijama. Kiseonik neophodan za ovaj proces, najpre se u većoj meri izdvaja iz arterijske krvi, zbog čega njegov sadržaj u venskoj krvi biva snižen, a ukupna VO_2 povećana. Uz to, dolazi do povećanja minutne ventilacije (V_E) i protoka krvi kroz pluća što kao rezultat ima povećanje sadržaja kiseonika u plućnim venama. Adaptacija kardiovaskularnog sistema na napor zasniva se na povećanju minutnog volumena srca, redistribuciji cirkulacije uz vazodilataciju arteriola u angažovanim mišićima i povišenju TA (14).

U toku progresivnog povećanja mišićnog opterećenja dolazi do iscrpljivanja sposobnosti ćelija za aerobni metabolizam, pa se dodatna energija stvara iz procesa anaerobne glikolize, u toku koje se uz molekul nastalog ATP, stvori i molekul laktata. Nivo potrošnje kiseonika pri kojoj dolazi do porasta koncentracije laktata u serumu naziva se anaerobnim pragom (AT- *anaerobic treshold*) (15). Laktična acidoza razlog je kompenzatorne hiperventilacije (*respiratory compensation point*) i povećanja eliminacije ugljen dioksida (VCO_2). Kod obolelih, vrednost AT je niža, mehanizmi kompenzacije se ranije iscrpljuju, što dovodi do smanjenja sadržaja kiseonika u arterijskoj krvi i SaO_2 i konačno – do ispoljene metaboličke acidoze (16). Odnos VO_2 i VCO_2 naziva se odnosom disajne razmene (*respiratory exchange ratio* – RER), koji je ranije u literaturi nazivan – respiratornim koeficijentom (RQ). Kada je vrednost RER >1 , tada je to siguran znak iscrpljenja aerobnog metabolizma (15-17). U svakodnevnoj kliničkoj praksi za određivanje AT retko se vrši kanilacija arterijskih krvnih sudova zbog merenja koncentracije laktata. Češće se koristi *V-slope* metoda koja se zasniva na određivanju trenutka naglog porasta VCO_2 i disajnog ekvivalenta za CO_2 ($EqCO_2$) u trenutku nastanka AT (12). Razlog tog pojavi je naglo povećanje priliva u krvotok kiselih laktatnih jona, nastalih u procesima anaerobne glikolize u mišićima, što dovodi do aktivacije puferskih sistema krvi i hiperventilacije u cilju održavanja normalnih vrednosti pH.

Razlozi nepodnošenja napora

Tolerancija napora je kod zdravih i obolelih osoba ograničena dispnejom i pojavom mišićnog zamora usled nakupljanja laktata, posle iscrpljivanja aerobnog metabolizma. U većini slučajeva, osobe kod kojih je indikovana ergospirometrija, imaju utvrđeno osnovno oboljenje. Međutim, postoji mogućnost da su osnovni testovi koji služe za potvrdu dijagnoze normalni (ehokardiografija ili spirometrija), a bolesnik uprkos tome ima loše podnošenje napora. Tada je važnost ergospirometrije velika, kako u razumevanju patofizioloških mehanizama, tako i u proceni stepena intolerancije napora (11, 18).

Poremećaj transporta kiseonika

Ako iz nekog razloga dođe do smanjenja srčanog izbačaja (*cardiac output* – CO) ili sadržaja kiseonika u arterijskoj krvi, doći će do smanjenja koncentracije kiseonika u mišićnom tkivu. Ovo se često viđa kod bolesnika sa teškim opstruktivskim ili mešovitim poremećajem ventilacije, bolesnika sa srčanom dekompenzacijom ili teškom anemijom. Rezultate ergospirometrijskih merenja kod ovih bolesnika, odlikuje niska vrednost VO_{2peak} i vrlo brz porast RER (19).

Poremećaji ventilacije i kontrole disanja

Maksimalna voljna ventilacija (MVV) predstavlja najveću količinu vazduha koja se prilikom forsiranog disanja u toku izdisaja može izmeriti u vremenu od jednog minuta. Osim neposrednog merenja, moguće je i posredno izračunavanje ovog važnog pokazatelja ventilacije na osnovu vrednosti FEV_1 izmerenog u toku spirometrije (12). Odnos minutnog volumena i MVV (V_E/MVV) naziva se indeksom disajne rezerve (*breathing reserve index* – BRI). Kada je pri maksimalnom opterećenju vrednost BRI povišena, tada to ukazuje na nedovoljnu ventilatornu sposobnost respiratornog sistema (11, 18). Indeks disajne rezerve je značajan pokazatelj *ventilatornog kapaciteta* obolelih od CF i predstavlja takođe važan prediktorni činitelj mortaliteta u grupi bolesnika sa sniženom funkcijom pluća (20, 21).

Najjači stimulusi ventilacije pri naporu su porast koncentracije CO_2 u arterijskoj krvi ($PaCO_2$) i smanjenje vrednosti pH, a nešto slabiji smanjenje PaO_2 . Odnos V_E/VO_2 naziva se disajnim ekvivalentom za kiseonik (EqO_2), a disajni ekvivalent za ugljen-dioksid ($EqCO_2$) predstavlja odnos V_E/VCO_2 . U slučaju oboljenja pluća sa opstruktivskim

poremećajem ventilacije dolazi do poremećaja odnosa ventilacije i perfuzije i povećanja volumena mrtvog prostora (V_d) u odnosu na disajni volumen (V_t). To dovodi do razvoja dinamske hiperinflacije, odnosno progresivnog smanjenja vrednosti vitalnog kapaciteta u toku opterećenja (12). Tada je očekivana pojava *primarne hiperventilacije* – izraženijeg porasta minutne ventilacije za dati porast VCO_2 , odnosno povišena vrednost $EqCO_2$. Povećanje vrednosti VCO_2 prati i povećanje VO_2 (porast EqO_2). Ako to nije slučaj, reč je najverovatnije o poremećaju osetljivosti hemoreceptora za O_2 , značajnom povećanju otpora protoka vazduha kroz disajne puteve ili zamoru disajne muskulature (22).

Sekundarna hiperventilacija nastaje usled hronične hipoksemije nastale zbog oboljenja intersticijuma pluća, dok se *hipoventilacija* uglavnom razvija kod obolelih od neuromišićnih bolesti.

U diferencijalnoj dijagnozi ovih poremećaja pomažu testovi procene snage disajnih mišića i testovi za merenje otpora protoku vazduha i plućnih volumena (telesna pletizmografija i impulsna oscilometrija) (23).

Poremećaj razmene gasova u plućima

Osnovna uloga sistema za disanje je održavanje homeostaze respiracijskih gasova u krvi. Uz to, druga važna uloga je u održavanju acido-bazne homeostaze krvi, u kojoj osim pluća ulogu imaju brojni regulacijski sistemi u ekstracelularnoj tečnosti, naročito u tkivu bubrega.

Efikasnost razmene gasova u miru i u toku opterećenja uslovljena je brojnim činiocima (24). Bolesnici s nižim vrednostima plućne funkcije mogu u toku napora da imaju sniženje PaO_2 ili SaO_2 . Proširenje intersticijuma pluća (kod edema ili hroničnih inflamacijskih oboljenja pluća sa zahvatanjem intersticijuma), smanjenje ukupne površine alveolo-kapilarne membrane (emfizem) ili poremećaj plućne cirkulacije, dovodi do poremećaja difuzije kiseonika iz alveolarnog vazduha ka krvi u plućnim kapilarima. To se najbolje izražava arterijsko-alveolarnim gradijentom ($AaDO_2$), na osnovu čije vrednosti se indirektno dobija uvid u procenat volumena krvi koja neoksisigenisana napušta plućnu cirkulaciju.

Neodgovarajući ventilatorni odgovor, odnosno nedovoljna eliminacija CO₂ i povišen odnos V_E/VCO₂ u toku porasta koncentracije kiselih materija u krvi koje se javlja pri progresivnom opterećenju, može biti razlog izražene dispneje u toku napora.

Navedena merenja su moguća u toku ergospirometrije, ako se u toku testa sprovodi analiza sadržaja respiracijskih gasova u arterijskoj krvi, dobijene iz kanile predhodno stavljene u radijalnu ili brahijalnu arteriju. U tom slučaju, iz istih uzorka je moguće određivati i koncentracije laktata u serumu (12).

Fiziološki procesi u toku fizičkog opterećenja kod obolelih od cistične fibroze

Fizička aktivnost ima i značajan uticaj na opšte stanje i unapređnje kvaliteta života obolelih, poboljšanje mukocilijarnog klirensa, povećanje koštane gustine i oslobađanje anaboličkih medijatora. Ova jedinjenja utiču na gustinu mitohondrija u miocitima i angiogenezu u mišićnom tkivu, a povećavaju i senzitivnost tkiva na insulin (25). Pokazano je da redovan aerobni trening bar pet puta nedeljno u toku dva meseca dovodi do značajnog poboljšanja vrednosti plućne funkcije (26). Istraživanjima učinjenim poslednjih godina pokazano je smanjenje reapsorpcije jona natrijuma iz lumena disajnih puteva, u toku napora različitog stepena intenziteta, kod obolelih od CF. Na taj način je kod ovih osoba pokazano poboljšanje transepitelne razlike potencijala na nazalnoj sluznici u toku fizičkog napora (27).

Oboleli od CF sa blažim ili umerenim poremećajem funkcije pluća uglavnom imaju očuvanu sposobnost dostizanja predviđenog W_{peak}, dok je ona značajno smanjena u onih sa težim poremećajem plućne funkcije (28). Mnogim istraživanjima je pokazano da je vrednost VO_{2peak} po važnosti jednak, ili čak i značajniji pokazatelj prognoze kod obolelih od CF u poređenju sa parametrima dobijenim u miru, kao što je FEV₁. Ako se u obzir uzmu i drugi faktori rizika (uhranjenost, promene na radiografiji pluća, spirometrija), oboleli koji imaju bolju aerobnu utreniranost, imaju tri puta veću učestalost preživljavanja u odnosu na neutrenirane osobe sa CF (7, 29).

Postoje i određena ograničenja intenzivnog fizičkog napora kod obolelih od CF. Ovo se najpre odnosi na mogućnost nastanka dehidracije, krize gubitka soli, bronhoopstrukcije i hipoksemije u toku fizičkog opterećenja. Uz to, osobe sa CF i dijabetes melitusom mogu razviti hipoglikemiju, a oni s težim oblikom osteoporoze – spontane frakture. Poremećaji

koji mogu da ugroze život, kao što su teže srčane aritmije, hemoptoe i krvarenja iz variksa jednjaka su srećom vrlo retki (30, 31).

Stanje uhranjenosti kod obolelih od cistične fibroze

Osim poremećaja sekrecije jona i vode u respiratornom epitelu, disfunkcija CFTR ima uticaj na gastrointestinalni, hepatobilijarni i reproduktivni trakt, kao i na znojne žlezde. Ovi poremećaji u kanalici pankreasa dovode do njihove opstrukcije gustim sadržajem i autodigestije rano u toku embrionalnog razvoja, imajući kao rezultat tešku insuficijenciju egzokrinog pankreasa kod oko 85% novorođenčadi. Pored toga, kod 10-15% obolele novorođenčadi dolazi do ispoljavanja intestinalne opstrukcije (mekonijumski ileus). Ovo su bili razlozi visoke stope morbiditeta i mortaliteta kod dece obolele od CF pre 1970. godine. Unapređeni testovi za ranu dijagnozu bolesti, bolja neonatalna nega (uključujući i nove hirurške tehnike) i prilagođena ishrana, doveli su do produženja života ovih bolesnika. Energetski balans i nutritivni status zavise od unosa i potrošnje energije (32). Većina obolelih u terminalnoj fazi bolesti je neuhranjeno, a pokazano je da je stanje uhranjenosti, nezavisno od stanja funkcije pluća, značajan pokazatelj preživljavanja (33).

Kod dece obolele od CF, malnutricija se definiše kao smanjenje odnosa težine za visinu (Wt/Ht) ispod 90% ili smanjenje skora standardnih devijacija indeksa telesne mase (ITM) – Z skor < -2SD. Kod odraslih bolesnika definiše se kao ITM < 18,5 kg/m² (34). Decenijama je poznato da malnutricija ima za posledicu lošije parametre plućne funkcije (35). Stanje uhranjenosti pozitivno korelira sa stepenom tolerancije napora i to uglavnom aerobnim, a manje anaerobnim opterećenjem. Kod obolelih od CF sa malnutricijom prisutna je veća potrošnja energije u miru, što se objašnjava izraženom inflamacijom u plućima (25, 36, 37). Brojnim istraživanjima je pokazano da stanje uhranjenosti jasno utiče na toleranciju napora kod obolelih od CF (28, 35). Veća potrošnja energije u toku intenzivne fizičke aktivnosti ponekad ne može biti nadoknađena povećanim kalorijskim unosom i može biti razlog nastanka negativnog kalorijskog bilansa (37).

Snaga disajnih mišića u obolelih od cistične fibroze

Normalna kontraktilnost, snaga i utreniranost skeletnih mišića neophodni su za svakodnevni život i sportske aktivnosti. Kod obolelih od CF u uznapredovalom stadijumu bolesti smanjena je mišićna snaga i indirektno oslabljena njihova funkcija u poređenju sa zdravom populacijom. Razlog tome je prisustvo hiperinflacije pluća, hronične inflamacije, čestih nutritivnih i elektrolitnih poremećaja, kao i neaktivnosti (38).

Disajni mišići obolelih od CF su izloženi svakodnevnom treningu zbog povećanog disajnog napora i kašlja, zbog čega su njihova snaga i kontraktilnost po jedinici mase mišićnog tkiva normalni ili čak povećani (39). Nasuprot tome, deformitet grudnog koša, hiperinflacija pluća i apozicija dijafragme, čine rad disajnih mišića otežanim. Merenje maksimalnih inspirijumskih (MIP) i ekspirijumskih (MEP) pritisaka koristi se za indirektnu procenu snage disajnih mišića. Dobru reproducibilnost je moguće postići već kod dece uzrasta između 6 – 7 godina, a preporučuje se izvođenje bar pet uzastopnih merenja do postizanja rezultata prihvatljivog za tumačenje (40). I dalje postoje teškoće u standardizaciji zbog velike varijabilnosti prosečnih normalnih vrednosti, određenih uzrastom, visinom i težinom ispitanika (40, 41).

Nekim dosadašnjim istraživanjima dobijeni su podaci kojima se naglašava razlika u snazi i izdržljivosti disajnih mišića između obolelih od CF i zdrave populacije (38).

Sistem ocenjivanja (skorovanja) promena uočenih na radiografiji grudnog koša

U cilju dobijanja celovitog uvida u stanje bolesti, neophodno je i praćenje promena strukture pluća i disajnih puteva, a najčešće korišćena metoda radiološke dijagnostike je standardna radiografija grudnog koša. Na osnovu Evropskog konsenzusa za dijagnozu i lečenje CF, preporučuje se da se obolelima bar jednom godišnje učini radiografija grudnog koša (5). U cilju dobijanja uporedivih rezultata izraženih numerički, decenijama su u upotrebi različiti sistemi ocenjivanja (skorovanja) radiografskih promena (42). Koristan i primenljiv u kliničkom radu je onaj *sistem skorovanja* koji na najmanju meru svodi subjektivnost lekara koji ga određuje. Uz to treba da ga odlikuje i dobra reproducibilnost, odnosno isti snimak treba da bude ocenjen približno istim skorom od strane drugog ocenjivača. U većini kliničkih istraživanja koji istražuju odnos promena na radiografiji

grudnog koša s drugim pokazateljima stepena težine bolesti, snimke *skoruju* lekari sa bar 10 godina iskustva u lečenju obolelih od CF u centrima tercijarnog nivoa zdravstvene zaštite (43). Najčešće je upotrebi standardizovani radiološki skor po Chrispinu i Normanu (CNS), koji u originalnoj verziji podrazumeva izvođenje antero-posteriornog i lateralnog snimka (44). Radiografije se potom analiziraju prema uočenim promenama i nakon toga ocenjuju (tabela 1).

Tabela 1. Radiografski skor po Chrispinu i Normanu

Promene na snimcima pluća	Nisu prisutne	Prisutne, nisu naglašene	Naglašene
Oblik grudnog koša (prisustvo hiperinflacije)			
Depresija dijafragme	0	1	2
Ispupčenost sternuma	0	1	2
Kifoza	0	1	2
Peribronhalna zadebljanja			
Gornja desna zona	0	1	2
Gornja leva zona	0	1	2
Donja desna zona	0	1	2
Donja leva zona	0	1	2
Prstenasta zasenčenja			
Gornja desna zona	0	1	2
Gornja leva zona	0	1	2
Donja desna zona	0	1	2
Donja leva zona	0	1	2
Mrljasta zasenčenja			
Gornja desna zona	0	1	2
Gornja leva zona	0	1	2
Donja desna zona	0	1	2
Donja leva zona	0	1	2
Velika zasenčenja			
Gornja desna zona	0	1	2
Gornja leva zona	0	1	2
Donja desna zona	0	1	2
Donja leva zona	0	1	2

Zasenčenja na radiografiji, koja se opisuju u standardnom i modifikovanom radiografskom skor po Chrispinu i Normanu su:

- Linearna zasenčenja – odgovaraju peribronhalnim zadebljanjima i nastaju kao posledica peribronhalnog edema razvijenog usled inflamacije ili poremećaja limfne drenaže.
- Mrljasta zasenčenja se definišu kao mala, kružna, nejasno ograničena zasenčenja, obično prečnika do 0,5cm, većeg prečnika kod starije dece s uznapredovalom bolešću. Nastaju usled supurativnog bronhiolitisa koji se širi na ceo plućni lobulus. Nekoliko takvih lobularnih promena zajedno izgledaju kao mrljasta zasenčenja na radiografiji i bolje se uočavaju na AP snimku.
- Prstenasta zasenčenja postaju vidljiva kada se kružna (mrljasta) zasenčenja ispune vazduhom i odgovaraju bronhiektazijama ili bronhiolarnim apscesima.
- Velika zasenčenja odgovaraju kolapsu dela pluća ili konsolidaciji parenhima koja zahvata režanj pluća ili neki od segmenata pluća.

Zbir dobijen sabiranjem ocena uočenih promena na radiografiji može da se kreće u rasponu od 0 – 38. Što je ukupan zbir manji, to su i promene na radiografiji grudnog koša manje ekstenzivne.

Mikrobiologija sputuma kod obolelih od cistične fibroze

Hronična infekcija pluća i razvoj bronhijektazija imaju veliki uticaj na kvalitet života i mortalitet obolelih od CF. Jedan od najvažnijih činilaca produženja života nesumnjivo je i energično lečenje egzacerbacija plućne bolesti.

Patogeni koji izazivaju supurativnu bolest pluća u CF i indukuju razvoj egzacerbacija su:

1. Respiratorni virusi (influenca, parainfluenca, respiratorni sincicijalni virus, adenovirus, rinovirus)
2. Bakterije koje čine normalnu floru u ždrelu ili na koži (Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae)
3. Bakterije i gljivice iz spoljašnje sredine - Pseudomonas aeruginosa, Burkholderia cepacia kompleks uključujući B. cepacia (Genomovar (GV) I i IV) - ranije nazivana Pseudomonas cepacia, Burkholderia cenocepacia (GV III), Burkholderia multivorans (GV II) i nekoliko ostalih sojeva Burkholderia sp., Aspergillus sp., Achromobacter xylosoxidans, Stenotrophomonas maltophilia i netuberkulozne mikobakterije.

Prva bakterija koja je bila izolovana iz pluća obolelih od CF bio je *S.aureus*. Njegova uloga kao patogena je bila lako razumljiva jer je izolovan iz disajnih puteva umrlih odojčadi. To je rezultiralo započinjanjem anti-stafilokokne profilakse, koja je sredinom prošlog veka dovela do produženja života obolelih. I danas je *S.aureus* uz *H.influenzae*, bakterija koja najčešće kolonizuje disajne puteve kod dece mlađeg uzrasta (45).

Češća izolacija sojeva *pseudomonasa* 1960-ih i 1970-ih godina iz sputuma obolelih od CF, u početku nije bila dovođena u vezu s patogeneom supurativne bolesti pluća. Sve do 1990-ih bilo je mišljenja kojima je osporavan značaj infekcije *pseudomonasom* u patogenezi bolesti pluća kod CF. Prevalencija izolacije *pseudomonasa* iz sputuma raste sa starijim uzrastom, međutim inicijalna kolonizacija ne dovodi do pojave novih simptoma bolesti (46, 47). Promena osobina rasta ovih mikroorganizama i razvoj mukoidnih sojeva, dovodi do formiranja biofilma koji onemogućava penetraciju antibiotika u sputum i njihovo antimikrobno dejstvo.

Hronična kolonizacija disajnih puteva i njihova kasnija destrukcija usled hroničnog zapaljenja posredovanog imunskim kompleksima, dovodi do nastanka bronhijektazija i progresivnog sniženja parametara funkcije pluća.

Iz dostupne literature je poznato, da bolesnici koji u genu za CF nose mutacije iz klasa I i II, mogu da imaju lošiju toleranciju napora (48). Za sada nije jasno, da li je u ovoj populaciji bolesnika, hronična infekcija disajnih puteva *pseudomonasom* određujući činilac lošije kardiopulmonalne utreniranosti.

CILJEVI ISTRAŽIVANJA

Cistična fibroza je najčešća nasledna monogenetska bolest u našoj populaciji. Zahvaljujući dijagnozi u mladem uzrastu i poboljšanju mera lečenja, dužina i kvalitet života su značajno unapređeni. Kako je reč o sistemskom oboljenju, tako u obolelih od CF dolazi do ispoljavanja simptoma i znakova koji su posledica poremećaja funkcije brojnih organa i organskih sistema, čija etiologija nije uvek jasno razumljiva.

Iz tih razloga, postojala je potreba da se sprovedenim istraživanjem ispita:

- I. Aerobni kapacitet i indeks disajne rezerve obolelih od CF s različitim stepenom poremećaja funkcije pluća.
- II. Povezanost stanja uhranjenosti i kardiopulmonalne utreniranosti.
- III. Uticaj snage disajnih mišića i povezanost radiografskih promena na plućima na rezultate ergospirometrijskih ispitivanja.
- IV. Povezanost kolonizacije disajnih puteva različitim mikroorganizmima na parametre plućne funkcije, snage disajnih mišića i ergospirometrije.

MATERIJAL I METODE

Grupe ispitanika

Pre izvođenja bilo kakvih analiza predviđenih protokolom, obolele osobe i roditelji (u slučaju da je osoba maloletna) bili su zamoljeni da pročitaju i potpišu informisani pristanak za učešće u istraživanju. Izgled i sadržaj informisanog pristanka odobren je od strane Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Beogradu. Grupu ispitanika sačinjavalo je 64 bolesnika; deca starija od osam godina i odrasli bolesnici. Hronološki uzrast je izražen u decimalnom obliku prema metodu Tannera i sar.

Kontrolne grupe nije bilo, a u skladu sa ciljevima istraživanja ispitanici su stratifikovani prema odlikama oboljenja i rezultatima postignutim u toku merenja predviđenim protokolom, u podgrupe koje su bile uzajamno kontrolne. Svim ispitanicima je savetovano da se pridržavaju preporuka o sprovođenju ranije određene terapije, uz mogućnost da dobiju inhalaciju bronhodilatatora kratkog dejstva pre fizikalne terapije u jutarnjim časovima. Zbog uticaja bronhodilatatora na rezultate merenja bolesnicima je savetovano da 24h pre vremena zakazanog za pregled ne dobijaju bronhodilatatore dugog dejstva. Takođe im je savetovano da se 24h uoči testa ne izlažu većem fizičkom naporu i da najmanje dva časa pre testa ne jedu i ne uzimaju pića koja sadrže kofein.

