

SVEUČILIŠTE U SPLITU MEDICINSKI FAKULTET

MARIJANA ROGULJ

ULOGA ANKSIOZNOSTI DJECE OBOLJELE OD ASTME I RODITELJSKIH
PONAŠANJA VEZANIH UZ TJELESNU AKTIVNOST DJECE U KONTROLI ASTME

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, svibanj 2023.

SVEUČILIŠTE U SPLITU MEDICINSKI FAKULTET

MARIJANA ROGULJ

ULOGA ANKSIOZNOSTI DJECE OBOLJELE OD ASTME I RODITELJSKIH
PONAŠANJA VEZANIH UZ TJELESNU AKTIVNOST DJECE U KONTROLI ASTME

DOKTORSKA DISERTACIJA

SPLIT, svibanj 2023.

Sveučilište u Splitu Medicinski fakultet

Voditelji rada: dr. sc. Linda Lušić Kalcina, prof. dr. sc. Katarina Vukojević

Objavljeni znanstveni rad na kojemu se temelji doktorska disertacija:

Rogulj M, Vukojevic K, Bruzzese JM, Lusic Kalcina L. Anxiety among pediatric asthma patients and their parents and quick-reliever medication use: The role of physical activity parenting behaviours. World Allergy Organ J. 2023 Jan 21;16(1):100733. doi: 10.1016/j.waojou.2022.100733.

Zahvala

Veliko hvala mentoricama dr. sc. Lindi Lušić Kalcina i prof. dr. sc. Katarini Vukojević te suradnici prof. dr. sc. Jean Marie Bruzzese. Vaša pomoć, poticaj i znanje neizmjereno su mi značili tijekom izrade ove doktorske disertacije.

Hvala mojim pacijentima i njihovim roditeljima koji su dio ovoga rada, uz želju da im nove spoznaje pomognu u liječenju i življenju s astmom.

Hvala svim dragim suradnicima koji su mi pomogli u izradi rada. Hvala mojim prijateljima i članovima obitelji na iskrenoj podršci i dijeljenju radosti.

Hvala svima onima koji više nisu s nama, a čiju prisutnost i veliku radost duboko osjećam.

Hvala mojim roditeljima na pomoći i podršci na dugom putu učenja koji je vodio do ovog dokorskog rada.

Posebno hvala mojoj dragoj obitelji koja mi je uvijek bila neiscrpna snaga i motiv, Ivanu, Klari te suprugu Zlatku, s ljubavlju.

Sadržaj

1. UVOD	1
1.1. Astma	2
1.2. Patofiziologija astme	2
1.2.1. Th2 astma	4
1.2.2. Ne-Th2 astma	4
1.3. Biomarkeri astme	5
1.3.1. Eozinofili u krvi i sputumu	5
1.3.2. IgE u serumu	5
1.3.3. Eozinofilni kationski protein (ECP)	6
1.3.4. Dušikov oksid	6
1.3.5. Periostin	6
1.3.6. Neutrofili u sputumu	6
1.4. Astma u dječjoj dobi	7
1.5. Vježbom izazvana astma	8
1.6. Prevalencija astme	8
1.7. Mortalitet od astme	8
1.8. Dijagnosticiranje astme	8
1.9. Genetika i epigenetika astme	10
1.10. Liječenje astme	10
1.10.1. Akutno liječenje astme	11
1.10.2. Nefarmakološko liječenje astme	12
1.10.3. Stupnjevanje težine astme i pridružene bolesti	12
1.11. Ostale bolesti pridružene astmi	14
1.12. Izlječive osobine u djece s dijagnozom astme	15
1.13. Anksioznost i astma	15
1.13.1. Anksioznost	15
1.13.2. Anksioznost kao osobina ličnosti	16
1.13.3. Anksioznost kao stanje	16
1.13.4. Anksioznost povezana s astmom u djece oboljele od astme	16
1.13.5. Anksioznost roditelja djece oboljele od astme	17
1.14. Tjelesna aktivnost i astma	19
1.14.1. Utjecaj tjelesne aktivnosti na kontrolu astme	19
1.14.2. Utjecaj pretilosti na kontrolu astme	19
2. CILJEVI I HIPOTEZE	21