Kriterijumi za uključenje ispitanika u studiju

Osnovni kriterijum za uključivanje u studiju bilo je postojanje CF. Dijagnoza oboljenja je potvrđena povišenim vrednostima hlorida u znoju (testom pilokarpinske jontoforeze) ili prisustvom mutacije u oba alela u genu za CFTR, uz najmanje dve fenotipske odlike bolesti.

Kriterijumi za isključenje ispitanika iz studije

Ispitivanjem nisu obuhvaćeni bolesnici koji su u poslednjih šest nedelja imali znake egzacerbacije plućne bolesti lečene antibioticima za sistemska primenu, ili akutnu respiratornu infekciju u toku predhodne tri nedelje. Iz istraživanja su, nakon kliničkog pregleda, isključeni oboleli od CF sa ortopedskim i neurološkim oboljenjima koja mogu uticati na rezultate merenja. Iz istraživanja su takođe isključeni ispitanici sa srčanom

dekompencijom ili ozbiljnim poremećajima srčanog ritma, kao i bolesnici koji usled razvijene hronične respiratorne insuficijencije (HRI) dobijaju hroničnu oksigenoterapiju ili se leče neinvazivnom mehaničkom ventilacijom.

Instrumenti merenja

Merenje telesne težine i visine

Posle potpisivanja saglasnosti su izmereni telesna visina i težina. Telesna visina (TV) je merena svakom ispitaniku, bez obuće, na ravnoj podlozi, istim, redovno kalibrisanim, za zid fiksiranim stadiometrom (Seca, Hamburg, Germany). Merenje visine je obavljano od strane iste osobe, u približno isto vreme u toku dana (± 4 časa). Izvođena su tri merenja od kojih je zapisivana najviša izmerena vrednost.

Telesna masa (TM) je merena svakom bolesniku u donjem rublju, na istoj kalibrisanoj vagi (Detecto, Webb City, Missouri, USA), u isto vreme kad i TV. Stanje uhranjenosti je izraženo indeksom telesne mase, koji je izračunavan na osnovu izmerenih vrednosti TV i TM prema jednačini:

$$ITM = \frac{TM(kg)}{TV(m)^2}$$

Mikrobiološki pregled sputuma

U slučaju da analiza nije rađena u poslednjih mesec dana, uziman je uzorak sputuma za mikrobiološki pregled, koji je zasejavan na hranljive podloge prema uobičajenoj laboratorijskoj proceduri. Korišćenjem raznovrsnih uobičajenih podloga (krvni, čokoladni, manitol slani, McConkey i Saboureaux agar), kao i posebnih podloga (BCSA – Burkholderia cepacea selective agar), uz pravilnu inkubaciju, omogućena je pouzdana identifikacija mikroorganizama koji kolonizuju disajne puteve obolelih od CF. Osobine rasta mikroorganizama u kulturi i kvalitativne rezultate osetljivosti na određene antibiotike obavljao je mikrobiolog, specijalizovan za preglede sputuma obolelih od CF. Za potrebe ovog istraživanja, stanje hronične infekcije disajnih puteva pseudomonasom definisano je prema preporukama Evropskog respiratornog udruženja (ERS) (47).

Radiografija grudnog koša

Radiografija grudnog koša je rađena iz dva pravca, u slučaju da nije učinjena u predhodna tri meseca. Snimci su *skorovani* na osnovu uočenih promena prema Chrispin i Normanovom skoru.

Merenje maksimalnih inspirijskih i ekspirijskih pritisaka

Merenje MIP i MEP se obavljalo dok ispitanik sedi specijalnim mernim instrumentom (MicroRPM, Basingstoke, UK), uz zatvoren nos nazalnom štipaljkom. Plastični adapter s mikrobiološkim filterom imao je u završnom delu otvor od 1mm u cilju sprečavanja kolapsa supraglotisnih struktura subatmosferskim pritiskom u toku forsiranog udisaja. Bolesnik je savetovan da od nivoa mirnog, potpunog izdisaja (nivo RV), brzo i potpuno udahne vazduh i na taj način je meren MIP. Posle toga, savetovano mu je da do kraja udahne vazduh (do nivoa TLC) i da forsirano i do kraja izdahne vazduh, kada je meren MEP. Ostvarene vrednosti su izračunavane na osnovu maksimalne vrednosti iz krivulje porasta pritiska, u trajanju od jedne sekunde. Između svakog pokušaja merenja pravljena je pauza od jednog minuta, a izdvajan je kao verodostojan onaj rezultat koji je dobijen u tri ponovljena merenja. Izmerene vrednosti MIP i MEP su izražene u cmH₂O i procentima od normalnih vrednosti predviđenih za uzrast.

Izvođenje spirometrije i telesne pletizmografije

Telesna pletizmografija je merena po principu konstantnog volumena u kalibrisanoj pletizmografskoj komori (MasterLab, Jaeger, Würzburg, Germany). Za potrebe ovog istraživanja beležene su izmerene vrednosti, ukupnog specifičnog otpora (SR_{tot}), RV i TLC i njihovog uzajamnog odnosa - RV/TLC.

Spirometrija je merena na redovno kalibrisanom pneumotahografskom sistemu, a ostvarene vrednosti upoređivane su sa predviđenim vrednostima za uzrast, TV i pol, po standardima Zapletala. Rezultati forsirane spirometrije, prikazani grafički krivuljom protok-volumen smatrani su verodostojnim ako između dva merenja nije bilo varijabilnosti veće od 5%, odnosno 150ml. Na osnovu dobijene vrednosti FEV₁ izračunavana je MVV, po formuli:

$$MVV = 35 \times FEV_1$$

Ergospirometrija

Pre izvođenja testa kod svih bolesnika je najpre plasirana kanila u brahijalnu ili radijalnu arteriju, zbog dobijanja uzoraka krvi za određivanje sadržaja respiracijskih gasova i koncentracije laktata. Kanilacija arterijskih krvnih sudova nekada je praćena pojavom komplikacija (krvarenje, ishemija, tromboza). U cilju prevencije komplikacija, najpre je pažljivo izabrano mesto punkcije a potom ispitana kolateralna cirkulacija (test po Allenu). Zatim je primenjena lokalna anestezija, najpre nanošenjem gela lidokaina, a potom ubrizgavanjem 2% rastvora lidokaina u meka tkiva neposredno iznad mesta punkcije. Kanila je adhezivnim trakama fiksirana za kožu i povezana sa infuzionim sistemom, kojim je omogućeno ponavljano uzimanje uzoraka krvi (49).

Pre izvođenja CPET, na ergospirometru je bila učinjena kalibracija volumena i respiracijskih gasova. Ergospirometrija je kod svih bolesnika učinjena u prepodnevnom časovima na ergo-biciklu (Jaeger MasterScreen CPX, ergo-bicikl Ergoline, Nemačka) uz udisanje sobnog vazduha, preko usnika ili maske za lice, za koje je spojen *TripleV* nastavak. U ovom nastavku nalazi se turbina za merenje protoka kao i mesto za uzimanje uzoraka respiracijskih gasova iz izdahnutog vazduhu za analizu VO_2 i VCO_2 u realnom vremenu (Oxycon pro, Vyasis, Nemačka). Posle perioda mirovanja (*rest* faza) od dva minuta, ispitanici su se zagrevali tokom tri minuta, okrećući pedale ergobicikla bez opterećenja (*reference* faza), ritmično 55-60 obrtaja u minutu. Opterećenje je zatim postepeno povećavano (*test* faza) po *ramp* protokolu, sa ciljem da ova faza traje oko 10 minuta. Bolesnici su stimulisani da postignu najveće moguće opterećenje, a test se smatrao uspešnim ako je dostignut $RER > 1$ ili srčana frekvencija $> 95\%$ od maksimalne predviđene vrednosti.

U toku testa praćeni su srčana i disajna frekvencija, 12-kanalni EKG, SaO_2 preko pulsnog oksimetra (Model 3100, Nonin Medical, SAD) a svaka dva minuta je neivazivno bio meren arterijski krvni pritisak. Test bi bio prekinut pre vremena u slučaju pojave izrazite depresije ST segmenta ($> 3mm$), aritmije na EKG, bola u grudima ili ozbiljne desaturacije ($SaO_2 < 80\%$). Pre i neposredno nakon CPET bolesnici su odgovarali na pitanje u kojoj meri osećaju nedostatak vazduha i zamorljivost mišića prema numeričkoj Borgovoj skali sa rasponom vrednosti od 1-10. Vrednost skora od 10 prema ovoj skali odgovara veoma teškoj dispneji, odnosno veoma izraženoj zamorljivosti mišića.

Uzorci arterijske krvi su uzimani u fazi mirovanja, referentnoj fazi, svaka dva minuta test faze i dva minuta posle početka faze oporavka i odmah analizirani uz pomoć gasnog analizatora (ABL 715, Radiometer Medical, Brohshoj, Danska).

Anaerobni prag je bio izračunavan prema naglom porastu nivoa laktata, a u slučaju da se AT na taj način nije mogao odrediti, korišćen je *V-slope* metod. Tri minuta po završenom testu (*recovery* faza) bila je učinjena forsirana spirometrija zbog ispitivanja postojanja bronhoopstrukcije indukovane naporom.

Statistička analiza podataka

U obradi i analizi dobijenih podataka, korišćene su sledeće statističke metode:

- Deskriptivna statistika za opis podataka (srednja vrednost, medijana, standardna devijacija)
- Eksplorativna analiza za međusobnu analizu grupa
- Kolmogorov-Smirnov Hi kvadrat test za proveru normalne raspodele podataka
- Pearsonov koeficijent korelacije za utvrđivanje linearne veze između parametara
- Studentov t-test nezavisnosti za proveru jednakosti očekivanja između grupa
- Levenov test jednakosti varijanse za proveru jednakosti varijanse između grupa u slučaju malog obima uzorka
- Fisherov "Exact" test za proveru nezavisnosti
- Hi kvadrat "Likelihood ratio" test za razliku kategorijskih parametara tj. proveru nezavisnosti između grupa
- Upareni t test za upoređivanje očekivanja u slučaju zavisnih parametara
- Mann-Whitneyev test razlike između grupa (neparametarski test)
- Wilcoxonov test za upoređivanje rangova zavisnih parametara
- Test znakova za upoređivanje zavisnih kategorijskih parametara

Obradeni podaci i dobijeni rezultati su prikazani tabelama i grafički kao prosečne vrednosti \pm standardna devijacija (SD). Analiza je označavana kao statistički značajna ako je vrednost $p \leq 0,05$.

REZULTATI

Istraživanje je sprovedeno u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“ u Beogradu i trajalo je šest meseci, od juna do novembra 2011. godine. Skriningom je obuhvaćeno 67 ispitanika, a u istraživanje je ukupno uključeno 64 ispitanika (32 muškog i 32 ženskog pola), prosečnog uzrasta 17,09 godina (tabela 2).

Tabela 2. Demografski, antropometrijski i epidemiološki podaci

	Muški pol	Ženski pol	Ukupno
Broj ispitanika	32	32	64
Uzrast (godine)	18,27 ± 6,58	15,92 ± 6,61	17,09 ± 6,64
Dijagnoza (godine)	4,27 ± 4,45	3,37 ± 3,98	3,81 ± 4,21
Hlor u znoju (mmol/l)	114,88 ± 20,9	103,6 ± 18	109,27 ± 20,14
Homozigot za mutaciju dF508	14 (43,8)	17 (53,1)	31 (48,3)
Indeks telesne mase (kg/m ²)	19,12 ± 3,53	17,65 ± 2,89	18,37 ± 3,28
Učestalost egzacerbacija (1/godinu)	0,96 ± 1,11	1,12 ± 1,33	1,04 ± 1,22
Dijabetes melitus	6 (18)	5 (15,6)	11 (17,2)
Ciroza jetre	7 (21,9)	3 (9,4)	10 (15,6)
Astma	9 (28,1)	11 (34,4)	20 (31,3)
ABPA	2 (6,3)	2 (6,3)	4 (6,3)
Hipertoni rastvor NaCl	5 (15,6)	4 (12,5)	9 (14,1)
Rekombinantna DNK-aza	8 (25)	12 (37,5)	20 (31,3)
Hipertoni rastvor NaCl i rekombinantna DNK-aza	16 (16)	12 (37,5)	28 (43,8)
Antibiotici za inhalaciju	9 (28,1)	13 (40,6)	22 (34,4)
Inhalacijski kortikosteroidi	7 (21,9)	9 (28,1)	16 (25)

Legenda: ABPA – alergijska bronhopulmonalna aspergiloza; NaCl – natrijum hlorid; DNK- dezoksiribonukleinska kiselina. Rezultati izraženi kao prosečne vrednosti ± standardna devijacija. U zagradama su prikazani % od ukupnog broja ispitanika.

Svi bolesnici koji su uključeni u istraživanje, uspešno su završili ispitivanja predviđena protokolom. Nije bilo ozbiljnih neželjenih događaja i posle obavljenih pregleda ispitanici su pušteni kući.

**Ispitivanje uticaja poremećaja funkcije pluća na kardiopulmonalnu
utreniranost**

Ispitanici su svrstani u četiri grupe prema vrednostima FEV₁ izraženim u procentima od predviđenih vrednosti (≤39%, 40-59%, 60-79%, ≥80%). Ovako grupisani rezultati su zatim upoređivani prema vrednostima parametara dobijenih merenjem telesne pletizmografije i ergospirometrije.

**Analiza rezultata dobijenih forsiranom spirometrijom i telesnom
pletizmografijom**

Od ukupnog broja ispitanika (64), vrednost FEV₁ ≥80% imalo je 29 ispitanika. Dobijeni podaci ukazuju na visoko statistički značajnu razliku između grupa ispitanika prema vrednosti FEV₁, u odnosu na vrednosti SRtot, RV i RV/TLC. Nezavisno od vrednosti FEV₁ izmerene pre CPET, nije pokazana statistički značajna razlika u vrednosti FEV₁ učinjenom posle testa opterećenja (p=0,42) (tabela 3).

Tabela 3. Analiza parametara plućne funkcije prema vrednostima FEV₁

Parametar	Grupe po FEV ₁ (%)	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
SRtot (%)	≤ 39%	8	490,08	215,78	0,000
	40-59%	13	402,37	262,38	
	60-79%	14	270,93	101,78	
	≥ 80%	29	226,29	72,55	
	Ukupno	64	304,80	179,38	
RV (%)	≤39%	8	251,05	53,20	0,000
	40-59%	13	201,13	47,54	
	60-79%	14	183,08	56,60	
	≥ 80%	29	146,31	44,68	
	Ukupno	64	178,58	59,57	
RV/TLC (%)	≤39%	8	266,75	25,50	0,000
	40-59%	13	199,30	28,67	
	60-79%	14	167,79	37,10	
	≥ 80%	29	132,19	27,42	
	Ukupno	64	170,43	53,59	

Legenda: FEV₁% - forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; FEV₁%post – posle ergospirometrije; SRtot – ukupni specifični otpor, RV – rezidualni volumen, RV/TLC – odnos rezidualnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta

Međusobnim poređenjem utvrđena je najveća statistička značajnost razlike između grupa bolesnika s najnižim i najvišim vrednostima FEV₁ u odnosu na sve ispitivane parametre. Ta razlika je najočiglednija ako se posmatra parametar RV/TLC (tabela 4).

Tabela 4. Poređenje između grupa sa različitim vrednostima FEV₁ prema parametrima funkcije pluća

Parametri	Grupe po FEV ₁ (%)	Grupe po FEV ₁ (%)	Prosečna razlika (%)	p
SR _{tot} (%)	≤ 39%	40-59%	87,71	0,212
		60-79%	219,15	0,002
		≥ 80%	263,78	0,000
	40-59%	≤ 39%	-87,71	0,212
		60-79%	131,44	0,031
		≥ 80%	176,08	0,001
	60-79%	≤ 39%	-219,15	0,002
		40-59%	-131,44	0,031
		≥ 80%	44,64	0,379
RV (%)	≤ 39%	40-59%	49,92	0,027
		60-79%	67,97	0,003
		≥ 80%	104,74	0,000
	40-59%	≤ 39%	-49,92	0,027
		60-79%	18,05	0,343
		≥ 80%	54,82	0,001
	60-79%	≤ 39%	-67,97	0,003
		40-59%	-18,05	0,343
		≥ 80%	36,77	0,025
RV/TLC (%)	≤ 39%	40-59%	67,45	0,000
		60-79%	98,96	0,000
		≥ 80%	134,56	0,000
	40-59%	≤ 39%	-67,45	0,000
		60-79%	31,51	0,008
		≥ 80%	67,11	0,000
	60-79%	≤ 39%	-98,96	0,000
		40-59%	-31,51	0,008
		≥ 80%	35,60	0,001

Legenda: FEV₁ - forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; FEV₁ post – posle ergospirometrije; SR_{tot} – ukupni specifični otpor, RV – rezidualni volumen, RV/TLC – odnos rezidualnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta.

Analiza podataka ispitanika dobijenih u toku ergospirometrije prema različitim vrednostima FEV₁

Grupa ispitanika sa najnižim vrednostima FEV₁ dostiže najniže vrednosti W_{peak} (p=0,000). Pri maksimalnom opterećenju postoji statistički značajna razlika između grupa u odnosu na srčanu i disajnu rezervu i skor disajnog napora po Borgu. Razlika nije značajna u odnosu na skor zamora nogu po Borgu (tabela 5).

Tabela 5. Poređenje po grupama FEV₁ u odnosu na parametre koji određuju intenzitet opterećenja u toku ergospirometrije

Parametar	Grupe po FEV ₁ (%)	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
HRR W_{peak} (1/min)	≤39%	8	23,88	14,01	0,023
	40-59%	13	22,15	11,19	
	60-79%	14	22,64	17,80	
	≥80%	29	12,79	9,09	
	Ukupno	64	18,23	13,15	
RR W_{peak} (%)	≤39%	8	-68,50	49,53	0,000
	40-59%	13	4,54	33,57	
	60-79%	14	19,79	14,38	
	≥80%	29	33,62	12,67	
	Ukupno	64	11,92	40,80	
W_{peak}/pred (%)	≤39%	8	63,25	13,46	0,000
	40-59%	13	78,00	12,40	
	60-79%	14	95,86	13,20	
	≥80%	29	90,03	17,16	
	Ukupno	64	85,52	18,00	
Skor dispneje po Borgu	≤39%	8	8,38	2,26	0,004
	40-59%	13	6,31	1,60	
	60-79%	14	6,64	1,28	
	≥80%	29	6,14	1,25	
	Ukupno	64	6,56	1,61	
Skor zamora nogu po Borgu	≤39%	8	8,50	0,76	0,727
	40-59%	13	8,92	0,64	
	60-79%	14	8,57	1,74	
	≥80%	29	8,55	0,83	
	Ukupno	64	8,63	1,05	

Legenda: HRR- srčana rezerva; RR – disajna rezerva; Vd/Vt – odnos ventilacije mrtvog prostora i disajnog volumena; W_{peak} – vršno opterećenje; FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; SD – standardna devijacija.

Potrošnja kiseonika i stepen oksigenacije

Korišćenjem jednofaktorske analize varijanse dobijena je visoko statistički značajna razlika između vrednosti FEV₁ i VO₂/kg na AT (p=0,004) i na W_{peak} (p=0,000). Osim toga, postoji značajna statistička razlika i prema stepenu oksigenacije između grupa - PaO₂ na W_{peak} i SaO₂ na W_{peak} (p=0,000). Klinički značajno sniženje vrednosti SaO₂ ispod 90%, ima samo grupa ispitanika sa FEV₁≤39% (tabela 6).

Tabela 6. Poređenje po grupama FEV₁ u odnosu na potrošnju kiseonika i oksigenaciju u toku ergospirometrije

Parametri	Grupe po FEV ₁ (%)	Broj	Srednja vrednost	SD	p
VO ₂ /kg AT (ml/kg/min)	≤ 39%	8	16,99	3,42	0,004
	40-59%	13	18,19	6,17	
	60-79%	14	20,70	7,53	
	≥ 80%	29	24,41	5,88	
	Ukupno	64	21,41	6,67	
VO ₂ /kg W _{peak} (ml/kg/min)	≤ 39%	8	24,14	4,80	0,000
	40-59%	13	29,49	6,30	
	60-79%	14	32,14	7,06	
	≥80%	29	36,50	5,22	
	Ukupno	64	32,58	7,11	
VO _{2peak} /pred (%)	≤ 39%	8	54,00	9,23	0,000
	40-59%	13	73,92	12,78	
	60-79%	14	81,43	13,48	
	≥ 80%	29	89,14	12,28	
	Ukupno	64	79,97	16,66	
PaO ₂ W _{peak} (kPa)	≤ 39%	8	8,66	1,39	0,000
	40-59%	13	12,74	3,43	
	60-79%	14	13,06	2,10	
	≥80%	28	16,23	2,42	
	Ukupno	63	13,84	3,52	
SaO ₂ W _{peak} (%)	≤ 39%	8	85,25	4,77	0,000
	40-59%	13	91,05	4,38	
	60-79%	14	90,14	7,09	
	≥ 80%	29	94,45	2,69	
	Ukupno	64	91,45	5,48	

Legenda: VO₂/kg – potrošnja kiseonika po kilogramu telesne težine; VO_{2peak}/pred – potrošnja kiseonika na vršnom opterećenju; AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; V_E/VCO₂ – disajni ekvivalent za ugljen-dioksid; FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika; SaO₂ – saturacija hemoglobina kiseonikom; SD – standardna devijacija

Posmatrajući VO_2/kg na AT, međusobnim poređenjima utvrđeno je da je statistički značajna razlika najizraženija između grupa s najnižim i najvišim vrednostima FEV_1 . Razlika u ovom ispitivanom parametru postoji i između grupa sa blažim i umereno-teškim prema normalnim vrednostima FEV_1 . Značajnost razlike između različitih grupa ispitanika je izraženija na W_{peak} . Sniženje vrednosti SaO_2 i PaO_2 je statistički najizraženije u grupi ispitanika s najnižim vrednostima FEV_1 u odnosu na sve ostale grupe. Međutim, postoji statistički značajna razlika i između grupa sa umereno-teškim (60-79%) i blagim sniženjem ($\geq 80\%$) FEV_1 u odnosu na PaO_2 ($p=0,000$) i SaO_2 ($p=0,001$) na W_{peak} (tabela 7).