2.1 Ciljevi.....	22
2.2. Hipoteze	23
3. ISPITANICI I POSTUPCI.....	24
3.1. Ispitanici.....	25
3.2. Materijali.....	25
3.2.1. STAI i STAI-C	25
3.2.2. YAAS i PAAS	26
3.2.3. PAPP.....	27
3.3. Protokol.....	27
3.3.1. Istraživanje.....	27
3.3.2. Hodogram istraživanja.....	29
3.3.3. Statistički postupci.....	30
4. REZULTATI.....	31
4.1. Povezanost između težine astme i anksioznosti i roditeljskog ponašanja vezano za tjelesnu aktivnost djece	32
4.2. Anksioznost kao osobina, anksioznost povezana s astmom i roditeljska ponašanja vezana uz tjelesnu aktivnost djece	35
4.3. Psihometrijski podatci YAAS i PAAS upitnika	36
4.4. Konkurentna valjanost upitnika YAAS i PAAS	39
4.5. Unutarnja konzistencija upitnika YAAS i PAAS	41
4.5 Konfirmatorna faktorska analiza upitnika YAAS i PAAS	42
4.6 Eksploratorna faktorska analiza upitnika YAAS i PAAS.....	42
5. RASPRAVA	45
6. ZAKLJUČAK	51
7. POPIS LITERATURE	53
8. KRATKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU.....	65
9. KRATKI SAŽETAK I NASLOV NA ENGLLESKOM JEZIKU.....	67
10. KRATKI ŽIVOTOPIS	69
11. PRIVITCI.....	73

POPIS OZNAKA I KRATICA

- API - indeks predikcije astme (engl. *Asthma Predictive Indeks*)
- BMI - indeks tjelesne mase (engl. *Body Mass Indeks*)
- CC16 – bjelančevina dišnog epitela (engl. *Clara cell protein*)
- CpG – područje DNA gdje nakon nukleotida citozina slijedi gvanin nukleotid
- DNK - deoksiribonukleinska kiselina
- ECP - eozinofilni kationski protein (engl. *Eosinophil Cationic Protein*)
- EIA - vježbom izazvana astma (engl. *Exercise-Induced Asthma*)
- EIB - vježbom izazvana bronhokonstrikcija (engl. *Exercise-Induced Bronchoconstriction*)
- EIBa - vježbom izazvana bronhokonstrikcija sa astmom (engl. *Exercise-Induced Bronchoconstriction with asthma*)
- EIBwa - vježbom izazvana bronhokonstrikcija bez astme (engl. *Exercise-Induced Bronchoconstriction without asthma*)
- FcεRI - receptor sa visokim afinitetom za IgE (engl. *High affinity IgE receptor*)
- FEF 50 - forsirani ekspirirski protok na 50% vitalnog kapaciteta (engl. *Forced Expiratory Flow at 50% of vital capacity*)
- FeNO - francija izdahnutog dušičnog oksida (engl. *Fractional Exhaled Nitric Oxide*)
- FEV1 - forsirani ekspirirski volumen u 1. sekundi (engl. *Forced Expiratory Volume in 1 second*)
- FOXP3 - transkripcijski čimbenik
- FVC - forsirani vitalni kapacitet (engl. *Forced Vital Capacity*)
- GINA - Globalna inicijativa za astmu (engl. *Global Initiative for Asthma*)
- GWAS - istraživanja cijelog genoma (engl. *Genome-Wide Association Studies*)
- ICS - inhalacijski kortikosteroid (engl. *Inhaled Corticosteroid*)
- IFN - interferon
- IgE - imunoglobulin E
- IL - interleukin

ILO - potaknuta laringealna opstrukcija (engl. *Inducible Laryngeal Obstruction*)

IQR - interkvartilni raspon (engl. *Interquartile Range*)

YAAS - upitnik anksioznosti povezane s astmom za mlade (engl. *Youth Version of the Asthma-Related Anxiety Scale*)

LABA - dugodjelujući beta agonist (engl. *Long-Acting Beta-Agonists*)

LAMA - dugodjelujući muskarinski antagonisti (engl. *Long-Acting Muscarinic Antagonist*)

LTRA - antagonost leukotrijenskih receptora (engl. *Leukotriene Receptor Antagonists*)

ORMDL - genska obitelj

OSA - opstrukcijska apneja u spavanju (engl. *Obstructive Sleep Apnea*)

PAPP - test roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost (engl. *Physical Activity Parenting Practices*)