Tabela 7. Poređenje između grupa FEV_1 u odnosu na potrošnju kiseonika i oksigenaciju u toku ergospirometrije

Parametri	FEV_1 (%)	Grupe po FEV_1 (%)	Prosečna razlika	p
VO_2/kg AT (ml/kg/min)	$\leq 39\%$	40-59%	-1,20	0,663
		60-79%	-3,71	0,177
		$\geq 80\%$	-7,43	0,004
	40-59%	$\leq 39\%$	1,20	0,663
		60-79%	-2,50	0,292
		$\geq 80\%$	-6,22	0,003
	60-79%	$\leq 39\%$	3,71	0,177
		40-59%	2,50	0,292
		$\geq 80\%$	-3,72	0,067
VO_2/kg W_{peak} (ml/kg/min)	$\leq 39\%$	40-59%	-5,35	0,046
		60-79%	-8,01	0,003
		$\geq 80\%$	-12,36	0,000
	40-59%	$\leq 39\%$	5,35	0,046
		60-79%	-2,65	0,243
		$\geq 80\%$	-7,00	0,001
	60-79%	$\leq 39\%$	8,01	0,003
		40-59%	2,65	0,243
		$\geq 80\%$	-4,35	0,026
$VO_{2peak}/pred$ (%)	$\leq 39\%$	40-59%	-19,92	0,001
		60-79%	-27,43	0,000
		$\geq 80\%$	-35,14	0,000
	40-59%	$\leq 39\%$	19,92	0,001
		60-79%	-7,51	0,120
		$\geq 80\%$	-15,21	0,000
	60-79%	$\leq 39\%$	27,43	0,000
		40-59%	7,51	0,120
		$\geq 80\%$	-7,71	0,060
PaO_2 W_{peak} (kPa)	$\leq 39\%$	40-59%	-4,07	0,001
		60-79%	-4,39	0,000

		≥ 80%	-7,56	0,000
		≤ 39%	4,07	0,001
	40-59%	60-79%	-0,32	0,740
		≥ 80%	-3,48	0,000
		≤ 39%	4,39	0,000
	60-79%	40-59%	0,32	0,740
		≥ 80%	-3,16	0,000
		40-59%	-5,79	0,006
	≤ 39%	60-79%	-3,89	0,059
		≥ 80%	-9,19	0,000
		≤ 39%	5,79	0,006
	40-59%	60-79%	1,90	0,283
		≥ 80%	-3,40	0,029
		≤ 39%	3,89	0,059
	60-79%	40-59%	-1,90	0,283
		≥ 80%	-5,30	0,001

Legenda: VO_2/kg – potrošnja kiseonika po kilogramu telesne težine; $VO_{2peak}/pred$ – potrošnja kiseonika na vršnom opterećenju; AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; V_E/VCO_2 – disajni ekvivalent za ugljen-dioksid; FEV_1 – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; PaO_2 – parcijalni pritisak kiseonika; SaO_2 – saturacija hemoglobina kiseonikom.

Produkcija ugljen-dioksida i efikasnost ventilacije

Analizom podataka dobijena je visoko statistički značajna razlika između grupa ispitanika sa različitim vrednostima FEV_1 u odnosu na BRI na AT i W_{peak} ($p=0,000$). Na anaerobnom pragu i pri maksimalnom opterećenju vrednost BRI je manja, što je veća vrednost FEV_1 . Postoji statistički značajno manja vrednost disajnog ekvivalenta za CO_2 na AT kod ispitanika s višim vrednostima FEV_1 , koja nije pokazana na W_{peak} . Uz to, bolesnici s višim vrednostima FEV_1 imaju statistički niže vrednosti $PaCO_2$ na W_{peak} (tabela 8).

Tabela 8. Poređenje po grupama FEV_1 u odnosu na parametre koji određuju efikasnost ventilacije

Parametri	Grupe po FEV_1 (%)	Broj ispitanika	Srednja vrednost	SD	p
BRI AT	≤39%	8	0,78	0,22	
	40-59%	13	0,48	0,13	
	60-79%	14	0,44	0,15	
	≥80%	29	0,35	0,11	
	Ukupno	64	0,45	0,19	0,000
BRI W_{peak}	≤39%	8	1,29	0,26	
	40-59%	13	0,89	0,19	
	60-79%	14	0,84	0,21	

	≥80%	29	0,66	0,13	
	Ukupno	64	0,82	0,27	0,000
PaCO₂ W_{peak} (kPa)	≤39%	8	5,47	0,83	
	40-59%	13	4,44	10,19	
	60-79%	14	4,40	0,77	
	≥80%	28	3,84	0,73	
	Ukupno	63	4,30	0,99	0,000
V_E/VCO₂ AT	≤ 39%	8	38,20	5,43	
	40-59%	13	34,49	5,12	
	60-79%	14	33,15	5,14	
	≥ 80%	29	31,78	4,76	
	Ukupno	64	33,43	5,31	0,017
V_E/VCO₂ W_{peak}	≤ 39%	8	34,45	3,24	
	40-59%	13	31,38	4,74	
	60-79%	14	32,97	3,84	
	≥ 80%	29	32,25	4,13	
	Ukupno	64	32,51	4,11	0,389

Legenda: VO₂/kg – potrošnja kiseonika po kilogramu telesne težine; VO_{2peak}/pred – potrošnja kiseonika na vršnom opterećenju; AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; V_E/VCO₂ – disajni ekvivalent za ugljen-dioksid; FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; SD – standardna devijacija

Međusobnim poređenjem grupa ispitanika po vrednosti FEV₁, dobijeni su podaci koji ukazuju da su vrednosti BRI na AT i W_{peak} statistički značajno više u ispitanika s najnižom vrednošću FEV₁, u odnosu na sve ostale grupe.

Disajni ekvivalent za CO₂ na AT i PaCO₂ na W_{peak} imaju značajno statistički više vrednosti u grupi ispitanika sa najnižim vrednostima FEV₁ u odnosu na sve ostale grupe. (tabela 9).

Tabela 9. Poređenje između grupa FEV₁ (%) u odnosu na parametre koji određuju efikasnost ventilacije

Parametri	FEV ₁ (%)	Grupe po FEV ₁ (%)	Prosečna razlika	p
BRI AT	≤ 39%	40-59%	0,301	0,000
		60-79%	0,346	0,000
		≥80%	0,434	0,000
	40-59%	≤ 39%	-0,307	0,000
		60-79%	0,038	0,464
		≥80%	0,127	0,007
60-79%	≤ 39%	-0,346	0,000	
	40-59%	-0,038	0,464	

		$\geq 80\%$	0,088	0,051
BRI W_{peak}	$\leq 39\%$	40-59%	0,403	0,000
		60-79%	0,453	0,000
		$\geq 80\%$	0,633	0,000
	40-59%	$\leq 39\%$	-0,403	0,000
		60-79%	0,049	0,471
		$\geq 80\%$	0,229	0,000
	60-79%	$\leq 39\%$	-0,453	0,000
		40-59%	-0,049	0,471
		$\geq 80\%$	0,179	0,003
	V_E/VCO_2 AT	$\leq 39\%$	40-59%	3,71
60-79%			5,05	0,026
$\geq 80\%$			6,42	0,002
40-59%		$\leq 39\%$	-3,71	0,104
		60-79%	1,34	0,488
		$\geq 80\%$	2,71	0,110
60-79%		$\leq 39\%$	-5,05	0,026
		40-59%	-1,34	0,488
		$\geq 80\%$	1,37	0,404
$PaCO_2$ W_{peak}		$\leq 39\%$	40-59%	1,024
	60-79%		1,061	0,007
	$\geq 80\%$		1,627	0,000
	40-59%	$\leq 39\%$	-1,024	0,010
		60-79%	0,037	0,911
		$\geq 80\%$	0,602	0,041
	60-79%	$\leq 39\%$	-1,061	0,007
		40-59%	-0,037	0,911
		$\geq 80\%$	0,565	0,049

Legenda: AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; V_E/VCO_2 – disajni ekvivalent za ugljen-dioksid; FEV_1 – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; $PaCO_2$ – parcijalni pritisak ugljen-dioksida; BRI – indeks disajne rezerve.

Vrednosti maksimalnih inspirijumskih i ekspirijumskih pritisaka

Analizom podataka između grupa ispitanika, grupisanih po vrednosti FEV_1 , utvrđeno je da postoji razlika između vrednosti MIP i MEP. Što su vrednosti FEV_1 niže, to su niže i vrednosti MIP i MEP, ali ove razlike nisu statistički značajne (tabela 10).

Tabela 10. Vrednosti maksimalnih inspirijumskih i ekspirijumskih pritisaka kod ispitanika grupisanih po vrednosti FEV₁

Parametar	Grupe po FEV ₁ (%)	Broj ispitanika	Prosečna vrednost (%)	SD	p
MIP (%)	≤39%	8	88,38	37,59	0,873
	40-59%	13	88,77	29,35	
	60-79%	14	96,29	26,51	
	≥80%	29	93,31	24,31	
	Ukupno	64	92,42	27,16	
MEP (%)	≤39%	8	64,50	22,67	0,218
	40-59%	13	67,23	24,17	
	60-79%	14	69,86	28,64	
	≥80%	29	79,52	18,91	
	Ukupno	64	73,03	23,12	

Legenda: MIP – maksimalni inspirijumski pritisak; MEP – maksimalni ekspirijumski pritisak; FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; SD – standardna devijacija.

Ispitivanje uticaja stanja uhranjenosti na parametre funkcije pluća i kardiopulmonalnu utreniranost

Prema stepenu uhranjenosti izraženih kao ITM, svi ispitanici su podeljeni u četiri grupe:

1. Odrasli bolesnici s ITM < 18,5 kg/m² ili deca i adolescenti čiji je Z-skor ITM < -2SD za uzrast i pol (grupa neuhranjenih ispitanika);
2. Odrasli bolesnici s ITM 18,5-20 kg/m² ili deca i adolescenti čiji je Z-skor ITM -2 do -1SD za uzrast i pol (grupa pothranjenih ispitanika);
3. Odrasli bolesnici s ITM 20-25 kg/m² ili deca i adolescenti čiji je Z-skor ITM -1 do +1SD za uzrast i pol (grupa normalno uhranjenih ispitanika), i
4. Odrasli bolesnici s ITM > 25 kg/m² ili deca i adolescenti čiji je Z-skor ITM > 1SD za uzrast i pol (grupa prekomerno uhranjenih ispitanika).

Od ukupnog broja ispitanika 20,3% su bili neuhranjeni, 21,9% pothranjeni, 46,9% normalno uhranjeni i 10,9% prekomerno uhranjeni.

Analiza vrednosti Chrispin-Norman-ovog skora, parametara plućne funkcije i snage disajnih mišića prema stanju uhranjenosti

Pokazana je visoko statistički značajna razlika u vrednosti CNS i parametara plućne funkcije između različito uhranjenih ispitanika. Međutim, nezavisno od stepena uhranjenosti, vrednosti MIP-a i MEP-a ne razlikuju se značajno po grupama (tabela 11).

Tabela 11. Analiza rezultata radiografskog skora, parametara plućne funkcije i snage disajnih mišića kod ispitanika grupisanih po stepenu uhranjenosti

Parametri	Grupe po ITM	Broj	Prosečna vrednost	SD	p
Chrispin Normanov skor	1	13	17,15	6,94	
	2	14	11,43	6,89	
	3	30	8,17	4,98	
	4	7	6,00	4,24	
	Ukupno	64	10,47	6,80	0,000
FEV1 (%)	1	13	46,75	18,05	
	2	14	71,39	23,60	
	3	30	86,09	24,00	
	4	7	93,81	24,20	
	Ukupno	64	75,73	27,62	0,000
SRtot (%)	1	13	460,60	190,91	
	2	14	290,63	114,54	
	3	30	259,49	185,02	
	4	7	237,93	50,51	
	Ukupno	64	304,80	179,38	0,003
RV/TLC (%)	1	13	225,53	49,19	
	2	14	170,89	54,24	
	3	30	152,55	42,70	
	4	7	143,80	33,47	
	Ukupno	64	170,43	53,59	0,000
MIP (%)	1	13	85,15	33,95	
	2	14	99,14	26,80	
	3	30	91,97	25,88	
	4	7	94,43	20,44	
	Ukupno	64	92,42	27,16	0,617
MEP (%)	1	13	62,46	23,01	
	2	14	72,36	26,73	
	3	30	76,93	21,97	
	4	7	77,29	18,19	
	Ukupno	64	73,03	23,12	0,286

Legenda: ITM – indeks telesne mase; SD – standardna devijacija; FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; SRtot – ukupni specifični otpor; RV/TLC – odnos rezidualnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta.

Uzajamnim poređenjem grupa, pokazano je da se grupa 1 (neuhranjeni), statistički značajno razlikuje od svih ostalih grupa u odnosu na sve ispitivane parametre, izuzev u vrednostima MIP i MEP.

Grupa 2 (pothranjeni) ima statistički značajno veće vrednosti CNS i manje vrednosti FEV₁ u odnosu na grupu 4 (prekomerno uhranjeni). Razlike nema između grupa po ostalim ispitivanim parametrima (tabela 12).

Tabela 12. Uzajamno poređenje između grupa prema radiografskom skor i parametrima plućne funkcije

Parametri	Grupe po ITM	Stanje uhranjenosti	Prosečna razlika	p
Chrispin Normanov skor	1	2	5,73	0,013
		3	8,99	0,000
		4	11,15	0,000
	2	1	-5,73	0,013
		3	3,26	0,088
		4	5,43	0,048
	3	1	-8,99	0,000
		2	-3,26	0,088
		4	2,17	0,378
FEV1 (%)	1	2	-24,64	0,007
		3	-39,34	0,000
		4	-47,06	0,000
	2	1	24,64	0,007
		3	-14,70	0,052
		4	-22,42	0,038
	3	1	39,34	0,000
		2	14,70	0,052
		4	-7,72	0,424
SRtot (%)	1	2	169,97	0,009
		3	201,11	0,000
		4	222,67	0,005
	2	1	-169,97	0,009
		3	31,14	0,560
		4	52,70	0,491
	3	1	-201,11	0,000
		2	-31,14	0,560
		4	21,56	0,755
RV/TLC (%)	1	2	54,65	0,003
		3	72,98	0,000
		4	81,73	0,000
	2	1	-54,65	0,003
		3	18,34	0,223
		4	27,09	0,208
	3	1	-72,98	0,000

2	-18,34	0,223
4	8,75	0,652

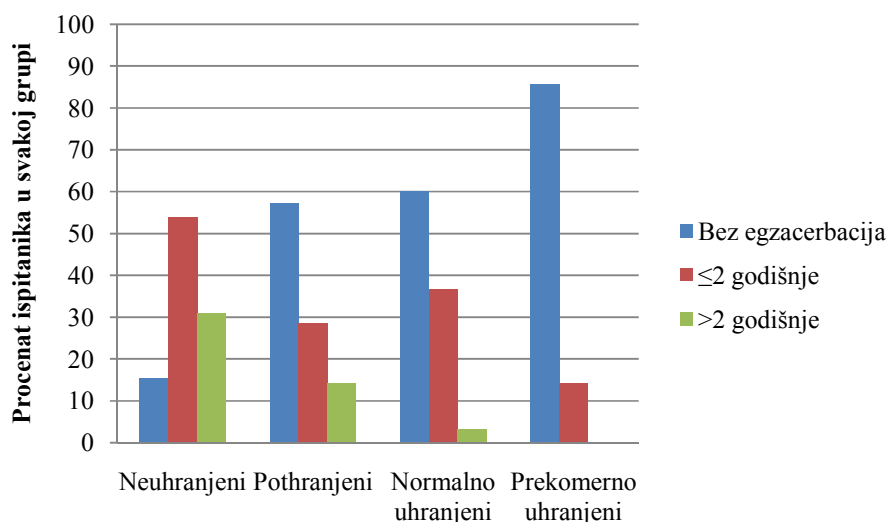
Legenda: ITM – indeks telesne mase; SD – standardna devijacija; FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; SRtot – ukupni specifični otpor; RV/TLC – odnos rezidualnog volumena i ukupnog plućnog kapaciteta.

Analiza učestalosti egzacerbacija prema stepenu uhranjenosti

Ispitivano je prisustvo učestalosti egzacerbacija plućne bolesti i stepena uhranjenosti obolelih od CF (tabela 13 i grafikon 1).

Tabela 13. Analiza učestalosti egzacerbacija prema stepenu uhranjenosti

		Uhranjenost (po grupama)					
			1	2	3	4	Ukupno
Učestalost egzacerbacija	Bez egzacerbacija	Broj	2	8	18	6	34
		%	15,4%	57,1%	60,0%	85,7%	53,2%
	Do 2 godišnje	Broj	7	4	11	1	23
		%	53,8%	28,6%	36,7%	14,3%	35,9%
	Više od 2 godišnje	Broj	4	2	1	0	7
		%	30,8%	14,3%	3,3%	0%	10,9%
Ukupno	Broj	13	14	30	7	64	
	%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	



Grafikon 1. Učestalost egzacerbacija prema stepenu uhranjenosti

Testom po Kruskall-Wallisovom pokazana je visoko statistički značajna razlika između stepena uhranjenosti i učestalosti egzacerbacija ($p=0,000$). Testom po Mann-Whitneyu pokazano je da postoji visoko statistički značajna razlika između neuhranjenih i svih ostalih grupa pojedinačno ($p=0,000$). Nema statistički značajne razlike u učestalosti egzacerbacija između pothranjenih, normalno i prekomerno uhranjenih. Takođe, nema međusobne razlike između grupa 3 i 4.

Analiza podataka dobijenih ergospirometrijom između grupa ispitanika po stepenu uhranjenosti

Jednofaktorskom analizom varijanse pokazano je postojanje statistički značajne razlike između grupa u odnosu na disajnu rezervu pri W_{peak} ($p=0,048$) (tabela 14). Uzajamnim poređenjem između grupa pokazana je statistički značajna razlika između grupe 1 (nehranjeni) i 3 (normalno uhranjeni) ($p=0,005$).

Tabela 14. Analiza parametara koji određuju intenzitet opterećenja između grupa prema stepenu uhranjenosti

Parametar	Uhranjenost po grupama	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
HRR W_{peak} (1/min)	1	13	20,69	15,27	0,382
	2	14	21,57	16,80	
	3	30	17,03	10,41	
	4	7	12,14	11,17	
	Ukupno	64	18,23	13,15	
RR W_{peak} (%)	1	13	-15,08	50,94	0,048
	2	14	13,36	32,68	
	3	30	22,40	34,58	
	4	7	14,29	45,31	
	Ukupno	64	11,92	40,80	
$W_{peak}/pred$ (%)	1	13	76,92	17,98	0,084
	2	14	90,29	19,32	
	3	30	88,97	17,17	
	4	7	77,14	12,90	
	Ukupno	64	85,52	18,00	
Skor dispneje po Borgu	1	13	7,00	2,00	0,691
	2	14	6,64	1,55	
	3	30	6,40	1,43	
	4	7	6,29	1,89	
	Ukupno	64	6,56	1,61	
Skor zamora nogu po Borgu	1	13	8,15	1,68	
	2	14	8,86	0,77	
	3	30	8,70	0,84	

4	7	8,71	0,76	
Ukupno	64	8,63	1,05	0,322

Legenda: HRR- srčana rezerva; RR – disajna rezerva; W_{peak} – vršno opterećenje; SD – standardna devijacija.

Analiza potrošnje kiseonika i stepena oksigenacije prema stepenu uhranjenosti

Upotrebom jednofaktorske analize varijanse pokazano je postojanje statistički značajne razlike između grupa u odnosu vrednosti PaO_2 pri vršnom opterećenju i odsustvo značajnosti razlike između ostalih ispitivanih parametara (tabela 15).

Tabela 15. Poređenje po stepenu uhranjenosti u odnosu na potrošnju kiseonika i stepen oksigenacije u toku ergospirometrije

Parametar	Uhranjenost po grupama	Broj	Prosečna vrednost	SD	p
VO_2/kg AT (ml/kg/min)	1	13	18,85	4,92	
	2	14	20,32	7,34	
	3	30	23,17	6,86	
	4	7	20,80	6,50	
	Ukupno	64	21,41	6,67	0,221
$VO_2/kg/W_{peak}$ (ml/kg/min)	1	13	29,29	5,96	
	2	14	32,41	7,96	
	3	30	34,15	7,33	
	4	7	32,27	5,27	
	Ukupno	64	32,58	7,11	0,237
$VO_2/kg/pred W_{peak}$ (%)	1	13	70,31	17,51	
	2	14	79,29	17,57	
	3	30	83,87	14,67	
	4	7	82,57	17,42	
	Ukupno	64	79,97	16,66	0,099
$PaO_2 W_{peak}$ (kPa)	1	13	11,59	4,12	
	2	14	12,56	2,64	
	3	30	14,95	2,97	
	4	7	15,65	3,60	
	Ukupno	64	13,84	3,52	0,006
$SaO_2 W_{peak}$ (%)	1	13	88,08	5,56	
	2	14	91,14	6,24	
	3	30	92,89	5,02	
	4	7	92,14	3,39	
	Ukupno	64	91,45	5,48	0,064

Legenda: VO_2/kg – potrošnja kiseonika po kilogramu telesne težine; $VO_{2peak}/pred$ – potrošnja kiseonika na vršnom opterećenju; AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; PaO_2 – parcijalni pritisak kiseonika; SaO_2 – saturacija hemoglobina kiseonikom.

Uzajamnim poređenjem grupa pokazano postojanje statistički značajne razlike između grupa 1 (neuhranjeni), 3 i 4 (normalno uhranjeni i gojazni) (tabela 16).

Tabela 16. Uzajamno poređenje po stepenu uhranjenosti u odnosu na potrošnju kiseonika i oksigenaciju u toku ergospirometrije

Parametar	Uhranjenost po grupama	Uhranjenost po grupama	Prosečna razlika	p
PaO ₂ W _{peak} (kPa)	1	2	-0,97	0,448
		3	-3,36	0,003
		4	-4,05	0,010
	2	1	0,97	0,448
		3	-2,39	0,030
		4	-3,08	0,047
	3	1	3,36	0,003
		2	2,39	0,030
		4	-0,69	0,613

Legenda: PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika.

Analiza produkcije ugljen-dioksida i efikasnosti ventilacije prema stepenu uhranjenosti

Nema statistički značajne razlike između grupa ispitanika različite uhranjenosti u odnosu na parametre koji određuju efikasnost ventilacije, izuzev BRI na vršnom opterećenju (tabela 17). Uzajamnim poređenjem grupa, pokazano je da BRI W_{peak} ima statistički značajnije veću vrednost kod neuhranjenih u odnosu na normalno uhranjene (p=0,001) i prekomerno uhranjene ispitanike (p=0,035).

Tabela 17. Analiza efikasnosti ventilacije prema stepenu uhranjenosti

Parametar	Uhranjenost po grupama	Broj	Prosečna vrednost	SD	p
V _E /VCO ₂ AT	1	13	35,85	5,53	
	2	14	32,49	4,24	
	3	30	32,94	5,61	
	4	7	32,99	5,22	
	Ukupno	64	33,43	5,31	0,333
V _E /VCO ₂ W _{peak}	1	13	33,50	4,22	
	2	14	32,31	3,83	
	3	30	32,27	4,26	
	4	7	32,06	4,42	
	Ukupno	64	32,51	4,11	0,815

BRI AT	1	13	0,56	0,25	
	2	14	0,45	0,21	
	3	30	0,41	0,16	
	4	7	0,37	0,10	
	Ukupno	64	0,45	0,19	0,090
BRI W_{peak}	1	13	1,02	0,34	
	2	14	0,86	0,27	
	3	30	0,74	0,19	
	4	7	0,76	0,23	
	Ukupno	64	0,82	0,27	0,012
PaCO₂ W_{peak} (kPa)	1	13	4,74	1,37	
	2	14	4,55	0,67	
	3	30	4,05	0,90	
	4	7	4,06	0,79	
	Ukupno	64	4,30	0,99	0,127

Legenda: AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; V_E/VCO₂ – disajni ekvivalent za ugljen-dioksid; BRI – indeks disajne- rezerve; SD – standardna devijacija

Ispitivanje uticaja snage disajnih mišića na parametre funkcije pluća i kardiopulmonalnu utreniranost

Snaga disajnih mišića indirektno je izražavana vrednostima maksimalnih inspirijumskih i ekspirijumskih pritisaka.