PAAS - upitnik anksioznosti povezane s astmom za roditelje (engl. *Parent Version of the Asthma-Related Anxiety Scale*)

PEF - vršni protok zraka (engl. *Peak Expiratory Flow*)

ppb – dio na milijardu (engl. *parts per billion*)

PRACTALL - (engl. *PRACTical ALLergy*)

RNK - ribonukleinska kiselina

SABA - kratkodjelujući beta agonisti (engl. *Short-Acting Beta-Agonists*)

sIgE - specifični IgE

SLIT - sublingvalna imunoterapija (engl. *Sublingual Immunotherapy*)

SPT - kožni ubodni test (engl. *Skin Prick Test*)

STAI - upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti za roditelje (engl. *State-Trait Anxiety Inventory*)

STAI-C - upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti za djecu (engl. *State-Trait Anxiety Inventory*)

Th- pomoćnički T limfocit (engl. *T lymphocyte helper*)

TNF - čimbenik nekroze tumora (engl. *Tumor Necrosis Factor*)

TSLP - timusni stromalni limfopoetin (engl. *Thymic stromal lymphopoietin*)

1. UVOD

1.1. Astma

Astma je poznata od antičkog doba, a riječ dolazi od grčke riječi $\alpha\sigma\theta\mu\alpha$, što znači kratki dah, otežano disanje ili samrtni hropac. U počecima su simptomi bili tumačeni kao protok zraka u tijelu ometan flegmom iz mozga koja se zadržava u plućima (1). Prvu modernu definiciju astme napisao je Charles John Floyer, koji je bolovao od astme, 1698. godine. Definirao je astmu kao hripanje zbog suženja bronha te su tada prvi put opisani napadaji astme i potencijalni okidači (1). Krajem 19. stoljeća, 1860. godine, Henry Hyde Salter u svom djelu „Astma: njezina patologija i liječenje“, prvi je put opisao da astmatski napadaji uzrokuju trajno oštećenje dišnih putova, proces koji je u novije vrijeme poznat kao remodeliranje dišnih putova (1, 2).

Prema današnjim saznanjima, astma je kronična upalna bolest dišnih putova u kojoj sudjeluju brojne stanice s predominantnom ulogom mastocita, eozinofila i limfocita T. Upala uzrokuje pojačanu reaktivnost bronha na različite vanjske i unutarnje podražaje s posljedičnom varijabilnom bronhoopstrukcijom koja je reverzibilna, spontano ili uz liječenje. Upala u podložnih osoba uzrokuje napadaje kašlja, zaduhe, sipnje i napetosti u prsnom košu, najizraženije noću i u ranim jutarnjim satima. Jedan od najvažnijih aspekata definicije astme jest kronična upala koja uzrokuje strukturne promjene u dišnim putovima od kojih neke mogu biti trajne i uzrokovati ireverzibilnu bronhoopstrukciju (3).

Astma je multifaktorski uzrokovana bolest na čiju pojavnost i izraženost kliničke slike utječu različiti genski i okolišni čimbenici te način života. Rizični čimbenici za astmu mogu ne samo sudjelovati u nastanku astme nego i biti okidači astmatskih napadaja. Najpoznatiji rizični čimbenici jesu genska predispozicija, spol, atopija, izloženost alergenima, infekcijama te duhanskom dimu i onečišćivačima zraka, zatim bronhalna hiperreaktibilnost, pretilost i perinatalni čimbenici (3, 4).

1.2. Patofiziologija astme

U početnim definicijama astme smatrano je da je akutni upalni odgovor (bronhoopstrukcija, hipersekrecija sluzi) najvažniji aspekt astme, no danas je poznato da kronična upala može uzrokovati strukturne promjene u dišnim putevima kao što su fibroza, hiperplazija i hipertrofija glatkih mišića, hiperplazija mukoznih žlijezda i formiranje novih krvnih žila (angiogeneza). Posljedice kronične upale mogu biti trajne te voditi strukturnim promjenama dišnih putova, ireverzibilnoj bronhoopstrukciji odnosno trajnom poremećaju plućne funkcije (5). Takvim saznanjem liječenje astme usmjereno je prema osnovnom procesu koji uzrokuje simptome. Astma je obilježena kroničnim upalnim promjenama u dišnim putovima u koje su uključene brojne upalne i strukturne stanice koje izlučuju upalne medijatore

i dovode do tipičnih patofizioloških promjena (6). Upalne promjene u bronhima podloga su za bronhoopstrukciju koja izaziva promjenjivo ograničenje protoka zraka, te izazivaju karakteristične simptome astme – kašalj, zaduhu, sipnju, bol ili pritisak u prsištu. Ponavljajući kašalj može biti jedini simptom astme, posebno u djece (7). Ograničenje protoka zraka u dišnim putovima pojačano je zadebljanjem bronhalnog zida zbog akutnog edema, stanične infiltracije i remodeliranja, odnosno kronične hiperplazije miofibroblasta, krvnih žila i sekrecijskih stanica i odlaganja matriksa u bronhalni zid. Tomu pridonosi i nakupljanje viskoznog sekreta vrčastih stanica i submukoznih žlijezda (8). Sklonost bronha pretjeranom sužavanju kao odgovor na provokacijski podražaj najznačajniji je patofiziološki poremećaj u astmi. Bronhalna hiperreaktivnost nastaje zbog promijenjene fiziologije glatke muskulature bronha (9) i uz upalne promjene u bronhalnom zidu i peribronhalnom području. Također, nastaje i hipersekrecija sluzi kao posljedica hiperplazije vrčastih stanica i submukoznih žlijezda u procesu remodeliranja bronha, što dodatno otežava protok zraka kroz bronhe (10).

Astma nije jednoznačna bolest već heterogeno stanje (1), a karakterizirana je kroničnom upalom dišnih putova koja dovodi do niza respiracijskih simptoma uključujući hripanje, kašalj i otežano disanje (1). Prema epidemiološkim istraživanjima, alergijska (ili atopijska) senzibilizacija, mjerena kožnim ubodnim testovima (SPT, engl. *Skin Prick Test*) ili specifičnim serumskim razinama imunoglobulina E (sIgE), pokazala se jakim čimbenikom rizika povezanim s astmom (11). Međutim, danas je sve više dokaza koji pokazuju da astma nije isključivo alergijska bolest te se smatra da se manje od polovice slučajeva astme u nekim populacijama može pripisati atopiji, iako je taj udio veći u djece. Patofiziologija za koju se pretpostavlja da karakterizira atopijsku astmu samo je jedan aspekt astme, a moraju se uzeti u obzir i nealergijski čimbenici (12).

Tijekom posljednjeg desetljeća značajan su predmet znanstvenog interesa stanični i molekularni mehanizmi astme. Najvažniji patološki proces u astmi je upala posredovana T2 pomoćničkim limfocitima (Th2, engl. *T helper*) uz izlučivanje Th2 citokina (interleukin IL-5, IL-4 i IL-13), dok u ne-Th2 astmi posreduju ne-Th2 citokini (IL-17 i čimbenik nekroze tumora- α (TNF α)). Novija istraživanja ukazuju da procesi neovisni o upali također doprinose patogenezi astme te su otkrivene nove molekule koje sudjeluju u napredovanju astme (protein kinaze, adapterski protein, mikroRNA, ORMDL3 i gasdermin B). Radi bolje i preciznije dijagnoze, a time i liječenja astme, podliježući endotipovi astme i biomarkeri veliki su predmet istraživanja. Za sada poznati biomarkeri Th2 astme su eozinofili, IgE, frakcijski izdahnuti dušikov oksid (FeNO) i periostin, a za ne-Th2 astmu koriste se neutrofilu u sputumu (13).

1.2.1. Th2 astma

Th2 stanice su loza CD4⁺ T limfocita stanica koje izlučuju interleukin IL-4, IL-5, IL-13 i IL-9. Th2 upala ima dvije glavne faze. Prva je senzibilizacija, kada alergeni uđu u donje dišne putove, antigen prezentirajuće stanice procesuiraju i prezentiraju alergene Th2 stanicama, koje izlučuju Th2 citokine, (IL-5, IL-4 i IL-13. IL-4 i IL-13) te aktiviraju B stanice, koje proizvode IgE i vežu se za FcεRI mastocita. Druga faza je kada isti alergeni ponovno uđu u dišne puteve, vežu se za IgE, što potiče mastocite da otpuštaju posrednike upale, leukotriene (LT), histamin i interleukine (IL). Alergeni djeluju i na kolinergičke živce te se otpušta acetilkolin. Osim toga, IL-5 potiče proizvodnju, sazrijevanje i regrutiranje eozinofila u pluća (14). Eozinofili također otpuštaju medijatore upale, uključujući glavni bazični protein (MBP). MBP stimulira mastocite da oslobađaju histamine i leukotrijene (LT) i potiče otpuštanje acetilkolina iz kolinergičkih živaca i izaziva bronhospazam (15).