Prema vrednostima MIP i MEP, ispitanici su svrstani u tri grupe, u cilju međusobnog upoređivanja parametara funkcije pluća i CPET.

1. Vrednosti MIP, odnosno MEP $\geq 80\%$ od predviđene za uzrast i pol – normalne vrednosti.
2. Vrednosti MIP, odnosno MEP od 60-79% - umereno snižene.
3. Vrednosti MIP, odnosno MEP $\leq 59\%$ - značajno snižene.

Analiza uticaja vrednosti maksimalnog inspirijumskog pritiska

Prosečna vrednost MIP u celoj kohorti iznosi $92,42 \pm 27,16\%$. Od ukupnog broja ispitanika 41 (64,1%) ima normalne vrednosti MIP, 16 (25%) umereno snižene vrednosti, a 7 (10,9%) značajno snižene vrednosti.

Analiza uticaja vrednosti maksimalnog inspirijumskog pritiska na parametre funkcije pluća

Nije utvrđena statistički značajna razlika između grupa ispitanika u odnosu na vrednosti parametara funkcije pluća (tabela 18).

Tabela 18. Analiza rezultata parametara plućne funkcije kod ispitanika grupisanih po vrednosti MIP

Parametar	Grupe prema vrednosti MIP	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
FEV ₁ (%)	1	41	79,00	27,73	0,404
	2	16	71,78	27,60	
	3	7	65,60	27,27	
	Ukupno	64	75,73	27,62	
SRtot (%)	1	41	275,15	156,16	0,212
	2	16	355,89	220,27	
	3	7	361,64	193,06	
	Ukupno	64	304,80	179,38	
RV/TLC (%)	1	41	164,10	54,02	0,416
	2	16	178,43	53,47	
	3	7	189,19	51,96	
	Ukupno	64	170,43	53,59	

Legenda: SD – standardna devijacija; FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; SRtot – ukupni specifični otpor; RV/TLC – odnos rezidualnog volumena i ukupnog plućnog kapaciteta; MIP – maksimalni inspirijumski pritisak.

Analiza uticaja vrednosti maksimalnog inspirijumskog pritiska na parametre koji određuju intenzitet opterećenja

Između grupa ispitanika nema statistički značajne razlike u vrednostima vršnog opterećenja u toku CPET, srčane ni disajne rezerve, kao ni vrednosti skorova dispneje i zamora nogu po Borgu (tabela 19).

Tabela 19. Analiza podataka dobijenih ergospirometrijom prema vrednosti MIP-a

Parametar	Grupe prema vrednostima MIP	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
HRR W _{peak} (%)	1	41	8,80	6,90	0,715
	2	16	10,56	7,90	
	3	7	9,43	8,00	
	Ukupno	64	9,31	7,19	
RR W _{peak} (%)	1	41	12,07	41,32	

	2	16	12,31	46,02	
	3	7	10,14	28,22	
	Ukupno	64	11,92	40,80	0,993
W_{peak}/pred (%)	1	41	88,56	17,54	
	2	16	78,94	16,70	
	3	7	82,71	21,62	
	Ukupno	64	85,52	18,00	0,177
Skor dispneje po Borgu	1	41	6,73	1,67	
	2	16	6,13	1,45	
	3	7	6,57	1,62	
	Ukupno	64	6,56	1,61	0,45
Skor zamora nogu po Borgu	1	41	8,80	0,60	
	2	16	8,19	1,80	
	3	7	8,57	0,53	
	Ukupno	64	8,63	1,05	0,133

Legenda: HRR - srčana rezerva; RR – disajna rezerva; W_{peak} – vršno opterećenje; SD – standardna devijacija; MIP - maksimalni inspirijumski pritisak.

Analiza potrošnje kiseonika i stepena oksigenacije prema vrednosti maksimalnog inspirijumskog pritiska

Između ispitanika grupisanih prema različitim vrednostima MIP, nema statistički značajne razlike u odnosu na VO₂ na vršnom opterećenju, ni na anaerobnom pragu. Nije pokazana ni značajnost razlike u odnosu na PaO₂ i SaO₂ na vršnom opterećenju (tabela 20).

Tabela 20. Analiza rezultata potrošnje kiseonika i stepena oksigenacije prema vrednosti MIP

Parametar	Grupe prema vrednosti MIP	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
VO₂/kg AT (ml/kg/min)	1	41	21,26	6,05	
	2	16	20,90	8,92	
	3	7	23,46	4,28	
	Ukupno	64	21,41	6,67	0,686
VO₂/kg W_{peak} (ml/kg/min)	1	41	32,71	6,43	
	2	16	31,76	8,90	
	3	7	33,67	7,35	
	Ukupno	64	32,58	7,11	0,826
VO_{2peak}/pred (%)	1	41	79,39	15,03	
	2	16	80,50	21,12	
	3	7	82,14	16,87	
	Ukupno	64	79,97	16,66	0,914
PaO₂ W_{peak} (kPa)	1	41	13,74	3,71	
	2	15	13,82	3,29	

	3	7	14,47	3,24	
	Ukupno	63	13,84	3,52	0,882
SaO₂ W_{peak} (%)	1	41	91,16	5,63	
	2	16	91,25	5,63	
	3	7	93,57	4,31	
	Ukupno	64	91,45	5,48	0,561

Legenda: VO₂/kg – potrošnja kiseonika po kilogramu telesne težine; VO_{2peak}/pred – potrošnja kiseonika na vršnom opterećenju; AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika; SaO₂ – saturacija hemoglobina kiseonikom; MIP – maksimalni inspirijumski pritisak.

Analiza produkcije ugljen-dioksida i efikasnosti ventilacije prema vrednosti maksimalnog inspirijumskog pritiska

Između ispitanika grupisanih prema različitim vrednostima MIP, nema statistički značajne razlike u odnosu na BRI i V_E/VCO₂ na vršnom opterećenju, ni na anaerobnom pragu. Nije pokazana ni značajnost razlike u odnosu na PaCO₂ na vršnom opterećenju (tabela 21).

Tabela 21. Analiza efikasnosti ventilacije prema vrednosti MIP-a

Parametar	Grupe prema vrednosti MIP	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
BRI AT	1	41	0,42	0,17	
	2	16	0,48	0,20	
	3	7	0,57	0,24	
	Ukupno	64	0,45	0,19	0,115
BRI na W_{peak}	1	41	0,79	0,22	
	2	16	0,89	0,38	
	3	7	0,86	0,16	
	Ukupno	64	0,82	0,27	0,426
V_E/VCO₂ AT	1	41	32,67	5,32	
	2	16	34,09	4,68	
	3	7	36,39	6,11	
	Ukupno	64	33,43	5,31	0,199
V_E/VCO₂ W_{peak}	1	41	32,10	4,27	
	2	16	32,76	3,43	
	3	7	34,27	4,62	
	Ukupno	64	32,51	4,11	0,424
PaCO₂ W_{peak} (kPa)	1	41	4,37	1,05	
	2	15	4,33	0,86	
	3	7	3,78	0,88	
	Ukupno	63	4,30	0,99	0,344

Legenda: AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; V_E/VCO₂ – disajni ekvivalent za ugljen-dioksid; BRI – indeks disajne rezerve; PaCO₂ – parcijalni pritisak ugljen-dioksida; SD – standardna devijacija; MIP – maksimalni inspirijumski pritisak.

Analiza uticaja vrednosti maksimalnog ekspirijumskog pritiska

Prosečna vrednost MEP u celoj kohorti iznosi 73,03±23,12%. Od ukupnog broja ispitanika 23 (36%) ima normalne, 22 (34,4%) umereno snižene vrednosti, a 19 (29,6%) značajno snižene vrednosti MEP.

Analiza uticaja vrednosti maksimalnog ekspirijumskog pritiska na parametre funkcije pluća

Jednofaktorskom analizom varijanse pokazane su statistički značajne razlike između ispitanika grupisanih prema vrednostima MEP prema FEV₁ i SRtot, ali ne i prema RV/TLC (tabela 22).

Tabela 22. Analiza rezultata parametara plućne funkcije kod ispitanika grupisanih po vrednosti MEP

Parametri	Grupe prema vrednosti MEP	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
FEV₁ (%)	1	23	88.91	24.29	0,014
	2	22	67.56	28.95	
	3	19	69.24	24.95	
	Ukupno	64	75.73	27.62	
SRtot%	1	23	234,78	82,74	0,043
	2	22	366,25	258,37	
	3	19	318,39	123,70	
	Ukupno	64	304,80	179,38	
RV/TLC%	1	23	151,97	38,37	0,096
	2	22	185,74	68,67	
	3	19	175,03	44,79	
	Ukupno	64	170,43	53,59	

Legenda: SD – standardna devijacija; FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; SRtot – ukupni specifični otpor; RV/TLC – odnos rezidualnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta; MEP – maksimalni ekspirijumski pritisak.

Analiza uticaja vrednosti maksimalnog ekspirijumskog pritiska na parametre koji određuju intenzitet opterećenja

Jednofaktorskom analizom varijanse nije pokazana statistički značajna razlika između grupa ispitanika s različitim vrednošću MEP u odnosu na dostignuto vršno

opterećenje u toku CPET, srčanu i disajnu rezervu, kao ni vrednosti skorova dispneje i zamora nogu po Borgu (tabela 23).

Tabela 23. Analiza podataka dobijenih ergospirometrijom prema vrednosti MEP-a

Parametar	Grupe prema vrednostima MEP	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
HRR W_{peak} (%)	1	23	8,43	8,25	0,712
	2	22	10,23	6,54	
	3	19	9,32	6,78	
	Ukupno	64	9,31	7,19	
RR W_{peak} (%)	1	23	8,43	8,25	0,117
	2	22	10,23	6,54	
	3	19	9,32	6,78	
	Ukupno	64	9,31	7,19	
$W_{peak/pred}$ (%)	1	23	90,61	18,03	0,234
	2	22	83,27	19,12	
	3	19	81,95	16,05	
	Ukupno	64	85,52	18,00	
Skor dispneje po Borgu	1	23	6,57	1,38	0,554
	2	22	6,82	1,99	
	3	19	6,26	1,41	
	Ukupno	64	6,56	1,61	
Skor zamora nogu po Borgu	1	23	8,74	0,54	0,639
	2	22	8,45	1,47	
	3	19	8,68	0,95	
	Ukupno	64	8,63	1,05	

Legenda: HRR- srčana rezerva; RR – disajna rezerva; W_{peak} – vršno opterećenje; SD – standardna devijacija; MEP-maksimalni ekspirijumski pritisak.

Analiza potrošnje kiseonika i stepena oksigenacije prema vrednosti maksimalnog ekspirijumskog pritiska

Upoređivanjem vrednosti VO_2/kg na AT i W_{peak} , kao i PaO_2 i SaO_2 , nije pokazana statistički značajna razlika između ispitanika s različitim vrednostima MEP (tabela 24).

Tabela 24. Analiza rezultata potrošnje kiseonika i stepena oksigenacije prema vrednosti MEP

Parametar	Grupe prema vrednosti MEP-a	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
VO_2/kg AT (ml/kg/min)	1	23	22,60	4,88	0,563
	2	22	20,60	8,14	
	3	19	20,90	6,81	
	Ukupno	64	21,41	6,67	

VO₂/kg W_{peak} (ml/kg/min)	1	23	34,58	5,56	
	2	22	31,49	8,75	
	3	19	31,41	6,49	
	Ukupno	64	32,58	7,11	0,234
VO_{2peak}/pred (%)	1	23	86,13	15,77	
	2	22	75,09	18,43	
	3	19	78,16	13,77	
	Ukupno	64	79,97	16,66	0,070
PaO₂ W_{peak} (kPa)	1	23	14,74	3,50	
	2	21	12,80	3,84	
	3	19	13,92	3,00	
	Ukupno	63	13,84	3,52	0,189
SaO₂ W_{peak} (%)	1	23	91,59	5,42	
	2	22	89,77	6,75	
	3	19	93,21	3,07	
	Ukupno	64	91,45	5,48	0,133

Legenda: VO₂/kg – potrošnja kiseonika po kilogramu telesne težine; VO_{2peak}/pred – potrošnja kiseonika na vršnom opterećenju; AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika; SaO₂ – saturacija hemoglobina kiseonikom; MEP – maksimalni ekspirijumski pritisak.

Analiza produkcije ugljen-dioksida i efikasnosti ventilacije prema vrednosti maksimalnog ekspirijumskog pritiska

Jednofaktorskom analizom varijanse nije pokazana statistički značajna razlika između grupa s različitim vrednošću MEP i parametara koji određuju efikasnost ventilacije (tabela 25).

Tabela 25. Analiza efikasnosti ventilacije prema vrednosti MEP

Parametar	Grupe prema vrednosti MEP	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
BRI AT	1	23	0,40	0,13	
	2	22	0,48	0,24	
	3	19	0,47	0,18	
	Ukupno	64	0,45	0,19	0,279
BRI W_{peak}	1	23	0,74	0,17	
	2	22	0,88	0,36	
	3	19	0,86	0,22	
	Ukupno	64	0,82	0,27	0,153
V_E/VCO₂ AT	1	23	32,69	4,93	
	2	22	33,85	5,78	
	3	19	33,85	5,36	
	Ukupno	64	33,43	5,31	0,707
V_E/VCO₂ W_{peak}	1	23	32,81	4,75	
	2	22	31,69	4,22	

	3	19	33,08	3,07	
	Ukupno	64	32,51	4,11	0,512
PaCO₂ W_{peak} (kPa)	1	23	4,02	1,02	
	2	21	4,69	1,06	
	3	19	4,19	0,76	
	Ukupno	63	4,30	0,99	0,066

Legenda: AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; V_E/VCO₂ – disajni ekvivalent za ugljen-dioksid; BRI – indeks disajne rezerve; PaCO₂ – parcijalni pritisak ugljen-dioksida; SD – standardna devijacija; MEP – maksimalni ekspirijumski pritisak

Ispitivanje uticaja radiografskih promena na plućima na parametre funkcije pluća i kardiopulmonalnu utreniranost

Prema vrednosti Chrispin i Normanovog skora svi ispitanici su svrstani u četiri grupe u cilju međusobnog poređenja: <10; 10-15; 16-20; >20.

Analiza rezultata parametara plućne funkcije kod ispitanika grupisanih po vrednosti Chrispin-Normanovog skora

Jednofaktorskom analizom varijanse pokazana je visoko statistički značajna razlika između grupa ispitanika s različitim vrednostima CNS, u odnosu na vrednosti parametara funkcije pluća. Više vrednosti CNS praćene su nižim vrednostima FEV₁ i višim vrednostima SRtot i RV/TLC (tabela 26).

Tabela 26. Analiza rezultata parametara plućne funkcije prema vrednosti CNS

Parametri	Grupe po CNS	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
FEV₁ (%)	< 10	32	96,24	17,16	
	10-15	11	64,74	18,22	
	16-20	15	58,45	15,36	
	> 20	6	29,73	8,22	
	Ukupno	64	75,73	27,62	0,000
RV/TLC (%)	< 10	32	137,34	34,17	
	10-15	11	182,95	34,91	
	16-20	15	191,92	42,24	
	> 20	6	270,17	28,91	
	Ukupno	64	170,43	53,59	0,000
SRtot (%)	< 10	32	256,76	172,96	
	10-15	11	310,32	94,80	
	16-20	15	306,57	155,43	
	> 20	6	546,40	222,43	

Ukupno 64 304,80 179,38 0,003

Legenda: SD – standardna devijacija; FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; SR_{tot} – ukupni specifični otpor; RV/TLC – odnos rezidualnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta; CNS – Chrispin-Normanov skor.

Analiza uticaja Chrispin-Normanovog skora na parametre koji određuju intenzitet opterećenja

Jednofaktorskom analizom varijanse je pokazano da ispitanici s nižim vrednostima CNS ostvaruju statistički značajno više vrednosti vršnog opterećenja i imaju značajno više vrednosti disajne rezerve (tabela 27).

Tabela 27. Analiza podataka dobijenih ergospirometrijom prema vrednosti CNS

Parametri	Grupe po CNS	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
HRR W_{peak} (%)	< 10	32	7,97	5,95	
	10-15	11	10,55	10,32	
	16-20	15	9,33	6,48	
	> 20	6	14,17	7,68	
	Ukupno	64	9,31	7,19	0,246
RR W_{peak} (%)	< 10	32	30,31	15,25	
	10-15	11	-1,18	59,19	
	16-20	15	5,53	31,54	
	> 20	6	-46,17	54,98	
	Ukupno	64	11,92	40,80	0,000
W_{peak}/pred (%)	< 10	32	91,00	15,50	
	10-15	11	82,18	13,76	
	16-20	15	86,47	19,91	
	> 20	6	60,00	10,20	
	Ukupno	64	85,52	18,00	0,001
Skor dispneje po Borgu	< 10	32	6,25	1,19	
	10-15	11	6,91	1,58	
	16-20	15	6,40	1,68	
	> 20	6	8,00	2,76	
	Ukupno	64	6,56	1,61	0,081
Skor zamora nogu po Borgu	< 10	32	8,59	0,84	
	10-15	11	8,09	1,81	
	16-20	15	9,00	0,65	
	> 20	6	8,83	0,75	
	Ukupno	64	8,63	1,05	0,167

Legenda: HRR- srčana rezerva; RR – disajna rezerva; W_{peak} – vršno opterećenje; SD – standardna devijacija; CNS – Chrispin-Normanov skor.

Analiza potrošnje kiseonika i stepena oksigenacije prema vrednosti Chrispin-Normanovog skora

Jednofaktorskom analizom varijanse je pokazana visoko statistički značajna razlika između vrednosti CNS-a i parametara koji određuju potrošnju kiseonika i stepen oksigenacije (tabela 28).

Tabela 28. Analiza rezultata potrošnje kiseonika i stepena oksigenacije prema vrednosti CNS

Parametar	Grupe po CNS	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
VO₂/kg AT (ml/kg/min)	< 10	32	23,86	5,75	0,006
	10-15	11	18,00	5,84	
	16-20	15	20,96	7,95	
	> 20	6	15,72	2,64	
	Ukupno	64	21,41	6,67	
VO₂/kg W_{peak} (ml/kg/min)	< 10	32	35,93	5,94	0,000
	10-15	11	28,55	6,12	
	16-20	15	32,15	6,49	
	> 20	6	23,13	3,28	
	Ukupno	64	32,58	7,11	
PaO₂ W_{peak} (kPa)	< 10	31	15,60	2,26	0,000
	10-15	11	14,10	4,23	
	16-20	15	12,13	2,89	
	> 20	6	8,56	1,47	
	Ukupno	63	13,84	3,52	
SaO₂ (%)	< 10	32	93,75	4,61	0,000
	10-15	11	89,64	5,24	
	16-20	15	90,71	4,62	
	> 20	6	84,33	5,35	
	Ukupno	64	91,45	5,48	

Legenda: VO₂/kg – potrošnja kiseonika po kilogramu telesne težine; VO_{2peak}/pred – potrošnja kiseonika na vršnom opterećenju; AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika; SaO₂ – saturacija hemoglobina kiseonikom; CNS – Chrispin-Normanov skor.

Višestrukim uzajamnim poređenjem po Sidaku dobijena je visoko statistički značajna razlika između grupa ispitanika s najvišim i najnižim vrednostima CNS u odnosu na sve ispitivane parametre (tabela 29).

Tabela 29. Poređenje između grupa prema parametrima koji određuju potrošnju kiseonika i stepen oksigenacije

Parametri	CNS	Grupe po CNS	Prosečna razlika	p
VO₂/kg AT (ml/kg/min)	< 10	10-15	5,86	0,01
		15-20	2,90	0,14
		> 20	8,14	0,00
	10-15	< 10	-5,86	0,01
		15-20	-2,96	0,23
		> 20	2,28	0,47
	15-20	< 10	-2,90	0,14
		10-15	2,96	0,23
		> 20	5,24	0,08
VO₂/kg W_{peak} (ml/kg/min)	< 10	10-15	7,38	0,00
		15-20	3,78	0,05
		> 20	12,80	0,00
	10-15	< 10	-7,38	0,00
		15-20	-3,59	0,13
		> 20	5,42	0,08
	15-20	< 10	-3,78	0,05
		10-15	3,59	0,13
		> 20	9,01	0,00
PaO₂ W_{peak} (kPa)	< 10	10-15	1,50	0,13
		15-20	3,47	0,00
		> 20	7,04	0,00
	10-15	< 10	-1,50	0,13
		15-20	1,97	0,08
		> 20	5,54	0,00
	15-20	< 10	-3,47	0,00
		10-15	-1,97	0,08
		> 20	3,57	0,01
SaO₂ (%)	< 10	10-15	4,11	0,02
		15-20	3,04	0,05
		> 20	9,42	0,00
	10-15	< 10	-4,11	0,02
		15-20	-1,07	0,58
		> 20	5,30	0,03
	15-20	< 10	-3,04	0,05
		10-15	1,07	0,58
		> 20	6,37	0,01

Legenda: VO₂/kg – potrošnja kiseonika po kilogramu telesne težine; VO_{2peak}/pred – potrošnja kiseonika na vršnom opterećenju; AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika; SaO₂ – saturacija hemoglobina kiseonikom; CNS – Chrispin-Normanov skor.

Analiza efikasnosti ventilacije kod bolesnika grupisanih po vrednosti Chrispin-Normanovog skora

Korišćenjem jednofaktorske analize varijanse pokazana je visoko statistički značajna razlika između grupa ispitanika s različitim vrednostima CNS u odnosu na vrednosti BRI na AT, BRI na W_{peak} i PaCO_2 (tabela 30).

Tabela 30. Analiza efikasnosti ventilacije prema vrednosti CNS

Parametri	Grupe po CNS	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
V_E/VCO_2 AT	< 10	32	31,93	4,73	0,108
	10-15	11	35,61	4,93	
	16-20	15	34,01	5,57	
	> 20	6	36,03	6,84	
	Ukupno	64	33,43	5,31	
V_E/VCO_2 W_{peak}	< 10	32	32,47	4,12	0,920
	10-15	11	33,25	4,07	
	16-20	15	32,25	3,84	
	> 20	6	31,98	5,61	
	Ukupno	64	32,51	4,11	
BRI AT	< 10	32	0,36	0,10	0,000
	10-15	11	0,45	0,21	
	16-20	15	0,53	0,17	
	> 20	6	0,72	0,29	
	Ukupno	64	0,45	0,19	
BRI W_{peak}	< 10	32	0,69	0,14	0,000
	10-15	11	0,85	0,28	
	16-20	15	0,93	0,22	
	> 20	6	1,22	0,39	
	Ukupno	64	0,82	0,27	
PaCO_2 W_{peak}	< 10	31	3,84	0,75	0,000
	10-15	11	4,52	0,88	
	16-20	15	4,55	0,92	
	> 20	6	5,60	1,13	
	Ukupno	63	4,30	0,99	

Legenda: : AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; V_E/VCO_2 – disajni ekvivalent za ugljen-dioksid; BRI – indeks disajne rezerve; PaCO_2 – parcijani pritisak ugljen-dioksida; SD – standardna devijacija; CNS – Chrispin-Normanov skor.

Višestrukim uzajamnim poređenjem po Sidaku dobijena je visoko statistički značajna razlika između grupa ispitanika s najvišim i najnižim vrednostima CNS (tabela 31).