IL-13 izravno senzibilizira kontrakciju glatkih mišića dišnih putova te stimulira epitelne stanice na izlučivanje mucina i inducira fibrozu (16). Zbog otpuštanja medijatora upale i neurotransmitera dolazi do podraživanja glatkih mišića dišnih putova i bronhokonstrukcije (17). Novija istraživanja dokazuju da, kao odgovor na ozljede, infekcije i zagađivače, i epitel dišnih putova proizvodi citokine: timusni stromalni limfopoetin (TSLP), IL-25 i IL-33). Ti citokini aktiviraju urođene limfoidne stanice tipa 2 (ILC2), koje stvaraju Th2 citokine, (IL-5 i IL-13) te tako također izazivaju Th2 upalu pluća (17). Dodatno IL-33 može izravno utjecati na aktivaciju mastocita i migraciju glatkih mišića dišnih putova (18). Također, istražuje se i uloga Th9 stanica i IL-9 u Th2 upali. Th9 stanice proizvode citokine IL-9, IL-10 i IL-21. IL-9 može potaknuti Th2 upalu aktiviranjem Th2 stanica i povećanjem nakupljanja mastocita (19).

Regulacijske T stanice (Tregs) su specifična populacija CD4⁺ T stanica, koje su klasificirane na temelju ekspresije transkripcijskog faktora FOXP3, a djeluju na suzbijanje imunološkog odgovora, odnosno održavaju homeostazu i samotoleranciju. Mogu inhibirati patogenezu astme potiskivanjem aktivacije/funkcija ILC2, mastocita, stanica koje predstavljaju antigen, Th1/Th2/Th17 stanica, eozinofila, neutrofila i B stanica (20). Uloga periostina u astmi još se istražuje. Postoje izvješća koja sugeriraju da periostin podržava adheziju i migraciju IL-5-stimuliranih ljudskih eozinofila i Th2 upalu u astmi (21).

1.2.2. Ne-Th2 astma

U ne Th2 astmi važnu ulogu ima interleukin 17 (IL-17). Više razine IL-17 nalaze se u serumu, sputumu i bronhoalveolarnom lavatu pacijenata s astmom, što je povezano s težinom astme (22). Prema nekim istraživanjima dokazano je da citokini IL-17 mogu sudjelovati u

hiperreaktivnosti i remodeliranju dišnih putova (23, 24). Neki Th1 citokini također mogu sudjelovati u patogenezi astme. Čimbenik tumorske nekroze- α (TNF- α) je citokin koji ima ulogu u patogenezi upalnih bolesti, uključujući alergiju. Povišen je u sputumu u neutrofilnoj i teškoj astmi, a smatra se da djeluje sinergistički s citokinima IL-17 u regrutiranju neutrofila te može potaknuti i proizvodnju Th2 citokina (IL-4, IL-5 i IL-13). TNF- α pojačava i kontrakciju glatkih mišića dišnih putova (25, 26).

Sve je više dokaza koji sugeriraju da su procesi neovisni o upali također povezani s napredovanjem astme. Istraživanja pokazuju da protein kinaze, adapterski proteini, mikro RNK i druge molekule doprinose patogenezi astme (13)

1.3. Biomarkeri astme

1.3.1. Eozinofili u krvi i sputumu

Biomarkeri su potrebni kako za određivanje podtipa astme, tako i za predviđanje odgovora na liječenje (27). Ukupni broj eozinofila u krvi smatra se neinvazivnim biomarkerom za eozinofilnu upalu, no nije specifičan za TH2 astmu putova jer se može vidjeti u bolesnika s drugim alergijskim bolestima. Korištenje broja eozinofila u krvi kao dijagnostičkog biomarkera za eozinofiliju dišnih putova procijenjeno je odnosom između broja eozinofila u krvi i sputumu. Broj eozinofila u krvi povećava se za $\geq 0,30 \times 10^9/L$ kada se pojavi Th2 upala pluća i egzacerbacija astme. Povećane razine eozinofila u sputumu ($>3\%$) povezane su s visokom upalom dišnih putova, čestim pogoršanjem astme i lošom kontrolom astme (13).