Tabela 31. Uzajamno poređenje grupa prema vrednosti CNS u odnosu na parametre koji određuju efikasnost ventilacije

Parametri	Grupe po CNS	CNS	Prosečna razlika	p
BRI AT	< 10	10-15	-0,10	0,08
		15-20	-0,17	0,00
		> 20	-0,37	0,00
	10-15	< 10	0,10	0,08
		15-20	-0,07	0,25
		> 20	-0,27	0,00
	16-20	< 10	0,17	0,00
		10-15	0,07	0,25
		> 20	-0,20	0,01
BRI W_{peak}	< 10	10-15	-0,16	0,03
		15-20	-0,24	0,00
		> 20	-0,53	0,00
	10-15	< 10	0,16	0,03
		15-20	-0,08	0,37
		> 20	-0,37	0,00
	16-20	< 10	0,24	0,00
		10-15	0,08	0,37
		> 20	-0,29	0,01
PaCO₂ W_{peak}	< 10	10-15	-0,68	0,03
		15-20	-0,71	0,01
		> 20	-1,76	0,00
	10-15	< 10	0,68	0,03
		15-20	-0,03	0,93
		> 20	-1,07	0,02
	16-20	< 10	0,71	0,01
		10-15	0,03	0,93
		> 20	-1,04	0,01

Legenda: AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; V_E/VCO₂ – disajni ekvivalent za ugljen-dioksid; BRI – indeks disajne rezerve; PaCO₂ – parcijalni pritisak ugljen-dioksida; SD – standardna devijacija; CNS – Chrispin-Normanov skor.

Analiza učestalosti egzacerbacija prema vrednost Chrispin-Normanovog skora

Ispitivano je prisustvo učestalosti egzacerbacija plućne bolesti i stepena radiografskih promena na plućima izraženih Chrispin-Normanovim skorom (tabela 32).

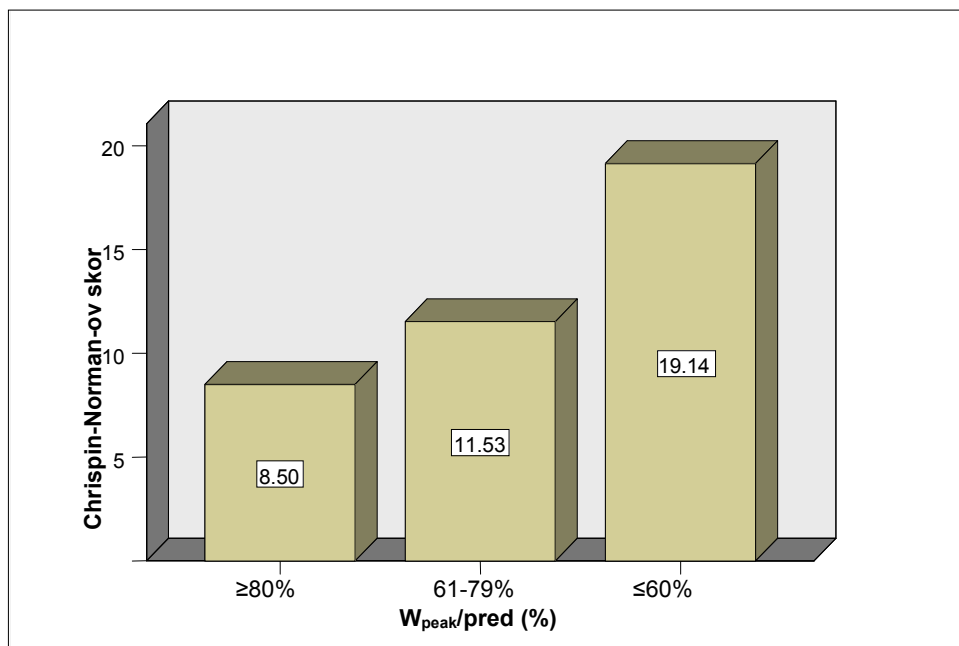
Tabela 32. Analiza učestalosti egzacerbacija prema Chrispin-Normanovom skoru

		Rtg skor				Ukupno	
		< 10	10-15	16-20	> 20		
Broj egzacerbacija	Bez egzacerbacija	Broj	22	8	3	1	34
		%	68,8%	72,7%	20,0%	16,7%	53.1%
	Do 2 godišnje	Broj	8	3	9	3	23
		%	25,0%	27,3%	60,0%	50,0%	35.9%
	Više od 2 godišnje	Broj	2	0	3	2	7
		%	6,3%	0%	20,0%	33,3%	10.9%
Ukupno		Broj	32	11	15	6	64
		%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%	100,0%

Kruskall-Wallis-ovom analizom varijanse dobijena je visoko statistički značajna razlika u broju egzacerbacija u odnosu na vrednosti radiografskog skora ($p=0,001$).

Analiza dostignutog vršnog opterećenja u toku ergospirometrije prema Chrispin-Normanovom skoru

Ispitanici su grupisani prema vrednosti ostvarenog W_{peak} u tri grupe: $\leq 60\%$; 61-79%; $\geq 80\%$, a zatim su upoređivane vrednosti Chrispin-Normanovog skora između grupa. Jednofaktorskom analizom varijanse pokazana je visoko statistički značajna razlika između ovih grupa ispitanika ($p=0,000$) (grafikon 2).



Grafikon 2. Odnos Chrispin-Normanovog skora i vrednosti W_{peak}

Višestrukim uzajamnim poređenjem između grupa po Sidaku, pokazano je da postoji statistički značajna razlika između ostvarenih vrednosti W_{peak} u odnosu na vrednost radiografskog skora (tabela 33).

Tabela 33. Poređenje prema vrednosti W_{peak} u odnosu na CNS

	Grupe po $W_{\text{peak}}/\text{pred} (\%)$	Grupe po $W_{\text{peak}}/\text{pred} (\%)$	Prosečna razlika	P
Skor po Chrispinu i Normanu	$\geq 80\%$	61-79%	-3,03	0,240
		$\leq 60\%$	-10,64(*)	0,000
	61-79%	$\geq 80\%$	3,03	0,240
		$\leq 60\%$	-7,61(*)	0,020
	$\leq 60\%$	$\geq 80\%$	10,64(*)	0,000
		61-79%	7,61(*)	0,020

Legenda: $W_{\text{peak}}/\text{pred}$ – vršno opterećenje.

Ispitivanje uticaja kolonizacije disajnih puteva mikroorganizmima na parametre funkcije pluća i kardiopulmonalnu utreniranost

Kod obolelih od CF koji su učestvovali u istraživanju iz kulture sputuma je najčešće izolovan *Pseudomonas aeruginosa* (61%). Normalna flora je izlovena kod 9,3%, *S.aureus* (uključujući i meticilin-rezistentne sojeve) kod 15,6%, *Burkholderia cepacea* kod 7,8%, a gljivice iz rodova *Aspergillus* ili *Candida* kod 6,3% ispitanika. Između ispitanika, koji su grupisani prema izolatu mikroorganizama iz kulture sputuma, postoji statistički značajna razlika u vrednosti VO_2/kg AT (tabela 34).

Tabela 34. Analiza parametara dobijenih CPET između grupa sa različitom kulturom sputuma

Parametri	NF	SA	PA	BC	Gljivice	p
Broj ispitanika	6 (9,3)	10 (15,6)	39 (61)	5 (7,8)	4 (6,3)	0,025
VO_2/kg AT (ml/kg/min)	22,3±8,3	22,2±6,9	20,2±5,9	27,8±6,9	23,2±5,6	0,049
VO_2/kg W_{peak} (ml/kg/min)	32,9±7,2	33,2±7,8	31,5±6,5	39±6,5	34,9±9,3	0,204
$VO_{2peak}/pred$ (%)	82,2±18,4	86,2±18,9	77,2±15,2	86,8±17,9	80±21	0,645
$W_{peak}/pred$ (%)	74,3±10,4	90,5±17,1	85,1±18,2	87,6±11,3	91,3±29,8	0,622
BRI AT	0,40±0,14	0,43±0,21	0,45±0,18	0,60±0,21	0,38±0,17	0,438
BRI W_{peak}	0,61±0,15	0,83±0,26	0,85±0,25	0,9±0,22	0,94±0,61	0,366

Legenda: NF – normalna flora; SA – *Staphylococcus aureus*; PA – *Pseudomonas aeruginosa*; BC – *Burkholderia cepacea*; VO_2/kg – potrošnja kiseonika po kilogramu telesne težine; $VO_{2peak}/pred$ – potrošnja kiseonika na vršnom opterećenju; AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; BRI – indeks disajne rezerve. Navedene su prosečne vrednosti ± standardna devijacija, a u prvom redu u zagradama su prikazani procenti od ukupnog broja ispitanika.

Značaj kolonizacije disajnih puteva pseudomonasom kod bolesnika sa „težim plućnim fenotipom“

Od ukupnog broja ispitanika izvojeni su oni koji su na jednom alelu imali F508del mutaciju, a na drugom jednu od mutacija klasa I ili II (49), a potom je analizirano da li na parametre funkcije pluća i CPET utiče prisustvo pseudomonasa. To je učinjeno s namerom da se ispituju podaci dobijeni od bolesnika s potencijalno „težim plućnim fenotipom“, koji

je određen prisustvom F508del i neke druge mutacije klasa I ili II, u odnosu na kolonizaciju disajnih puteva pseudomonasom.

Studentovim T-testom nisu pokazane statistički značajno niže vrednosti FEV₁ i više vrednosti RV/TLC, kod bolesnika s „težim plućnim fenotipom“, čiji su disajni putevi kolonizovani pseudomonasom. Nema statistički značajne razlike između grupa u izmerenim vrednostima MIP i MEP (tabela 35).

Tabela 35. Analiza uticaja prisustva pseudomonas aeruginosa u sputumu na parametare plućne funkcije i snagu disajnih mišića kod bolesnika s „težim plućnim fenotipom“

Parametri	Sputum PA	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
FEV ₁ (%)	Ne	22	84,63	28,79	0,054
	Da	27	69,39	25,08	
RV/TLC (%)	Ne	22	164,35	56,34	0,581
	Da	27	173,46	57,67	
MIP (%)	Ne	22	90,23	27,11	0,530
	Da	27	94,70	22,41	
MEP (%)	Ne	22	74,36	15,79	0,441
	Da	27	70,19	20,80	

Legenda: SD – standardna devijacija; FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; RV/TLC – odnos rezidualnog volumena i ukupnog plućnog kapaciteta; MEP – maksimalni ekspirijumski pritisak; MIP – maksimalni inspirijumski pritisak; PA – pseudomonas aeruginosa

U ovoj populaciji bolesnika, nije pokazana statistički značajna razlika između parametara dobijenih u toku CPET u odnosu na kolonizaciju disajnih puteva pseudomonasom (tabela 36).

Tabela 36. Analiza podataka CPET prema prisustvu pseudomonas aeruginosa u sputumu kod bolesnika sa „težim plućnim fenotipom“

Parametri	Sputum PA	Broj ispitanika	Prosečna vrednost	SD	p
VO ₂ /kg AT (ml/kg/min)	da	27	19,48	5,87	0,048
	ne	22	23,28	7,24	
VO ₂ /kg W _{peak} (ml/kg/min)	da	27	31,25	6,71	0,221
	ne	22	33,77	7,54	
VO _{2peak} /pred (%)	da	27	76,85	15,11	0,144
	ne	22	83,68	17,01	
W _{peak}	da	27	84,12	18,0	0,567

	ne	22	88,47	16,7	
BRI AT	da	27	0,46	0,19	0,770
	ne	22	0,44	0,20	
BRI na W_{peak}	da	27	0,85	0,24	0,508
	ne	22	0,79	0,32	

Legenda: VO₂/kg – potrošnja kiseonika po kilogramu telesne težine; VO_{2peak}/pred – potrošnja kiseonika na vršnom opterećenju; AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; V_E/VCO₂ – disajni ekvivalent za ugljen-dioksid; BRI – indeks disajne rezerve; SD – standardna devijacija;

Korelacije između parametara izmerenih u toku ergospirometrije sa ostalim ispitivanim varijablama

Učinjena je analiza korelacije po Pearson-u između parametara izmerenih u toku ergospirometrije i činilaca koji mogu da utiču na njihove vrednosti (funkcije pluća, radiografskog skora, snage disajnih mišića i stepena uhranjenosti). Koeficijent korelacije je visoko statistički značajan između vrednosti FEV₁, RV/TLC i CNS i svih upoređivanih parametara (tabela 37).

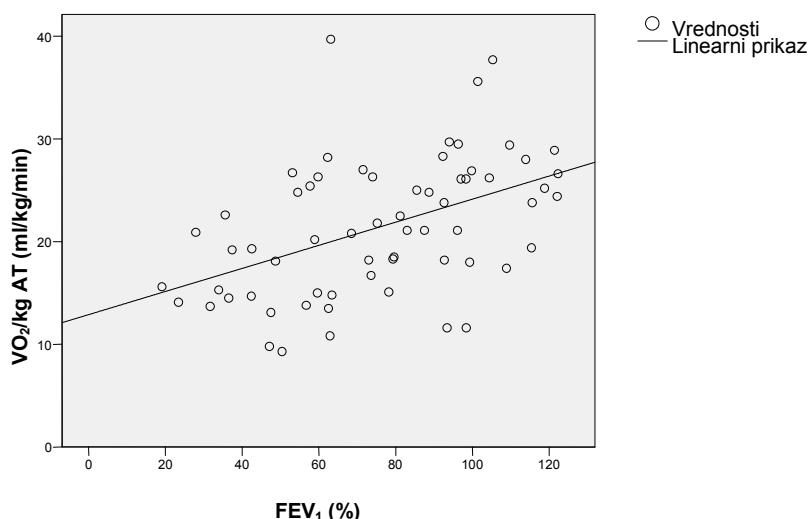
Tabela 37. Koeficijenti korelacije između varijabli izmerenih u toku ergospirometrije i funkcije pluća, radiografskog skora, snage disajnih mišića i stepena uhranjenosti

Parametri	FEV₁ (%)	RV/TLC (%)	CNS	MIP (%)	MEP (%)	ITM (kg/m²)
VO₂/kg AT (ml/kg/min)	0,465(**)	-0,340(**)	-0,400(**)	-0,195	0,132	0,195
VO₂/kg W_{peak} (ml/kg/min)	0,585(**)	-0,476(**)	-0,526(**)	-0,099	0,202	0,203
BRI AT	-0,669(**)	0,724(**)	0,542(**)	-0,277(*)	-0,182	-0,308(*)
BRI W_{peak}	-0,711(**)	0,705(**)	0,617(**)	-0,169	-0,157	-0,374(**)
W_{peak}/pred (%)	0,480(**)	-0,497(**)	-0,380(**)	0,207	0,311(*)	0,092
PaO₂ W_{peak} (kPa)	0,662(**)	-0,694(**)	-0,621(**)	-0,152	0,121	0,424(**)

SaO₂ W_{peak} (%)	0,538(**)	-0,483(**)	-0,487(**)	-0,140	0,018	0,297(*)
---	-----------	------------	------------	--------	-------	----------

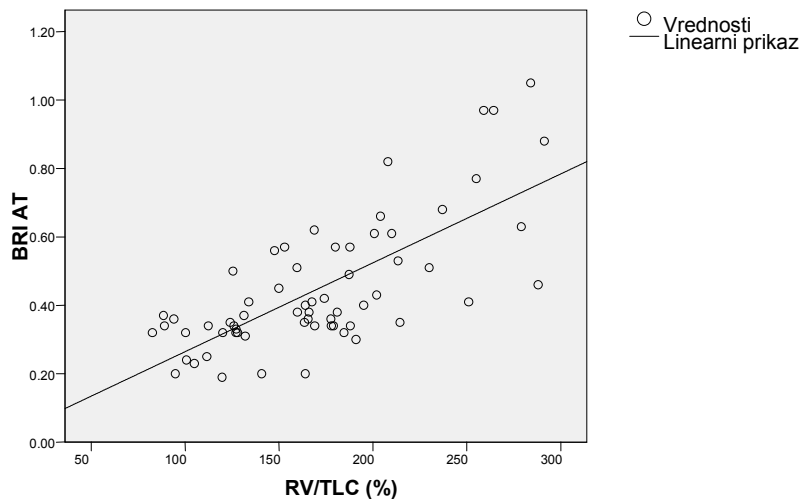
Legenda: VO₂/kg – potrošnja kiseonika po kilogramu telesne težine; AT – anaerobni prag; W_{peak} – vršno opterećenje; BRI – indeks disajne rezerve; FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi; RV/TLC – odnos rezidualnog volumena i totalnog plućnog kapaciteta; MEP – maksimalni ekspirijumski pritisak; MIP – maksimalni inspirijumski pritisak; ITM – indeks telesne mase; PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi; SaO₂ – saturacija hemoglobina kiseonikom; CNS – Chrispin-Normanov skor. Korelacija su značajne na nivou *0,05 i **0,001.

Modelom jednostruke linearne regresije pokazano je da su FEV₁, RV/TLC i CNS nezavisno visoko statistički značajni prediktori vrednosti VO₂/kg na AT. Modelom višestuke linearne regresije urađenom po metodi korak po korak (*stepwise*) pokazano je da je FEV₁ najznačajniji prediktivni činilac vrednosti VO₂/kg na AT (R² 0,217, B=0,112, p=0,000) (grafikon 3).



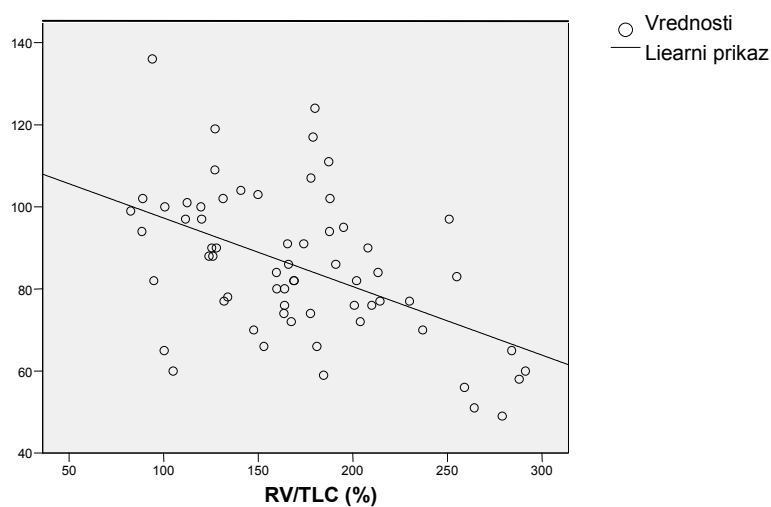
Grafikon 3. Korelacija FEV₁ i VO₂/kg AT

Modelom jednostruke linearne regresije pokazano je da su FEV₁, RV/TLC i CNS nezavisno visoko statistički značajni prediktori vrednosti BRI na AT. Modelom višestuke linearne regresije urađenom po metodi *stepwise* pokazano je da je RV/TLC najznačajniji prediktivni činilac vrednosti BRI na AT (R² 0,524, B=0,003, p=0,000) (grafikon 4).



Grafikon 4. Korelacija RV/TLC i BRI AT

Modelom jednostruke linearne regresije pokazano je da su FEV_1 , RV/TLC i CNS nezavisno visoko statistički značajni prediktori vrednosti maksimalnog opterećenja u toku ergospirometrije. Modelom višestruke linearne regresije urađenom po metodi *stepwise* pokazano je da je RV/TLC najznačajniji prediktivni činilac vrednosti W_{peak} (R^2 0,247, $B=0,167$, $p=0,000$) (grafikon 5).



Grafikon 5. Korelacija RV/TLC i W_{peak}

DISKUSIJA

Iako je još 2001. godine od strane Britanskog udruženja za CF preporučeno izvođenje ergospirometrije jednom godišnje kod bolesnika sa CF, deceniju posle toga ova preporuka se ne sprovodi u većini klinika u Velikoj Britaniji (50). U više od trećine ukupnog broja centara u Nemačkoj gde se leče oboleli od CF, do samo pre nekoliko godina nije rađen CPET (51). Razlog tome je uglavnom nedostatak opreme i školovanog osoblja, neophodnih za izvođenje ovih složenih ispitivanja (52). Upravo zbog kompleksne organizacije i značajnih troškova, još uvek nema jasnih međunarodnih preporuka za rutinsko izvođenje testova opterećenja kod obolelih od CF (6, 11, 18).

Opsežno istraživanje poremećaja gasne razmene kod obolelih od CF u našoj populaciji, učinjeno je krajem 1980-ih godina i imalo je značajan doprinos boljem razumevanju ovih poremećaja kod dece različitog hronološkog uzrasta (24). Procena stanja utreniranosti kod obolelih od CF u našoj zemlji do sada nije rađena, a po prvi put su za potrebe ove studije izmereni i upoređivani parametri funkcije pluća, ergospirometrije, radiografskih promena na plućima i snage disajnih mišića sa genetskim, antropometrijskim i epidemiološkim pokazateljima bolesti. Kako su ovim istraživanjem obuhvaćeni svi bolesnici koji se leče u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije dečijeg i adultnog uzrasta, koji su na osnovu ranije iznetih kriterijuma mogli biti uključeni u istraživanje, tako verujemo da rezultati odražavaju objektivnu sliku ispitivanih parametara u našoj populaciji.

Postoje brojne metode kojima je moguće dobiti okvirni uvid u stepen tolerancije napora i bronhopstrukciju izazvanu naporom, kao što su test trčanja na određenom rastojanju (*shuttle test*) ili u toku određenog vremena (*šestominutni test opterećenja*) (53, 54). Međutim, tek izvođenjem ergospirometrije, dobija se uvid u složene odnose koji postoje između organskih sistema pri fizičkom naporu. Isto tako, moguće je odrediti i stepen težine uočenih poremećaja i u potpunosti razumeti ograničenja homeostaze respiracijskih gasova u arterijskoj krvi u toku progresivnog opterećenja (12).

Fizička vežba ili trening predstavlja skup aktivnosti koje imaju strukturu, trajanje i intenzitet, izvedenih s ciljem unapređenja stanja utreniranosti (kondicije), dok habitualna fizička aktivnost (HFA) predstavlja onu vrstu fizičkog napora koja je deo svakodnevnog života (22). U dečijem uzrastu, fizička aktivnost nije samo igra, već je neophodna za normalan rast i razvoj deteta. Kod obolelih od CF prisutni su brojni ograničavajući činioci HFA, kao što su: trenutno stanje zdravlja, loš nutritivni status, emocionalni i psihosocijalni problemi (52). Od nivoa HFA zavisi odgovor na trening kod zdravih osoba, ali i kod obolelih od CF. Pokazano je da bolesnici sa CF i početno nižim vrednostima VO_{2peak} , nezavisno od vrednosti FEV_1 , imaju bolji odgovor na program rehabilitacije u trajanju od šest nedelja, od ispitanika sa inicijalno višim vrednostima VO_{2peak} (55). Osim uticaja na potrošnju kiseonika, kondicionim treningom popravljaju se i vrednost dostignutog vršnog opterećenja u toku CPET. Habitualna fizička aktivnost pozitivno korelira sa aerobnim kapacitetom, a redovnim vežbanjem moguće je popraviti vrednosti FEV_1 i pokazatelje HFA kod dece obolele od CF (26, 56). Aerobna utreniranost određena je nivoom HFA, ali i stepenom težine bolesti (57). Anaerobna utreniranost, koja je važan segment HFA, uglavnom se dovodi u vezu sa ukupnom mišićnom masom i vrednoću funkcije pluća (58).

Iako su pokazatelji prognoze bolesti u CF brojni, uglavnom su u kliničkoj praksi korišćeni stepen poremećaja funkcije pluća i nutritivni status (7). Pokazano je da osobe sa $VO_{2peak} < 68\%$ od predviđene, imaju 5,8 puta veći rizik za smrtni ishod od onih sa većom vrednošću VO_{2peak} (59). Prospektivnim praćenjem VO_{2peak} uočen je negativan godišnji trend (od 2ml/kg/min) i istaknut značaj VO_{2peak} kao prediktivnog pokazatelja mortaliteta u CF (29). Zbog mogućeg problema dostizanja vršnog opterećenja kod mlađih ispitanika, kao jednako korisan pokazatelj koristi se vrednost VO_2 na anaerobnom pragu (aerobni kapacitet). Osim toga, pokazana je prediktivna važnost činilaca koji određuju efikasnost ventilacije, kao što je indeks disajne rezerve (20, 21).

Uticaj poremećaja funkcije pluća na kardiopulmonalnu utreniranost

Pre 40 godina, istraživanjem uticaja različitih poremećaja koji dovode do intolerancije napora, zaključeno je da najznačajniji činilac ograničenja predstavlja poremećaj mehanike disanja i s tim u vezi smanjenje parametara funkcije pluća (60). Postepeno sniženje funkcije pluća tokom godina je prouzrokovano je egzacerbacijama bronhopulmonalnih infekcija. Odsustvo značajnih simptoma i van perioda egzacerbacija bolesti i postepeno, klinički jasno neispoljeno smanjenje disajne rezerve, praćeno je dobrom tolerancijom napora i to zavisi od stanja utreniranosti. Upravo je očuvana disjana rezerva razlog zbog čega oboleli od CF s blažim ili umerenim smanjenjem vrednosti FEV₁ uglavnom imaju očuvanu sposobnost dostizanja predviđenog maksimalnog opterećenja u toku ergospirometrije, što je pokazano i rezultatima našeg istraživanja (tabela 5).

Vrednosti potrošnje kiseonika na AT i W_{peak} značajno su niže u onih ispitanika s manjom vrednošću FEV₁ (tabela 6). Dosadašnjim istraživanjima je pokazano da sniženje FEV₁ ispod 80%, prati sniženje vrednosti VO₂ (25). Ovo je potvrđeno našim rezultatima (tabela 7), iako je uočljivo da se za razliku od VO₂ na AT, VO₂ na vršnom opterećenju značajno razlikuje između grupe sa normalnom vrednosti FEV₁ i svih ostalih grupa. Od svih parametara funkcije pluća, FEV₁ najbolje pozitivno korelira sa vrednošću aerobnog kapaciteta (tabela 37), što je u skladu sa ranijim istraživanjima (61). Ovo ističe prediktivnu važnost vrednosti FEV₁ u proceni stepena tolerancije napora kod obolelih od CF.

U dostupnoj literaturi prikazan je veći broj rezultata kliničkih istraživanja u kojima su ispitanici nešto starijeg hronološkog uzrasta. To je razumljivo ako se ima u vidu da su za izvođenje ergospirometrije potrebna dobra saradnja i motivacija bolesnika, što je ponekad teže ostvarivo kod dece mlađeg uzrasta. Pokazano je da kod odraslih bolesnika sa CF postoji reproducibilnost rezultata u ponavljanim merenjima, odnosno da *efekat učenja* (sa boljim rezultatima pri svakom sledećem pokušaju) - izostaje (62, 63).

Ispitanici s nižim vrednostima FEV₁ u toku vršnog opterećenja iscrpljuju disajnu rezervu, dok im je srčana rezerva u većoj meri očuvana u poređenju sa bolesnicima s višim vrednostima FEV₁ (tabela 5). Uz visok skor dispneje po Borgu, to ukazuje da na rezultate CPET pri maksimalnom opterećenju utiču više ventilatorni, a ne kardiovaskularni

mehanizmi. U slučaju nemogućnosti dostizanja AT i W_{peak} usled težeg opšeg stanja ispitanika ili pojave razloga da se test okonča pre vremena (komplikacije CPET ili loša saradnja), predložen je model predviđanja vrednosti VO_{2peak} na osnovu logaritamske krivulje odnosa VO_2 i V_E , koji nije zavisen od intenziteta opterećenja (64, 65).

Ispitanici s nižim vrednostima FEV_1 imaju više vrednosti RV, RV/TLC i SR_{tot} (tabela 3). Hiperinflacija predstavlja povećanje volumena vazduha u plućima na kraju ekspirijuma i izražava se povišenom vrednošću FRC. Kod zdravih osoba, u toku fizičkog opterećenja dolazi do smanjenja FRC. Kod osoba sa statičkom hiperinflacijom i povišenim otporima protoku vazduha kroz disajne puteve dolazi do značajnog produženja trajanja ekspirijuma, ograničenja protoka vazduha pri kraju ekspirijuma i povećanja FRC. Najbolja odrednica statičke hiperinflacije predstavlja odnos RV/TLC. S povećanjem minutne ventilacije u toku progresivnog CPET, dolazi do započinjanja inspirijuma i pre kraja potpunog ekspirijuma, odnosno do pojave dinamske hiperinflacije (66). Naši rezultati pokazuju da je odnos RV/TLC najznačajniji prediktivni činičac vrednosti W_{peak} , sa većim koeficijentom korelacije u poređenju sa FEV_1 (tabela 37 i grafikon 3). Slični rezultati su pokazani u grupi adolescenata sa CF i objašnjeni najvećim delom povećanom zamorljivošću disajnih mišića, usled razvijene dinamske hiperinflacije (10).

Bronhoopstrukcija izazvana naporom

Nezavisno od stepena poremećanja funkcije pluća, kod bolesnika sa CF u našem istraživanju nema značajne razlike u vrednosti FEV_1 posle testa opterećenja. Drugim rečima, nije pokazana razlika u stepenu nespecifične bronhoprovokacije indukovane naporom u toku progresivnog CPET-a prema stepenu poremećaja funkcije pluća u miru, izraženim kroz vrednost FEV_1 . Korišćenim protokolom u toku ergospirometrije planirano je da faza zagrevanja (*reference* faza) traje tri minuta, a da vršno opterećenje bude dostignuto za oko 10 minuta. To je učinjeno zbog potrebe merenja vrednosti parametara ergospirometrije definisanih u ciljevima istraživanja i kao posledicu ima razvoj efekta kondicioniranja, odnosno refrakternosti disajnih puteva ispitanika na pojavu BIN. Za ispitivanje postojanja ovog poremećaja na bicikl-ergometru, predlaže se se brzo dostizanje planiranog vršnog opterećenja (za četiri do šest minuta), odnosno dostizanje 60% od W_{peak}

u prvom minutu, uz izvođenje spirometrije tri minuta posle opterećenja (54). Iz tih razloga, na osnovu naših rezultata, kojima nije pokazana BIN, ne može se zaključiti da postoji potpuno odsustvo ovog poremećaja.

Uticaj poremećaja funkcije pluća na razvoj hipoksemije u toku ergospirometrije

Sadržaj kiseonika u krvi je određen količinom kiseonika rastvorenog u arterijskoj krvi (PaO_2) i količinom kiseonika vezanog za hemoglobin. Pod pretpostavkom da bolesnik nema anemiju i druge, retke poremećaje (trovanje ugljen-monoksidom, methemoglobinemiju ili hemoglobinopatije), procenat hemoglobina vezanog za kiseonik u najvećoj meri određuje količinu kiseonika koja se transportuje putem krvi. Za normalnu oksigenaciju, neophodna je i dobra perfuzija perifernih tkiva, određena normalnom kontraktilnošću srca i arterijskim krvnim pritiskom. Zbog poznate okolnosti da u toku progresivnog CPET može doći do nepouzdanog merenja SaO_2 nekim pulsним oksimetrima, u istraživanju smo analizirali PaO_2 (zahvaljujući predhodnoj kanilaciji arterijskog krvnog suda, što je omogućilo ponavljano uzimanje uzoraka krvi) i SaO_2 .

Kod obolelih od CF ponekad može doći do razvoja hipoksemije i desaturacije tokom napora. Do ovoga najverovatnije dolazi usled međusobno zavisnih uticaja – poremećaja ventilacije i perfuzije u plućima, izraženijeg intrapulmonalnog šanta, alveolarne hipoventilacije i lošije oksigenacije venske krvi u plućima usled poremećaja difuzije (67, 68). Hipoksemija u toku napora može biti razlog pogoršanja dispneje i plućne hipertenzije kod obolelih od CF (69).

Najznačajniji prediktivni pokazatelj hipoksemije u toku napora su niže vrednosti PaO_2 i SaO_2 u miru, kao i niske bazalne vrednosti FEV_1 (31). Smatra se da je smanjenje $SaO_2 < 90\%$ pri submaksimalnom naporu klinički signifikantno, jer ograničava dalju fizičku aktivnost ispitanika. Rezultati našeg ispitivanja ukazuju da smanjenje $FEV_1 \leq 39\%$ dovodi do klinički značajne desaturacije ispod 90% pri vršnom opterećenju (tabela 6). Može se zaključiti da vrednost FEV_1 najbolje pozitivno korelira sa vrednošću SaO_2 na W_{peak} (tabela 37). Na osnovu toga, može se pretpostaviti da je rizik za razvoj hipoksemije pri opterećenju najveći kod osoba s najnižim vrednostima funkcije pluća.

Pokazano je da udisanje vazduha sa povišenim sadržajem kiseonika može povećati aerobni kapacitet i toleranciju napora i otkloniti desaturaciju pri maksimalnom opterećenju (69, 70). Dodatak kiseonika inspirijumskoj smeši gasova vrlo malo popravlja ostvareni W_{peak} kod bolesnika sa CF koji imaju ventilatorna ograničenja pri progresivnom naporu (67). Međutim, iako ne dolazi do poboljšanja tolerancije napora, oksigenoterapija bi mogla biti značajna u cilju uklanjanja dispneje kod obolelih od CF s teškim poremećajem funkcije pluća, naročito ako je udružen s plućnom hipertenzijom. Iz tog razloga, neophodno je sagledati i značaj parametara koji određuju delotvornost ventilacije u bolesnika sa različitom vrednošću FEV_1 .

Uticaj poremećaja funkcije pluća na efikasnost ventilacije u toku ergospirometrije

Ventilatorni odgovor na napor u osnovi ima za cilj održavanje normalnih vrednosti $PaCO_2$ i pH krvi. U toku fizičke aktivnosti mišići se kontrahuju u cilju dostizanja zadatog nivoa opterećenja. Sve dok je perfuzija tkiva odgovarajuća, krv sadrži dovoljnu količinu kiseonika, a u mišićnim ćelijama se nalazi dovoljan broj mitohondrija – molekuli ATP-a, neophodni za mišićnu aktivnost, nastaju aerobnim mehanizmima. Međutim, ako je distribucija kiseonika tkivima nedovoljna ili je sposobnost oksidativnih procesa u mišićima iscrpljena – to onemogućava procese oksidativne fosforilacije u mitohondrijama. Iz ovog razloga dolazi do razvoja anaerobnog metabolizma u cilju stvaranja dodatnih molekula ATP-a, što je praćeno povećanim nakupljanjem mlečne kiseline u tkivima i krvi. Zahvaljujući efikasnim puferskim sistemima krvi (uglavnom bikarbonatnim puferom) i niskoj konstanti disocijacije mlečne kiseline, ona biva razložena. Katjon vodonika biva eliminisan sintezom CO_2 koji se ventilacijom u plućima može ukloniti iz organizma, a u krvi zaostaje anjon laktata. Sniženje koncentracije bikarbonata u tkivima i krvi neophodno za puferovanje mlečne kiseline kao rezultat ima kompenzatornu hiperventilaciju u cilju održavanja acido-bazne ravnoteže. Anaerobni prag može biti određen neinvazivno, na osnovu naglog (nelinearnog) porasta V_E ili VCO_2 , vrednosti $RER > 1$ ili invazivno, određivanjem koncentracije laktata u krvi (15-17).

Sposobnost respiratornog sistema da omogući efikasno održavanje acido-bazne homeostaze može biti direktno izražena vrednošću pH krvi i PaCO₂, ali i pokazateljima čije se vrednosti mogu izmeriti u toku ergospirometrije – indeksom disajne rezerve (V_E/MVV) i disajnim ekvivalentnom za ugljen-dioksid (V_E/VCO_2). Klinički simptomi koji dominiraju pri maksimalnom opterećenju – dispneja i zamor mišića, mogu biti kvantifikovani, što je korišćenjem skala po Borgu, učinjeno i u našem istraživanju (71).

U grupi bolesnika s najnižom vrednošću FEV₁ dolazi do bržeg iscrpljenja kompenzatornih mehanizama, zbog čega je kod njih vrednost PaCO₂ najviša (iako je i dalje u granicama normalnih vrednosti) (tabela 9). Vrednost BRI na AT veća od 0,7 je odličan pokazatelj mortaliteta u obolelih od CF kod kojih se planira transplantacija pluća (21). Našim rezultatima je pokazano da oni bolesnici s vrednošću FEV₁ ≤ 39% imaju prosečnu vrednost BRI na AT od 0,78 (tabela 8). Upravo su to bolesnici koji bi se u slučaju smanjenja FEV₁ ispod 30% kvalifikovali za procenu podobnosti za transplantaciju pluća. Isto tako, kod ovih bolesnika je značajno veća vrednost V_E/VCO_2 na AT i W_{peak} . Ovo ukazuje na izraženo ventilatorno ograničenje kod obolelih od CF s težim poremećajem plućne funkcije. Tome u prilog govori i činjenica da su FEV₁ i RV/TLC nezavisno značajni prediktori vrednosti BRI na AT i W_{peak} , ali je koeficijent korelacije veći u slučaju RV/TLC (tabela 37 i grafikon 4). Ovo ističe ranije naglašenu važnost BRI kao markera ventilatornog ograničenja (20, 28).

Pri W_{peak} intenzitet dispneje je najveći kod bolesnika s najnižom vrednošću FEV₁, ali nezavisno od vrednosti FEV₁ nema razlike u skorima zamora nogu po Borgu. Ovo je važan jednostavan klinički pokazatelj ventilatornog ograničenja i s njim u vezi prisutne dispneje, u toku CPET kod obolelih od CF.

Dobro je poznato da kod bolesnika sa hroničnom opstruktivnom bolešću pluća (HOBP) najizraženije povećanje TLC postoji u slučaju težeg emfizema. Kod obolelih od CF, vrednost TLC je obično normalna. Zbog toga je RV/TLC najčešće značajno veći kod obolelih od CF u poređenju sa HOBP pri istoj vrednosti FEV₁ (66). U toku progresivnog fizičkog opterećenja u toku CPET kod bolesnika sa HOBP dolazi do smanjenja vrednosti inspirijumskog kapaciteta (povećanja dinamske hiperinflacije) što utiče na povećanje frekvencije disanja i disajnog napora (71). Koliki je udeo dinamske hiperinflacije u

ventilatornom ograničenju pri progresivnom CPET kod obolelih od CF za sada nije poznato.

Povezanost stanja uhranjenosti i kardiopulmonale utreniranosti

Nedovoljan apetit, maldigestija i povećana energetska potrošnja razlozi su negativnog energetskog bilansa kod obolelih od CF (32). Dugotrajno preživljavanje ovih bolesnika je u najtešnjoj vezi s ITM i ne može se objasniti rezidualnom funkcijom CFTR (73). U dosadašnjim istraživanjima je pokazano da je stanje uhranjenosti važan određujući činitelj tolerancije napora i to kako u aerobnom, tako i u anaerobnom opterećenju (35, 74).

Jedna petina obolelih obuhvaćenih našim istraživanjem je neuhranjeno i oni imaju prosečno najniže vrednosti FEV₁ i najviše vrednosti RV/TLC i radiografskog skora (tabela 11). Pokazano je da u odsustvu razlike u vrednostima FEV₁ između grupa ispitanika različitog nutritivnog statusa, oni sa malnutricijom imaju lošiju toleranciju napora od normalno uhranjenih (35, 75). Ovo nam omogućava da stanje uhranjenosti posmatramo kao nezavisan činitelj koji određuje toleranciju napora kod obolelih od CF.

Analizom podataka u našem istraživanju utvrđeno je da između neuhranjenih i gojaznih ispitanika nema značajne razlike u vrednosti vršnog opterećenja u toku CPET (tabela 14). Takođe, postoji odustvo značajne razlike u aerobnom kapacitetu i parametrima koji određuju efikasnost ventilacije, izuzev BRI na W_{peak}. To može biti u vezi sa nešto boljom utreniranošću i visokom motivacijom neuhranjenih ispitanika koji su, uprkos iscrpljivanju disajne rezerve, dostizali opterećenje uporedivo s bolje uhranjenim bolesnicima.

Jedino neuhranjeni bolesnici imaju klinički značajnu desaturaciju prvi vršnom opterećenju (ispod 90%), kao i statistički značajnu hipoksemiju (tabela 14). Međutim, to nije praćeno višim vrednostima skora dispneje u ovoj grupi. Ovo je najverovatnije u vezi s najnižim vrednostima funkcije pluća kod najlošije uhranjenih bolesnika (tabela 11). Međutim, objašnjenje za ovu pojavu moglo bi biti i u smanjenju udarnog volumena srca usled negativnog uticaja malnutricije na stanje srčanog mišića (35). Pokazano je da odrasli bolesnici sa CF, sa sličnim prosečnim vrednostima FEV₁ kao u grupi neuhranjenih

ispitanika u našem istraživanju, imaju neodgovarajući hemodinamski odgovor na napor, što utiče na funkciju miokarda (76). Za utvrđivanje tačne etiologije ovog poremećaja neophodno bilo bi potrebno učiniti procenu ejeckione frakcije leve komore ili invazivno procenjivati vrednost srčanog izbačaja, što za potrebe ovog istraživanja nije rađeno.

Uticaj stanja uhranjenosti na učestalost egzacerbacija

Egzacerbacije bronhopulmonalnih infekcija u CF odlikuju: intenziviranje simptoma (kašalj, iskašljavanje), smanjenje parametara funkcije pluća, malaksalost, gubitak u težini i pogoršanje fizikalnog nalaza nad plućima (77). Jedan od ciljeva većine kliničkih istraživanja, kojima se ispituje značaj novih terapijskih protokola, je uticaj na učestalost egzacerbacija bolesti pluća u CF (78).

Prema podacima Američke Fondacije za cističnu fibrozu, 38% bolesnika dobija antibiotike intravenski u cilju lečenja egzacerbacija bar jednom godišnje, a kod 25% od tog broja, parametri funkcije pluća se posle lečenja ne vraćaju na prvobitne vrednosti (79). Pokazano je da je neuhranjenost, kao jedna od kliničkih odlika koja određuje teži oblik bolesti, u vezi sa povećanjem rizika od pojave egzacerbacija plućne bolesti (77, 78). U našem istraživanju je pokazano da preko 30% neuhranjenih osoba ima dve i više egzacerbacija godišnje, što je učestalost koja odlikuje svega 3% normalno uhranjenih i ni jednog gojaznog ispitanika (tabela 13 i grafikon 1). Kako je pokazano da je godišnje smanjenje FEV₁ najveće kod onih bolesnika kod kojih je vreme između egzacerbacija <6 meseci (dve i više egzacerbacije godišnje), tako se kod neuhranjenih bolesnika može očekivati najveći godišnji negativan trend FEV₁ (78, 79).

Uticaj snage disajnih mišića na kardiopulmonalnu utreniranost

Dosadašnjim istraživanjima o snazi disajnih mišića kod obležih od CF dobijeni su protivrečni rezultati. Slabost disajnih mišića najbolje se može objasniti uticajima hiperinflacije pluća, malnutricije, hronične sistemske inflamacije i neaktivnošću (38, 39). Zbog svakodnevnog kašlja i izraženijeg napora pri disanju, disajni mišići su izloženi svakodnevnom treningu, što doprinosi poboljšanju njihove snage i izdržljivosti.

Standardizacijom merenja maksimalnih inspirijumskih i ekspirijumskih pritisaka kod dece učinjen je prvi korak ka definisanju pravog opsega normalnih vrednosti (23, 40, 41). Ovi pokazatelji dobijaju na važnosti naročito ako se zna da slabost disajnih mišića može biti razlog razvoja respiratorne insuficijencije. Prosečna vrednost MIP u našem istraživanju odgovara normalnim vrednostima u populaciji zdravih ispitanika, dok je vrednost MEP snižena.

U većini dosadašnjih istraživanja nije pokazana razlika u snazi i funkciji skeletnih mišića (abdominalnih, mišića ekstremiteta i osovinske muskulature) kod obolelih od CF, u odnosu na zdravu populaciju i obolele od bronhijektazija druge etiologije, iako ima i drugačijih mišljenja (80-82). Kod bolesnika sa CF kod kojih je ova razlika ipak prisutna, to nije objašnjeno metaboličkim razlozima i nižim serumskim koncentracijama androgena, već razlozima koji određuju *ventilatornu limitaciju* pri naporu ili neželjenim delovanjem sistemskih glikokortikoida kod nekih bolesnika (82-84).

Oboleli od CF sa različitim vrednostima parametara funkcije pluća i stepenom uhranjenosti nemaju značajno različite vrednosti MIP i MEP (tabele 10 i 11). Ova razlika nije pokazana ni istraživanjem u kojem su kontrolnu grupu sačinjavali zdravi dobrovoljci sa značajno višom prosečnom vrednošću FEV₁ (38).

Nezavisno od vrednosti MIP i MEP nije utvrđena značajna razlika između ispitanika u aerobnom kapacitetu, indeksu disajne rezerve i drugim pokazateljima kardiopulmonalne utreniranosti (tabele 18-25), što je uporedivo s podacima iz dostupne literature. Utvrđena je samo značajna negativna korelacija MIP sa vrednošću BRI na AT, ali ne i na W_{peak} (tabela 37). To može da ukaže na važnost snage inspirijumskih mišića u održavanju dobre ventilatorne rezerve pri submaksimalnom opterećenju.

Dosadašnjim istraživanjima pokazana je pozitivna korelacija između vrednosti MIP i MEP i razdaljine prepešaćene u toku modifikovanog *shuttle* testa (53, 85). Naglašen je značaj treninga mišića u toku programa rehabilitacije u cilju poboljšanja snage disajnih mišića i parametara funkcije pluća (86). U našem istraživanju, pokazana je statistički značajna korelacija vrednosti MEP i nivoa dostignutog vršnog opterećenja (tabela 37). Bolja utreniranost kao rezultat ima i veću izdržljivost mišića, koja uz hipoksemiju, u velikoj meri utiče na ispoljavanje dispneje pri progresivnom fizičkom opterećenju (87).

Značaj promena na radiografiji grudnog koša na kardiopulmonalnu utreniranost

Standardna radiografija grudnog koša je nezamenljiva i dragocena dijagnostička metoda koja omogućava uvid u strukturu disajnih puteva. Početkom 1960-ih godina objavljeni su prvi opisi korelacije radiografskih s patološkim promenama u plućima, koje sa manjim izmenama važe i danas. Sistemi skorovanja radiografskih promena nisu gubili na svojoj popularnosti iz razloga uporedivnosti snimaka i dobre reproducibilnosti. Od nekoliko predloženih, najčešće je u upotrebi skor po Chrispinu i Normanu (42, 88).

Standardni i modifikovani radiografski skor po Chrispinu i Normanu

Standardni CNS podrazumeva izvođenje i bočne radiografije grudnog koša (44) (tabela 1). Deformitet grudnog koša je kod obolelih od CF uglavnom posledica hiperinflacije pluća (66). Odlikuje ga ispupčenost sternuma i pojava kifoze torakalne kičme (na lateralnom snimku) i zaravnjenost kupole dijafragme na antero-posteriornom (AP) snimku.