1.3.2. IgE u serumu

Prisutnost specifičnih IgE protutijela izmjerena u krvi jedan je od najjačih pokazatelja astme u epidemiološkim istraživanjima (28). Nakon prepoznavanja pojedinih alergijskih molekula, povezivanje IgE molekula na efektorskim stanicama može potaknuti oslobađanje medijatora upale kao što su histamin, leukotrieni i interleukini te izazvati mnoge simptome povezane s alergijskim bolestima.

Ukupna razina IgE uz mjerenje specifične razine IgE protiv nekoliko osnovnih alergena važni su u dijagnostici astme (29). Kod zdrave djece, odnosno djece koja nemaju atopiju, razina IgE raste u prvom desetljeću života te doseže stabilnu razinu u dobi od 10 do 13 godina, a nakon toga malo opada. Razine kao kod odraslih dosežu se već između 5. i 7. godine života. Do 5. godine života razine IgE imaju vrlo široki raspon urednih vrijednosti. Kod djece variraju od 2,17 kU/l do 223,82 kU/l (od 3. do 97. percentile), te dobivene vrijednosti treba razmatrati u kliničkom kontekstu (30).

1.3.3. Eozinofilni kationski protein (ECP)

ECP je protein koju otpuštaju aktivirani eozinofili te je pokazatelj eozinofilne upale u astmi. ECP potiče proizvodnju sluzi u dišnim putovima i otpuštanje histamina iz bazofila i mastocita *in vitro*. ECP se sintetizira u eozinofilnim progenitorima u ljudskoj koštanoj srži i pohranjuje se u specifičnim granulama u zrelih eozinofilima periferne krvi. Okidači otpuštanja eozinofila ECP uključuju komplekse imunoglobulina G i interleukina-5. Razina ECP u serumu za odrasle osobe bez atopije i djecu manja je od 20 µg/L. Također, prisutan je i u sputumu, a srednji raspon ECP-a u sputumu osoba koje ne boluju od astme je oko 200-350 µg/L (31).

1.3.4. Dušikov oksid

Dušikov oksid proizvode epitelne stanice dišnih putova, a nastaje kao rezultat IL-13 inducirane regulacije sinteze dušikovog oksida u epitelu dišnih putova. Lako je mjerljiv i dobar je pokazatelj odgovora na inhalacijski kortikosteroid (ICS). Uredna vrijednost FENO smatra se < 25 ppb, a vrijednosti između 25 ppb i 50 ppb (20-35 ppb u djece) treba tumačiti oprezno i s obzirom na klinički kontekst. FENO veći od 50 ppb (>35 ppb u djece) može se koristiti za označavanje vjerojatne eozinofilne upale (32).

1.3.5. Periostin

Razine periostina u serumu značajno su više u oboljelih od astme s eozinofilnom upalom dišnih putova. Prema nekim istraživanjima, u bolesnika s teškom astmom, prepoznato je da je razina periostina u serumu najbolji pokazatelj eozinofilije dišnih putova (33).

1.3.6. Neutrofili u sputumu

Nealergijska (ne Th2) astma je češća u odrasloj dobi, kod pretelih osoba, kod astme povezane s pušenjem i astme povezane s infekcijom. Takvi bolesnici uobičajeno imaju slab odgovor na inhalacijske i oralne kortikosteroide. Kod zdravih ljudi srednji postotak neutrofila u sputumu je 37%, a u pacijenata s astmom povećan je na 40-76% (34, 35). Razine IL-17 u induciranom sputumu, bronhoalveolarnom lavatu i biopsijama bronha su povećane kod teške astme, no zbog cijene i tehničke dostupnosti rijetko se koristi kao i mjerenje drugih biomarkera poput TNF-α, IFN-γ, IL-6 (36).