Doza jonizujućeg zračenja zavisi od uzrasta bolesnika, protokola snimanja i korišćene opreme i iznosi za AP snimak od 0,003-0,01mSv, a 0,008-0,015mSv za lateralni snimak (43). S produženjem života i zbog kumulativnog efekta jonizujućeg zračenja usvojen je i za obolele od CF, inače opšteprihvaćeni princip u pedijatrijskoj radiologiji, primene što je manje moguće doze – ALARA (*as low as reasonably achievable*). To je učinjeno iz razloga što je verovatnoća indukcije maligniteta usled ekspozicije jonizujućem zračenju najveća u dečijem uzrastu. Preporučuje se izvođenje standardne radiografije grudnog koša kod obolelih od CF jednom godišnje, a poslednjih godina i korišćenje sistema skorovanja koji se zasnivaju na nalazima na AP snimku (5). Modifikovanim CNS ocenjuju se promene vidljive na AP snimku, dok se lateralni snimak ne koristi. Hiperinflacija se na ovaj način ocenjuje na osnovu svetline plućnih polja, oblika grudnog koša i depresije dijafragme (43). Pokazano je da skorovanjem snimaka na ovaj način nema bitnih odstupanja u odnosu na standardni CNS (89). Kod trećine naših ispitanika su za potrebe izračunavanja radiografskog skora korišćene radiografije grudnog koša učinjene u poslednja tri meseca

pre uključenja u istraživanje, a standardni CNS odabran je zbog pouzdanijeg tumačenja promena iako je doza zračenja nešto viša.

Oboleli od CF sa visokim CNS imaju manje vrednosti FEV₁ i više vrednosti ukupnih specifičnih otpora i RV/TLC (tabela 26). To ukazuje na važnost uzajamnih odnosa strukture i funkcije pluća i potvrđuje rezultate dosadašnjih istraživanja (89).

Poslednjih godina se afirmiše rano izvođenje pregleda grudnog koša kompjuterizovanom tomografijom visoke rezolucije (HRCT) u cilju dobijanja boljeg uvida u strukturu disajnih puteva i plućnog parenhima. U cilju skorovanja promena na HRCT pluća uglavnom se koriste skor po Brodyju i modifikovani *Bhalla CT* skor (90, 91). Pokazana je značajna korelacija između parametara dobijenih ergospirometrijom i promena na HRCT pluća. Ekstenzivnost bronhijektazija korelira sa W_{peak}, a stepen *air trapping*a i naglašenost peribronhijalnih zadebljanja sa VO_{2peak} i SaO₂ (91). Značajan ograničavajući činiac češćeg korišćenja HRCT pregled grudnog koša je visoka doza jonizujućeg zračenja (0,7-1,7mSv) (5, 92).

Povezanost Chrispin-Norman-ovog skora u analizi parametara dobijenih u toku ergospirometrije

U našem istraživanju je pokazano da bolesnici s visokom vrednošću CNS imaju značajno lošiju kardiopulmonalnu utreniranost i dostižu značajno niže vrednosti W_{peak} (tabela 27, grafikon 2). Značajna negativna korelacija CNS sa W_{peak} i svim ostalim važnijim pokazateljima dobijenih u toku ergospirometrije, omogućava predviđanje loše tolerancije napora kod obolelih s izraženim strukturnim promenama u plućima (tabela 37). Osim toga, treba imati na umu da učestalost pneumotoraksa, čija je incidencija tokom života obolelih od CF oko 4%, značajno raste u toku fizičke aktivnosti praćene kašljem, naročito posle lečenja egzacerbacije plućne bolesti (30). Verovatno je učestalost još i veća kod onih bolesnika kod kojih postoje izražene strukturne promene koje predisponiraju razvoj pneumotoraksa (smanjena komplijansa pluća usled peribronhijalne i intersticijske fibroze, destrukcija parenhima s razvojem cističnih promena). Iako u toku istraživanja nije meren disajni napor, on je verovatno vrlo visok kod onih bolesnika koji iscrpljuju disajnu rezervu pri maksimalnom opterećenju, a to su upravo oni s visokim vrednostima CNS. Ovo

su razlozi zbog kojih programi fizikalne rehabilitacije treba da se sprovede s oprezom kod obolelih od CF i uznapredovalom bolešću pluća.

Povezanost radiografskih promena na plućima na razvoj hipoksemije u toku ergospirometrije

U našim rezultatima je pokazano da bolesnici s višim vrednostima CNS imaju značajno niže vrednosti aerobnog kapaciteta i ispoljavaju značajnu hipoksemiju i desaturaciju pri progresivnom CPET (tabele 28 i 29). Postoji značajna negativna korelacija CNS i ovih parametara, što se objašnjava strukturnim promenama u plućima obolelih od CF (tabela 37). Naime, destrukcija parenhima, cistične i bulozne promene dovode do smanjenja ukupne površine disajne membrane. Fibroza peribronhijalnih i intersticijumskih prostora i redukcija kapilarne mreže, kao posledicu ima otežanu difuziju kiseonika kroz disajnu membranu (68). U toku izdisaja zbog hiperinflacije i smanjenja komplijanse pluća dolazi do izrazitog povišenja intratorakalnog pritiska, što utiče na smanjenje venskog priliva u desnu pretkomoru i vrednost udarnog volumena desne komore (12). Uz sve to, usled hronične inflamacije u plućima dolazi do oslobađanja potentnih medijatora koji deluju vazokonstriktorno, povećavajući plućnu vaskularnu rezistenciju (25, 69). U bolesnika s uznapredovalom plućnom bolešću u CF, pridruženom primarnom bilijarnom cirozom jetre i sekundarnom plućnom hipertenzijom sa dekompenzacijom desne komore, ponekad je teško utvrditi dominantnu prirodu simptoma i prema tome sprovesti lečenje (93).

Značaj radiografskih promena na plućima za efikasnost ventilacije u toku ergospirometrije

Kod obolelih od CF sa uznapredovalom hroničnom supurativnom bolešću pluća i visokim vrednostima Chrispin-Normanovog skora postoji značajno ventilatorno ograničenje na anaerobnom pragu i vršnom opterećenju, što kao posledicu ima značajno više vrednosti PaCO₂ (tabele 29 i 30). Upadljivo je odsustvo razlike između grupa s različitim vrednostima CNS u odnosu na disajni ekvivalent za CO₂ i prisustvo visoko statistički značajne više vrednosti BRI na AT i W_{peak} kod ispitanika s višim radiografskim skorom. To je razumljivo kada se zna da je vrednost V_E/VCO₂ kao prediktora efikasnosti

ventilacije iznad *tačke respiratorne kompenzacije* – nepouzdana (12, 60, 94). Ovo je naročito ispoljeno u slučaju opstruktivskih oboljenja disajnih puteva, kao što je CF, gde progresivno povećanje volumena mrtvog prostora i promena V_D/V_T odnosa utiče na vrednost minutne ventilacije (18, 22, 94). Isto tako, rezultati ukazuju na značaj BRI, kako kao parametra koji određuje ventilatorno ograničenje pri naporu, tako i kao pokazatelja ishoda bolesti (20, 21).

Povezanost promena na radiografiji grudnog koša na učestalost egzacerbacija

Viša vrednost CNS povezana je sa većom učestalošću egzacerbacija supurativne bolesti pluća kod obolelih od CF. Ako je $CNS < 10$ onda je četiri puta veća verovatnoća da oboleli nije imao ni jednu egzacerbaciju zbog koje je lečen antibioticima, u toku predhodne godine (tabela 32). Nije bilo moguće ustanoviti pouzdani matematički model za predikciju buduće učestalosti egzacerbacija na osnovu vrednosti CNS i pokazatelja dobijenih ispitivanjem funkcije pluća (FEV_1 , RV/TLC) i ergospirometrije (BRI i VO_2/kg na AT).

Uticaj kolonizacije disajnih puteva pseudomonasom na kardiopulmonalnu utreniranost

Kod obolelih od CF, *Pseudomonas aeruginosa* je najznačajniji mikroorganizam koji prouzrokuje progresivnu infekciju pluća, značajno utičući na skraćanje dužine života (95). Infekcija se najčešće prenosi kontaktom sa obolele na zdravu osobu, pa >50% lečenih u jednoj bolnici, nosi sojeve istog klona pseudomonasa (96). U poslednjih 20 godina je u punoj meri prepoznat značaj energičnog lečenja inicijalne kolonizacije disajnih puteva pseudomonasom. Postoje brojni protokoli eradikacije, koji se razlikuju od centra gde se bolesnik leči, uglavnom uslovljeni lokalnom praksom i dostupnošću različitih lekova. Lečenje se zasniva na višenedeljnoj primeni antibiotika za sistemska primenu, posle čega sledi višemesečna primena antibiotika u obliku za inhalaciju (43, 97, 98). Eradikacija pseudomonasa je gotovo nemoguća u slučaju razvoja hronične kolonizacije disajnih puteva. U prevalenciji hronične infekcije pseudomonasom u jednom centru za lečenje obolelih od CF, indirektno se ogleda organizacija zbrinjavanja, primena epidemioloških mera

(segregacija bolesnika, dezinfekcija radnog prostora i mernih instrumenata), kao i dostupnost lekova, što je uglavnom određeno nacionalnim dohotkom. Prevalencija hronične infekcije pseudomonasom u skandinavskim zemljama iznosi od 25,8-48,9%, dok je kod bolesnika obuhvaćenih našim istraživanjem 61% (tabela 33) (98).

Prva definicija hronične infekcije disajnih puteva pseudomonasom ozvaničena je krajem 1970-ih u Danskoj i zasnivala se na mikrobiološkom pregledu sputuma jednom mesečno. Osnovni kriterijum je bilo stalno prisustvo pseudomonasa u ponavljanim kulturama sputuma u toku šest meseci. Kasnije je uziman u obzir i porast koncentracije antitela protiv pseudomonasa, uz koji je prisustvo pseudomonasa u periodu kraćem i od šest meseci, tumačeno kao znak hronične infekcije.

S obzirom da većina bolesnika u evropskim centrima ne bude pregledana jednom mesečno (kada bi mogli dati i uzorke sputuma za pregled), predložena je definicija hronične infekcije pseudomonasom kod obolelih od CF konsezusom ERS. Kada u periodu dužem od šest meseci, u bar tri kulture sputuma uzetim u razmaku od bar mesec dana, prisutan pseudomonas, tada prema ovom dokumentu postoji hronična infekcija (99).

Stanju hronične infekcije obično predhodi intermitentna infekcija i poznato je da primena *eradikacione terapije* može da odloži stadijum hronične infekcije. To su razlozi zbog kojih su u bolnici u Lidsu (Leeds, Velika Britanija) bolesnici svrstani u četiri grupe. U prvoj su oni koji imaju hroničnu infekciju, kod kojih je iz >50% uzoraka kulture sputuma izolovan pseudomonas. U drugoj su oni sa intermitentnom kolonizacijom ($\leq 50\%$), u trećoj oni bez izolata pseudomonasa u predhodnoj godini i u četvrtoj grupi su oni bolesnici kod kojih nikad nije izolovana ova bakterija (100).

Poslednjih godina je u cilju mikrobiološke dijagnoze, kod obolelih od CF mlađih od šest godina, promovisan pristup uzimanja bronhoalveolarnog lavata (BAL) jednom godišnje (46). To je učinjeno zbog ranog započinjanja eradikacione terapije, kojom je osim antimikrobnog delovanja, ostvareno i smanjenje koncentracije proinflamacijskih citokina (IL-1 i neutrofilne elastaze) u BAL-u.

Pre jedne decenije objavljeni su podaci kliničkog istraživanja o odnosu genotipa i sposobnosti tolerancije napora kod obolelih od CF. Pokazano je da bolesnici koji nose mutacije klase I i II (I-II/I-II genotip) imaju niže vrednosti VO_{2peak} i W_{peak} , u odnosu na

ispitanike koji nose mutacije iz drugih klasa, sa sličnim vrednostima FEV₁ (48). Isto tako, pokazano je da oboleli sa I-II/I-II genotipom imaju niže vrednosti FEV₁, značajnije smanjenje funkcije pluća tokom godina i veću učestalost hronične respiratorne insuficijencije od uporedive grupe sa drugačijim genotipom (101). Uprkos tome, nepostojanje jasnog odnosa genotip – fenotip pokazana je brojnim istraživanjima i saopštena u dokumentima Evropskog udruženja za CF (5). Štaviše, poznato je da su pri kategorizaciji novootkrivene mutacije u pogledu ispoljavanja težih oblika oboljenja pluća, bolji rezultati dobijeni praćenjem promena na radiografiji, nego ponavljenim merenjima funkcije pluća (102). To je verovatno i razlog zbog čega u dostupnoj literaturi nema više podataka o uticaju genotipa na rezultate CPET.

U toku istraživanja želeli smo da ove moguće uticaje isključimo, analizirajući kako prisustvo pseudomonasa utiče na rezultate funkcije pluća i ergospirometrije najpre kod svih ispitanika, a potom i u podgupi bolesnika koji na jednom alelu imaju F508del mutaciju, a na drugom mutaciju klase I ili II. Pokazano je da je vrednost aerobnog kapaciteta značajno snižena kod bolesnika koji su hronično kolonizovani pseudomonasom. Razlike u statističkoj značajnosti vrednosti aerobnog kapaciteta gotovo da nema ako se analizira prisustvo pseudomonasa kod svih ispitanika ili samo kod onih sa I-II/I-II genotipom (tabele 33 i 34). Drugim rečima, faktor koji određuje niže vrednosti aerobnog kapaciteta kod ovih bolesnika nije genotip, već postojanje hronične infekcije pseudomonasom.

U istraživanju kojom je ispitivana povezanost genotipa i tolerancije napora, niske vrednosti VO_{2peak} i W_{peak} su objašnjene nedovoljnim stvaranjem ili iskorišćenjem energije u mišićnim ćelijama, zbog male intracelularne koncentracije CFTR i posledične manje ukupne ATPazne aktivnosti ćelije (48). Međutim, pokazano je da se snaga i funkcija skeletnih mišića kod obolelih od CF ne razlikuju u odnosu na zdrave osobe, ni u odnosu na obolele od bronhijektazija druge etiologije (80, 81). Našim istraživanjem nije pokazana razlika u vrednostima MIP i MEP, odnosno snage respiratornih mišića u odnosu na kolonizaciju disajnih puteva pseudomonasom. Nešto lošiji rezultati u ovoj grupi ispitanika mogli bi biti objašnjeni postojanjem izraženije hronične inflamacije (46). Isto tako, rezultatima nije pokazano prisustvo razlike u vrednostima VO_{2peak}, W_{peak} i BRI, nezavisno od genotipa i izolata iz kulture sputuma.

ZAKLJUČAK

Cistična fibroza je najčešća monogenetska bolest kod osoba bele rase, sa sistemskim ispoljavanjem i dominantnim zahvatanjem respiratornog i digestivnog sistema. Srednja dužina života kod ovih bolesnika je značajno produžena zahvaljujući postavljanju dijagnoze u ranom uzrastu i energičnom lečenju egzacerbacija plućne bolesti i drugih stanja koja mogu komplikovati klinički tok ovog oboljenja. Dijagnostičke metode, kao što je ergospirometrija, omogućavaju sagledavanje fiziološkog odgovora na napor i pravilno razumevanje etiologije simptoma ispoljenih usled zamora.

Na osnovu postavljenih ciljeva, rezultati ove studije, dobijeni u toku ergospirometrije i drugim ispitivanjima funkcije respiratornog sistema kod obolelih od cistične fibroze, ukazuju da:

I

- 1) Aerobni kapacitet je značajno snižen kod obolelih s nižim vrednostima FEV_1 i ova razlika je prisutna na anaerobnom pragu i vršnom opterećenju. Vrednost FEV_1 najbolje pozitivno korelira s aerobnim kapacitetom i potrošnjom kiseonika pri vršnom opterećenju.
- 2) Indeks disajne rezerve je veoma važan pokazatelj ventilatornog ograničenja u toku progresivnog opterećenja. Na anaerobnom pragu i vršnom opterećenju najviše vrednosti BRI imaju bolesnici s najtežim poremećajem funkcije pluća. S vrednošću indeksa disajne rezerve na AT najbolje pozitivno korelira RV/TLC , a sa vrednošću na W_{peak} najviše pozitivno korelira FEV_1 .
- 3) Indeks disajne rezerve je značajniji pokazatelj ventilatornog ograničenja od V_E/VCO_2 pri vršnom opterećenju.
- 4) Uprkos ventilatornom ograničenju, bolesnici s najtežim poremećajem funkcije pluća nemaju hiperkapniju pri vršnom opterećenju.
- 5) Sposobnost dostizanja vršnog opterećenja značajno je smanjena kod obolelih s nižim vrednostima FEV_1 . Najznačajniji prediktivni činiac tolerancije napora je stepen statičke hiperinflacije, izražen kroz vrednost RV/TLC .
- 6) Vrednost skora dispneje po Borgu je najviša kod obolelih s $FEV_1 \leq 39\%$.

- 7) Između ispitanika s različitim stepenom težine poremećaja funkcije pluća nema statistički značajne razlike u promeni vrednosti FEV₁, izmerenom posle progresivnog opterećenja. Planiranim, postepenim dostizanjem vršnog opterećenja, kod obolelih od CF ne dolazi do pojave bronhoopstrukcije indukovane naporom, nezavisno od inicijalne vrednosti FEV₁.
- 8) Klinički značajna desaturacija (SaO₂<90%) na vršnom opterećenju prisutna je jedino kod ispitanika s vrednošću FEV₁≤39%. Step en oksigencije značajno pozitivno korelira s vrednošću FEV₁ i negativno korelira s vrednošću RV/TLC.

II

- 1) Više od 20% ispitanika su neuhranjeni i kod njih je uočen najteži poremećaj funkcije pluća.
- 2) Na vrednosti aerobnog kapaciteta kod obolelih od CF ne utiče stepen uhranjenosti ispitanika.
- 3) Indeks disajne rezerve na vršnom opterećenju je statistički najviši kod neuhranjenih bolesnika. Iako ova razlika postoji i na AT, ona nije statistički značajna.
- 4) Stanje uhranjenosti nema uticaja na sposobnost dostizanja vršnog opterećenja i nema statistički značajne korelacije ITM i W_{peak}.
- 5) Nezavisno od stanja uhranjenosti, ispitanici nemaju hiperkapniju pri vršnom opterećenju.
- 6) Između ispitanika različitog stepena uhranjenosti nema razlike u vrednostima dispneja skora i skora zamora nogu po Borgu.
- 7) Klinički značajna desaturacija (SaO₂<90%) na vršnom opterećenju prisutna je samo kod neuhranjenih ispitanika.
- 8) Neuhranjeni ispitanici imaju najveću učestalost egzacerbacija plućne bolesti.

III-a

- 1) Snaga inspirijumskih mišića kod obolelih od CF je očuvana, dok je snaga ekspirijumskih mišića snižena.

- 2) Nije pokazana statistički značajna korelacija snage disajnih mišića s vrednošću FEV₁.
- 3) Kod ispitanika sa različitom snagom disajnih mišića nema značajne razlike u vrednosti aerobnog kapaciteta ni u potrošnji kiseonika pri vršnom opterećenju.
- 4) Nema statistički značajne razlike u nivou dostignutog vršnog opterećenja između ispitanika s različitom snagom disajnih mišića. Pokazana je statistički značajna korelacija vrednosti MEP i nivoa dostignutog vršnog opterećenja.
- 5) Indeks disajne rezerve se ne razlikuje kod ispitanika s različitim vrednostima MIP i MEP, odnosno snaga disajnih mišića nije razlog ventilatornog ograničenja.
- 6) Snaga disajnih mišića ne utiče na ispoljavanje desaturacije ni hipoksemije pri vršnom opterećenju.

III-b

- 1) Step en opstrukcije disajnih puteva (izražen sniženom vrednošću FEV₁) i statičke hiperinflacije (izražen kroz povišen odnos RV/TLC) je veći kod ispitanika s ekstenzivnijim promenama na radiografiji grudnog koša.
- 2) Ispitanici sa najvišom vrednošću Chrispin-Normanovog skora dostižu najniže vršno opterećenje u toku ergospirometrije. Korelacija vrednosti ovog skora i vršnog opterećenja je visoko statistički značajna.
- 3) Aerobni kapacitet i vrednost VO₂ na vršnom opterećenju statistički su značajno niži kod ispitanika s višom vrednošću Chrispin-Normanovog skora.
- 4) Kod ispitanika s visokim vrednostima radiografskog skora prisutna je statistički i klinički značajna hipoksemija i desaturacija pri vršnom opterećenju. Negativna korelacija između vrednosti radiografskog skora, SaO₂ i PaO₂ je visoko statistički značajna.
- 5) Indeks disajne rezerve na anaerobnom pragu i vršnom opterećenju je značajno viši kod ispitanika s visokim vrednostima Chrispin-Normanovog skora.
- 6) Kod bolesnika s visokim Chrispin-Normanovim skorom i ventilatornim ograničenjem izraženim kroz visoku vrednost indeksa disajne rezerve, ne dolazi do pojave hiperkapnije.

- 7) Učestalost egzacerbacija plućne bolesti je statistički značajno veća kod ispitanika s visokom vrednošću Chrispin-Normanovog skora.

IV

- 1) Prevalencija hronične infekcije pseudomonasom u grupi ispitanika obuhvaćenih istraživanjem iznosi 61%.
- 2) Aerobni kapacitet je najniži kod bolesnika čiji su disajni putevi hronično kolonizovani pseudomonasom.
- 3) Na sniženu vrednost aerobnog kapaciteta, kod bolesnika čiji su disajni putevi hronično kolonizovani pseudomonasom, ne utiče prisustvo mutacija u genu za CFTR iz klase I i II.
- 4) Prisustvo pseudomonasa, nezavisno od genotipa, ne utiče na vrednost indeksa disajne rezerve i nije određujući činiac tolerancije napora kod obolelih od CF.

Ergospirometrija je važna metoda dijagnostike različitih, često udruženih, poremećaja funkcije brojnih organa, habitualne fizičke aktivnosti i stanja utreniranosti kod obolelih od cistične fibroze.

Aerobni kapacitet i indeks disajne rezerve su vrlo korisni pokazatelji osnovnih uloga respiratornog sistema – oksigenacije venske krvi i održavanja acido-bazne homeostaze. Praćenje ovih, ali i ostalih pokazatelja kardiopulmonalne utreniranosti, trebalo bi da bude deo obaveznog pregleda obolelih od cistične fibroze bar jednom godišnje. To bi omogućilo kompletniju kliničku evaluaciju onih bolesnika kod kojih se razmatra transplantacija pluća. Isto tako, bilo bi moguće precizno planirati individualne programe rehabilitacije i pratiti rezultate sprovedenog lečenja.

LITERATURA

1. O'Sullivan B, Freedman S. Cystic fibrosis. *Lancet* 2009; 373:1891-904.
2. Ratjen. F. Recent advances in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2008; 9:144-8.
3. Rowe S, Clancy J. Advances in cystic fibrosis therapy. *Curr Opin Pediatr* 2006; 18:604-13.
4. Radivojević D. Molekularna dijagnostika cistične fibroze – 20 godina kasnije. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2010. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2011. str. 293-307.
5. Kerem E, Conway S, Elborn S, Heijerman H. Standards of care for patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst Fibros* 2005; 4:7-26.
6. Miller M, Hankinson J, Brusasco V, Burgas F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J* 2005; 26:319-38.
7. Moorcroft A, Dodd M, Webb A. Exercise testing and prognosis in adult cystic fibrosis. *Thorax* 1997; 52:291-3.
8. Zemanick E, Harris J, Conway S, Konstan M, Marshall B, Quittner A, et al. Measuring and improving respiratory outcomes in cystic fibrosis lung disease: oportunities and challenges to therapy. *J Cyst Fibros* 2010; 9: 1-16.
9. Beardsmore C. Plethysmography. *Eur Respir Mon* 2010; 47:66-86.
10. Werkman M, Hulzebos H, Arets H, van der Net J, Helders P, Takken T. Is static hyperinflation a limiting factor during exercise in adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2011; 46:119-24.
11. Palange P, Ward S, Carlsen K-H, Casaburi R, Gallagher C, Gosselink R. Recommendations on the use of exercise testing in clinical practice. *Eur Respir J* 2007; 29:185-209.
12. Wasserman K, Hansen J, Sue D, Stringer W, Whipp B. Principles of exercise testing and interpretation. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005.
13. Whipp B, Wagner P, Agusti A. Determinants of the physiological systems responses to muscular exercise in healthy subjects. In: Ward S, Palange P, editors. *Clinical Exercise Testing*, 1st ed. London: ERS Journals Ltd; 2007. p. 1-29.

14. Karila C, de Blic J, Waernessyckle S, Benoist M, Scheinmann P. Cardiopulmonary exercise testing in children: An individualized protocol for workload increase. *Chest* 2001; 120:81-7.
15. Wasserman K, Whipp B, Koyal S, Beaver W. Anaerobic threshold and respiratory gas exchange during exercise. *J Appl Physiol* 1973; 35:236-43.
16. Hughson R, Weisiger K, Swanson G. Blood lactate concentration increases as a continuous function in progressive exercise. *J Appl Physiol* 1987; 62:1975-81.
17. Campbell M, Hughson R, Green H. Continuous increase in blood lactate concentration during different ramp exercise protocols. *J Appl Physiol* 1989; 66:1104-7.
18. ATS/ACCP Statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:211-77.
19. Gibson G. Cardiac disease. In: *Clinical Tests of Pulmonary Function*. 2nd Edn. London: Chapman & Hall; 1996.p. 298–311.
20. Sexauer W, Cheng H, Fiel S. Utility of the breathing reserve index at the anaerobic threshold in determining ventilatory-limited exercise in adult cystic fibrosis. *Chest* 2003; 124:1469-75.
21. Tantisira K, Systrom D, Ginns L. An elevated breathing reserve index at the lactate threshold is a predictor of mortality in patients with cystic fibrosis awaiting lung transplantation. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:1629-33.
22. Ward S. Discriminating features of responses in cardiopulmonary exercise testing. *Eur Respir Mon* 2007; 40:36-69.
23. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:518-624.
24. Savić J. Acido-bazna homeostaza i njeni poremećaji u dece sa cističnom fibrozom. Doktorska disertacija. Beograd, 1991.
25. Tirakitsoontorn P, Nussbaum E, Moser C, Hill M, Cooper D. Fitness, acute exercise, and anabolic and catabolic mediators in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:1432-7.
26. Paranjape S, Barnes L, Carson K, von Berg K, Loosen H, Mogayzel P. Exercise improves lung function and habitual activity in children with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11:18-23.

27. Schmitt L, Wiebel M, Frese F, Dehnert C, Zugck C, Bartsch P. Exercise reduces airway sodium ion reabsorption in cystic fibrosis but not in exercise asthma. *Eur Respir J* 2011; 39:342-8.
28. Marcotte J, Grisdale R, Levison H, Coates A, Canny G. Multiple factors limit exercise capacity in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1986; 2:274-81.
29. Pianosi P, LeBlanc J, Almudevar A. Peak oxygen uptake and mortality in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60:50-4.
30. Ruf K, Winkler B, Hebestreit A, Gruber W, Hebestreit. Risk associated with exercise testing and sports participation in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2010; 9:339-45.
31. Ruf K, Hebestreit H. Exercise-induced hypoxemia and cardiac arrhythmia in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8:83-90.
32. Anthony H, Bines J, Phelan P, Paxton S. Relation between dietary intake and nutritional status in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1998; 78:443-7.
33. Sharma R, Florea VG, Bolger AP, et al. Wasting as an independent predictor of mortality in patients with cystic fibrosis. *Thorax* 2001;56:746 –50.
34. Sinnsappel M, Stern M, Littlewood J, Wolfe S, Steinkamp G, Heijerman H, et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002; 1:51-75.
35. Marcotte J, Canny G, Grisdale R, Desmond K, Corey M, Zinman R, et al. Effect of nutritional status on exercise performance in advanced cystic fibrosis. *Chest* 1986; 90:375-9.
36. Nguyen T, Obeid J, Ploeger H, Takken T, Pedder L, Timmons B. Inflammatory and growth factor response to continuous and intermittent exercise in youth with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2012; 11:108-18.
37. Johnson M, Ferkol T, Shepherd R. Energy cost of activity and exercise in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2006; 5:53-8.
38. Troosters T, Langer D, Vrijnsen B, Segers J, Wouters K, Janssens W, et al. Skeletal muscle weakness, exercise tolerance and physical activity in adults with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009; 33:99-106.
39. Dunnink M, Doeleman W, Trappenburg J, de Vries W. Respiratory muscle strength in stable adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8:31-6.

40. Fauroux B, Aubertin G. Measurement of maximal pressures and the sniff manoeuvre in children. *Paed Respir Rev* 2007; 8:90-3.
41. Wilson S, Cooke N, Edwards R, Spiro S. Predicted normal values for maximal respiratory pressures in Caucasian adults and children. *Thorax* 1984; 39:535-8.
42. Meerman G, Dankert-Roelse J, Martijn A, van Woerden. A comparison of the Scwachman, Chrispin-Norman and brasfield methods for scoring of chest radiographs of patients with cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1985; 15:98-101.
43. Benden C, Wallis C, Owens C, Ridout D, Dinwiddie R. The Chrispin-Norman score in cystic fibrosis: doing away with the lateral view. *Eur Respir J* 2005; 26:894-7.
44. Chrispin A, Norman A. The systematic evaluation of the chest radiograph in cystic fibrosis. *Pediatr Radiol* 1974; 2:101-6.
45. Hodson M, Geddes D, editors. *Cystic fibrosis*. London: Hodder Arnold Publishers; 2000.
46. Douglas T, Brennan S, Gard S, Berry L, Gangell C, Stick S, et al. Acquisition and eradication of *P. aeruginosa* in young children with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2009; 33:305-11.
47. Doring G, Conway S, Heijerman H, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16:749-67.
48. Selvedurai H, McKey K, Blimkie C, Cooper P, Mellis C, van Asperen P. The relationship between genotype and exercise tolerance in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:762-5.
49. Tegtmeyer K, Brady G, Lai S, Hodo R, Braner D. Placement of an arterial line. *N Engl J Med* 2006; 354:e13.
50. Stevens D, Oades P, Armstrong N, Williams C. A survey of exercise testing and training in UK cystic fibrosis clinics. *J Cyst Fibros* 2010; 9:302-6.
51. Barker M, Hebestreit A, Gruber W, Hebestreit H. Exercise testing and training in German CF centers. *Pediatr Pulmonol* 2004; 35:1-5.
52. Wilkers D, Schneiderman J, Nguyen T, Heale L, Moole F, Ratjen F, et al. Exercise and physical activity in children with cystic fibrosis. *Paed Respir Rev* 2009; 10:105-9.
53. Cunha M, Rozov T, de Oliveira R, Jardim J. Six-minute walk test in children and adolescents with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2006; 41:618-22.

54. American Thoracic Society. Guidelines for methacholine and exercise challenge testing – 1999. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161:309-29.
55. Gruber W, Orenstein D, Braumann K. Do responses to exercise training in cystic fibrosis depend on initial fitness level? *Eur Respir J* 2011; 38:1336-42.
56. Hebestreit H, Kieser S, Rudiger S, Schenk T, Junge S, Hebestreit A, et al. Physical activity is independently related to aerobic capacity in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2006; 28:734-9.
57. Klijn P, van der Net J, Kimpen J, Helders P, van der Ent C. Longitudinal determinants of peak aerobic performance in children with cystic fibrosis. *Chest* 2003; 124:2215-9.
58. Klijn P, Terheggen-Largo S, van der Ent C, van der Ent J, Kimpen J, Helders P. Anaerobic exercise in pediatric cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36:223-9.
59. Nixon P, Orenstein D, Kelsey S, Doershuk C. The prognostic value of exercise testing in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1992; 327:1785-8.
60. Godfrey S, Mearns M. Pulmonary function and response to exercise in cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 1971; 46:144-51.
61. Perpati G, Nanas S, Pouliou E, Dionyssopoulou V, Stefanatou E, Armeniakou E, et al. Resting respiratory variables and exercise capacity in adult patients with cystic fibrosis. *Respir Med* 2010; 104:1444-9.
62. McKone E, Barry S, FitzGerald M, Gallagher C. Reproducibility of maximal exercise ergometer testing in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116:363-8.
63. Barry S, Gallagher C. The repeatability of submaximal endurance exercise testing in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:75-82.
64. Gruet M, Brisswalter J, Mely L, Vallier J. Clinical utility of the oxygen uptake efficiency slope in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros* 2010; 9:307-13.
65. Baba R, Nagashima M, Nagano Y, Ikoma M, Nishibata K. Role of the oxygen uptake efficiency slope in evaluating exercise tolerance. *Arch Dis Child* 1999; 81:73-5.
66. Gibson G. Pulmonary hyperinflation a clinical overview. *Eur Respir J* 1996; 9:2640-9.
67. McKone E, Barry S, Fitzgerald M, Gallagher C. Role of arterial hypoxemia and pulmonary mechanics in exercise limitation in adults with cystic fibrosis. *J Appl Physiol* 2005; 99:1012-8.

68. Wheatly C, Foxx-Lupo W, Cassuto N, Wong E, Daines C, Morgan W, et al. Impaired lung diffusing capacity for nitric oxide and alveolar-capillary membrane conductance results in oxygen desaturation during exercise in patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10:45-53.
69. Marcus C, Bader D, Stabile M, Wang C, Osher A, Keens T. Supplemental oxygen and exercise performance in patients with cystic fibrosis with severe pulmonary disease. *Chest* 1992; 101:52-7.
70. McKone E, Barry S, Fitzgerald M, Gallagher. The role of supplemental oxygen during submaximal exercise in patients with cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20:134-42.
71. Loring S, Garcia-Jaques M, Malhotra A. Pulmonary characteristics in COPD and mechanisms of increased work of breathing. *J Appl Physiol* 2009; 107:309-14.
72. Moorcroft A, Dodd M, Webb A. Exercise limitations and training for patients with cystic fibrosis. *Disabil Rehabil* 1998; 20:247-53.
73. Simmonds N, D'Souza L, Roughton M, Alton E, Davies J, Hodson M. Cystic fibrosis and survival to 40 years: a study of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator function. *Eur Respir J* 2011; 37:1076-82.
74. Shah A, Gozal D, Keens T. Determinants of aerobic and anaerobic exercise performance in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157:1145-50.
75. Dodd J, Barry S, Gallagher C. Respiratory factors do not limit maximal symptom-limited exercise in patients with mild cystic fibrosis lung disease. *Respir Physiol Neurobiol* 2006; 152:176-85.
76. Hull J, Ansley L, Bolton C, Sharman J, Knight R, Cockcroft J, et al. The effect of exercise on large artery haemodynamics in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011; 10:121-7.
77. Flume P, Mogayzel P, Robinson K, Goss C, Rosenblatt R. Cystic Fibrosis Pulmonary Guidelines - Treatment of Pulmonary Exacerbations. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:802-8.
78. VanDevanter D, Yegin A, Morgan W, Millar S, Pasta D, Konstan M. Design and powering of cystic fibrosis clinical trials using pulmonary exacerbation as an efficacy endpoint. *J Cyst Fibros* 2011; 10:453-9.

79. Waters V, Stanojevic S, Atenafu E, Lu A, Yau Y, Tullis E, et al. Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis. *Eur Respir J* doi: 10.1183/09031936.00159111.
80. Sahlberg M, Svantesson U, Magnusson Thomas E, Sstandvick B. Muscular strength and function in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005; 127:1587-92.
81. Rosenthal M, Narang I, Edwards L, Bush A. Non-invasive assessment of exercise performance in children with cystic fibrosis (CF) and non-cystic fibrosis bronchiectasis: is there a CF specific muscle defect? *Pediatr Pulmonol* 2009; 44:222-30.
82. Hussey J, Gormley J, Leen G, Greally P. Peripheral muscle strength in young males with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2002; 1:116-21.
83. Barry P, Waterhouse D, Reilly C, McKenna J, McKone J. Androgens, exercise capacity, and muscle function in cystic fibrosis. *Chest* 2008; 134:1258-64.
84. Barry S, Gallagher C. Corticosteroids and skeletal muscle function in cystic fibrosis. *J Appl Physiol* 2003; 95:1379-84.
85. Dunnink M, Doeleman W, trappenburg J, de Vries W. Respiratory muscle strength in stable adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2009; 8:31-6.
86. Enright S, Chatham K, Ionescu A, Unnithan V, Shale D. Inspiratory muscle training improves lung function and exercise capacity in adults with cystic fibrosis. *Chest* 2004; 126:405-11.
87. Leroy S, Perez T, Neviere R, Aguilaniu B, Wallaert B. Determinants of dyspnea and alveolar hypoventilation during exercise in cystic fibrosis: impact of inspiratory muscle endurance. *J Cyst Fibros* 2011; 10:159-65.
88. Conway S, Pond M, Bowler I, Smith D, Simmonds E, Joanes D, et al. The chest radiograph in cystic fibrosis: a new scoring system compared with the Chrispin-Norman and Brasfield scores. *Thorax* 1994; 49:860-2.
89. De Jong P, Achterberg J, Kessels O, van Ginneken B, Hogeweg L, Beek F, et al. Modified Chrispin-Norman chest radiography score for cystic fibrosis: observer agreement and correlation with lung function. *Eur Radiol* 2011; 21:722-9.

90. Sanders D, Li Z, Brody A, Farrell P. Chest computed tomography scores of severity are associated with future lung disease progression in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184:816-21.
91. Dodd J, Barry S, Barry R, Gallagher C, Skehan S, Masterson J. Thin-section CT in patients with cystic fibrosis: correlation with peak exercise capacity and body mass index. *Radiology* 2006; 240: 236-45.
92. Van der Ruggen-Rogaarts B, Rroerse J, Lammers J, van Waes P, Geleijns J. Radiation Exposure in Standard and High-Resolution Chest CT Scans. *Chest* 1995; 107:113-5.
93. Sovtić A, Minić P, Košutić J, Marković-Sovtić G, Rodić M. Međusobni uticaji bolesti pluća i disajnih puteva, plućne cirkulacije i oboljenja srca. U: Zdravković D, urednik. *Problemi u pedijatriji* 2009. Beograd: Zavod za udžbenike i nastavna sredstva; 2010. s. 339-55.
94. Regamey N, Moeller A. Paediatric exercise testing. *Eur Respir Mon* 2010; 47:291-309.
95. Kosorok M, Zeng L, West S. Acceleration of lung disease in children with cystic fibrosis after *Pseudomonas aeruginosa* acquisition. *Pediatr Pulmonol* 2001; 32:277-87.
96. O'Carroll M, Syrmiss M, Wainwright C, Greer R, Mitchell P, Coulter C, et al. Clonal strains of *Pseudomonas aeruginosa* in paediatric and adult cystic fibrosis units. *Eur Respir J* 2004; 24:101-6.
97. Taccetti G, Campana S, Festini F, Mascherini M, Doring G. Early eradication therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2005; 26:458-61.
98. Knudsen P, Olesen H, Hoiby N, Johannesson M, Karpati F, Laerum B, et al. Differences in prevalence and treatment of *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis centres in Denmark, Norway and Sweden. *J Cyst Fibros* 2009; 8:135-42.
99. Doering G, Conway S, Heijerman H, Hodson M, Hoiby N, Smyth A, et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis: a European consensus. *Eur Respir J* 2000; 16:749-67.
100. Proesmans M, Balinska-Miskiewicz W, Dupont L, Bossuyt X, Verhaegen J, et al. Evaluating the "Leeds criteria" for *Pseudomonas aeruginosa* infection in a cystic fibrosis centre. *Eur Respir J* 2006; 27:937-43.

101. Gracia J, Mata F, lvarez A, Casals T, Gatner T, Vendrell M, et al. Genotype-phenotype correlation for pulmonary function in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60:558-63.
102. Braun A, Farrell P, Ferec C, Audrezet M, Laxova A, Li Z, et al. Cystic fibrosis mutations and genotype-pulmonary phenotype analysis. *J Cyst Fibros* 2006; 5:33-41.

SPISAK SKRAĆENICA KORIŠĆENIH U TEKSTU

- ABPA – alergijska bronhopulmonalna aspergiloza
- AP – anteroposteriorno
- AT – engl. – *anaerobic threshold* – anaerobni prag
- ATP – adenozin 3-fosfat
- BAL – bronhoalveolarna lavaža
- BIN – bronhoopstrukcija izazvana naporom
- BRI – indeks disajne rezerve
- CF – cistična fibroza
- CFTR – engl. – *cystic fibrosis conductance regulator* – protein odgovoran za transmembransku propustljivost jona.
- CNS – Chrispin-Norman-ov skor
- CO – engl. – *cardiac output* – srčani izbačaj
- CPET – engl. – *cardiopulmonary exercise testing* – kardiopulmonalni test opterećenja (ergospirometrija)
- DNK – dezoksiribonukleinska kiselina
- EKG – elektrokardiogram
- ERS – engl. – *European respiratory society* – Evropsko respiratorno udruženje
- EqCO₂ – disajni ekvivalent za ugljen.dioksid
- EqO₂ – disajni ekvivalent za kiseonik
- F508del – delecija fenil-alanina na poziciji 508 u genu za cističnu fibrozu
- FEV₁ – forsirani ekspirijumski volumen u prvoj sekundi
- FRC – funkcionalni rezidualni kapacitet
- HFA – habitualna fizička aktivnost
- HOBP – hronična opstruktivna bolest pluća
- HRCT – engl. – *high resolution CT* – kompjuterizovana tomografija visoke rezolucije
- HRR – engl. – *heart rate reserve* – srčana rezerva
- IC – inspirijumski kapacitet
- ITGV – intratorakalni gasni volumen

ITM – indeks telesne mase
MEP – maksimalni ekspirijumski pritisak
MIP – maksimalni inspirijumski pritisak
MVV – maksimalna voljna ventilacija
PaCO₂ – parcijalni pritisak ugljen-dioksida u arterijskoj krvi
PaO₂ – parcijalni pritisak kiseonika u arterijskoj krvi
RER – engl. – *respiratory exchange ratio* – odnos disajne razmene
RR – engl. – *respiratory reserve* – disajna rezerva
RV – rezidualni volumen
RV – rezidualni volumen
SAD – Sjedinjene Američke Države
SaO₂ – saturacija hemoglobina kiseonikom
SR_{tot} – ukupni specifični otpor
TA – arterijski krvni pritisak
TLC – totalni plućni kapacitet
TT – telesna težina
TV – telesna visina
VCO₂ – eliminacija ugljen-dioksida
VCO₂ – produkcija ugljen-dioksida
V_E – minutna ventilacija
VO₂ – potrošnja kiseonika
W_{peak} – vršno opterećenje

BIOGRAFIJA DOKTORANDA

Aleksandar Sovtić je rođen 1971. godine.

Medicinski fakultet Univeziteta u Beogradu upisao je 1989. godine, a diplomirao 1995. godine sa prosečnom ocenom 9,33. Stručni ispit je položio 1996. godine.

Specijalizaciju iz pedijatrije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu je upisao 1996. godine, a specijalistički ispit je položio 2000. godine s ocenom 5.

Magistarske studije iz pulmologije na Medicinskom fakultetu Univerziteta u Beogradu upisao je 1995.godine, a 2005.godine odbranio Magistarski rad pod nazivom: "Uticaj inhalacijskih kortikosteroida na linearni rast dece sa astmom".

Tokom 2003 godine proveo je više meseci na stručnom usavršavanju u SAD (Njujork – bolnica Mt. Sinai i Univerzitet Columbia), a tokom avgusta 2005. godine u Francuskoj (bolnica Armand Trousseau). Pohađao je sedam poslediplomskih kurseva u inostranstvu, od kojih dva kao stipendista Evropskog respiratornog udruženja. Kao predavač, učestvovao je u projektima u organizaciji UNICEF-a, a kao istraživač u 10 međunarodnih kliničkih istraživanja. Autor je više od 50 stručnih članaka u međunarodnim i domaćim časopisima i član međunarodnih i nacionalnih udruženja lekara.

Od 1997. godine zaposlen je u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije "Dr Vukan Čupić" u Beogradu.

PRILOG 1.

IZJAVA O AUTORSTVU

Potpisani Aleksandar Sovtić

Broj upisa: _____

Izjavljujem

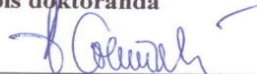
Da je doktorska disertacija pod naslovom

„Procena aerobnog kapaciteta i indeksa disajne rezerve obolelih od cistične fibroze“

rezultat spostvenog istraživačkog rada,

- da predložena disertacija u celini ni u delovima nije bila predložena za dobijanje bilo koje diplome prema studijskim programima drugih visokoškolskih ustanova
- da su rezultati korektno navedeni i
- da nisam kršio autorska prava i koristio intelektualnu svojinu drugih lica.

Potpis doktoranda



U Beogradu, 27.08.2012

PRILOG 2.

**IZJAVA O ISTOVETNOSTI ŠTAMPANE I ELEKTRONSKE
VERZIJE DOKTORSKOG RADA**

Ime i prezime autora Aleksandar Sovtić

Broj indeksa _____

Studijski program _____

Naslov rada „Procena aerobnog kapaciteta i indeksa disajne rezerve obolelih od
cistične fibroze“ _____

Mentor Prof.dr Predrag Minić

Potpisani Aleksandar Sovtić

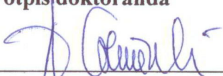
Izjavljujem da je štampana verzija mog doktorskog rada istovetna elektronskoj verziji koju sam predao za objavljivanje na portalu Digitalnog repozitorijuma Univerziteta u Beogradu.

Dozvoljavam da se objave moji lični podaci vezani za dobijanje akademskog zvanja doktora nauka, kao što su ime i prezime, godina i datum rođenja i datum odbrane rada.

Ovi lični podaci mogu se objaviti na mrežnim stranicama digitalne biblioteke, u elektronskom katalogu i u publikacijama Univerziteta u Beogradu.

Potpis doktoranda

U Beogradu, 27.08.2012.



PRILOG 3.

IZJAVA O KORIŠĆENJU

Ovlašćujem Univerzitetsku biblioteku „Svetozar Marković“ da u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu unese moju doktorsku disertaciju pod naslovom:

„Procena aerobnog kapaciteta i indeksa disajne rezerve obolelih od cistične fibroze“
koja je moje ауторско дело.

Disertaciju sa svim priložima predao sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

Moju doktorsku disertaciju pohranjenu u Digitalni repozitorijum Univerziteta u Beogradu mogu da koriste svi koji poštuju odredbe sadržane u odabranom tipu licence Kreativne zajednice (Creative Commons) za koju sam se odlučio.

1. Autorstvo
2. Autorstvo - nekomercijalno
3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade
4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima
5. Autorstvo – bez prerade
6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

U Beogradu, 27.08.2012

Potpis doktoranda