Konačno, biomarkeri su ključni za određivanje različitih fenotipova dječje astme, a time i za predviđanje odgovora na liječenje. U mlađe predškolske djece s astmom koja imaju senzibilizaciju na inhalacijski alergen i broj eozinofila u krvi $\geq 300/\mu\text{L}$ može se očekivati povoljan terapijski učinak inhalacijskih kortikosteroida (ICS). Također, potrebno je napraviti

titar sIgE protutijela ili veličinu odgovora kožnog ubodnog testa. Niz drugih krvnih biomarkera je koristan, ali često nedostupan u svakodnevnoj kliničkoj praksi (npr. omjeri antitijela IgG/IgE specifičnih za alergen među senzibiliziranim pojedincima, komponente koje mjere odgovor sIgE na veliki broj alergeni molekula, procjena imunoloških odgovora na viruse, razina serumskog CC16 itd.). U budućnosti, ukoliko želimo pristupiti personaliziranom liječenju potrebno je uzeti u obzir višestruke domene astme, od uzroka simptoma, mjerenja plućne funkcije, krvnih biomarkera do genetskog rizika (27).

1.4. Astma u dječjoj dobi

Djeca s astmom obično imaju trijadu simptoma koji čine sipnja, otežano disanje i kašalj. Međutim, astma se danas smatra sindromom, te se koristi za skup simptoma. Postoji niz podtipova astme u dječjoj dobi koji se različito javljaju i reagiraju na liječenje. Simptomi astme obično su povremene prirode i ne moraju biti prisutni u vrijeme kliničkog pregleda, što u nekim slučajevima čini dijagnozu izazovnom (37).

Prema PRACTALL (engl. *Practicing Allergology*) smjernicama, koje su prve međunarodno prihvaćene smjernice usredotočene samo na astmu u djece, dob u kojoj se smetnje javljaju i okidači su glavni čimbenici koji definiraju fenotip astme (38).

U dojenčadi i male djece trajanje simptoma je glavna odrednica težine bolesti. Ukoliko dijete tijekom tri mjeseca većinu dana pokazuje simptome sipnje postavlja se dijagnoza perzistentne dojenačke sipnje, uz isključivanje drugih mogućih uzroka. Ako se simptomi sipnje pojavljuju intermitentno i recidviraju, bolest se klasificira kao blaga ili teška, ovisno o potrebi za sustavnim kortikosteroidima i/ili hospitalizacijom. U predškolske djece (3 – 5 godina) glavna odrednica fenotipa jest trajanje simptoma u protekloj godini. Ako se sipnja uglavnom pojavljuje uz virusne infekcije gornjih dišnih puteva, najvjerojatnije je riječ o virusom induciranoj astmi. Ako dijete nije potpuno zdravo između epizoda sipnje, potrebno je provesti alergološko testiranje (kožni ubodni test i in vitro testovi) te utvrditi ima li dijete alergijsku senzibilizaciju. Ukoliko postoji jasna povezanost između izloženosti alergenu i pojave simptoma, riječ je o alergijskoj astmi. Ako se alergen ne identificira, fenotip se karakterizira kao nealergijska astma (38).

Fenotipovi astme u školske djece u dobi (6 do 12 godina) jednaki su kao i u predškolske djece. U ovoj dobnoj skupini najčešće je riječ o alergijskoj astmi, ali i virusima inducirana astma je česta u ovoj dobnoj skupini. U adolescentnoj dobi pojavljuje se i nealergijska astma (38).

1.5. Vježbom izazvana astma

Bronhokonstrikcija izazvana tjelovježbom (EIB, engl. *Exercise Induced Bronchoconstriction*) opisuje prolazno sužavanje dišnih putova koje se javlja tijekom tjelesnog napora. Nazivu EIB daje se prednost u odnosu na astmu izazvanu vježbanjem (EIA, engl. *Exercise Induced Asthma*) jer se bronhokonstrikcija u tjelesnom naporu može dogoditi kod pacijenata s astmom (engl. *EIB with asthma*) i bez astme (engl. *EIB without asthma*) (39, 40). EIB se javlja kod 40% do 90% osoba s astmom i do 20% onih bez astme (41). Uzrokovana je akutnim velikim povećanjem količine zraka koji ulazi u dišne putove koji zahtijevaju zagrijavanje i ovlaživanje. Kod osjetljivih pojedinaca to dovodi do upalnih, neuronskih i vaskularnih promjena koje u konačnici rezultiraju kontrakcijom glatkih mišića bronha i simptomima dispneje, kašlja i stezanja u prsima. Prema tome, EIB je širi i stoga točniji pojam kojim označavamo prolaznu i reverzibilnu kontrakciju glatke muskulature bronha nakon tjelesnog napora koja je klinički obilježena kašljem, sipnjom, zaduhom ili stezanjem u prsima (40).

1.6. Prevalencija astme

Astma je najčešća pedijatrijska kronična bolest u svijetu, te oko 12% djece u svijetu ima dijagnozu astme (42). U Hrvatskoj je prevalencija astme među mladima 9,7% (43, 44), a u nekim područjima Hrvatske vidi se rastući trend prevalencije (45). Uočava se porast prevalencije astme diljem svijeta, što zaslužuje znanstvenu pozornost (42). Prevalencija teške astme procjenjuje se na 2 do 5 bolesnika na 1000 djece, odnosno 2-5% sve djece s astmom (37).

1.7. Mortalitet od astme

Smrt zbog astme u dječjoj dobi događa se čak i u razvijenim zemljama. Procjenjuje se da je smrtnost između 0 i 0,09 na 100 000 djece godišnje u Europskim zemljama, u čemu prednjači Velika Britanija (46). Sveukupno, stope smrtnosti od astme dramatično su se smanjile u posljednjih 30 godina, zahvaljujući značajnom napretku u dijagnosticiranju bolesti, ali i boljem liječenju, osobito sve raširenijom uporabom inhalacijskih kortikosteroida (ICS) (47). Istraživanja dokazuju važnost primjene terapije ICS-a, te sugeriraju da pretjerana uporaba snažnih inhalacijskih β 2-agonista povećava smrtnost od astme (3, 48).

1.8. Dijagnosticiranje astme

U dojenčadi i predškolske djece teško je postaviti dijagnozu astme, a dijagnoza se

postavlja na temelju karakterističnih simptoma, vjerojatnosti alternativnih dijagnoza i odgovora na liječenje. Postavljanje točne dijagnoze ključno je za optimalno liječenje pedijatrijske astme. Testovi plućne funkcije mogu se koristiti kao pomoć pri postavljanju dijagnoze astme kod djece starije od 5 godina. Vršni ekspiracijski protok (PEF) i spirometrija obično se koriste za procjenu opstrukcije i reverzibilnosti protoka zraka (3). U djece mlađe od 5 godina, testiranje plućne funkcije rijetko je izvedivo, što čini dijagnozu u ovoj dobnoj skupini dodatnim izazovom (49).

Osnovu za dijagnozu čine detaljna anamneza i klinički pregled, a od pomoći su i razvijeni indeksni modeli za pomoć u dijagnosticiranju poput indeksa predikcije astme (API, engl. *Asthma Predictive Index*), koji se temelji na predikciji rizika od astme u djece mlađe od 3 godine s ponavljajućim epizodama sipnje (50, 51). Ako je pridružen jedan od glavnih čimbenika rizika (atopijska bolest roditelja, atopijski dermatitis u djeteta) ili barem dva sporedna čimbenika rizika (eozinofilija, alergijski rinitis, sipnja nevezana za prehladu) može se s velikom vjerojatnošću postaviti dijagnoza astme. Za potvrdu dijagnoze od velike je pomoći povoljan odgovor na ordiniranu terapiju (50).

U školske djece i adolescenata za dijagnozu astme, uz detaljnu osobnu i obiteljsku anamnezu te fizikalni pregled, važni su mjerenje plućne funkcije s bronhodilatacijskim testom, kožno alergološko testiranje, laboratorijska obrada i mjerenje frakcije dušičnog oksida u izdahnutom zraku (FeNO, engl. *Fractional exhaled NO*) (38, 52).

Za procjenu plućne funkcije u djece starije od 4 godine koristi se spirometrija s farmakodinamskim testom kojim se određuje postotak reverzibilnosti FEV1 nakon primjene bronhodilatatora. Spirometrijom se mjeri forsirani ekspiracijski volumen u prvoj sekundi (FEV1), forsirani vitalni kapacitet (FVC), njihov omjer (FEV1/VC) te forsirani ekspiracijski protok pri 25 – 75 % vitalnog kapaciteta (FEF25-75). Farmakodinamskim testom utvrđeno povećanje FEV1 nakon inhalacije bronhodilatatora za 12% ili više daje snažnu potporu dijagnozi astme (53). Alergološko testiranje radi se kožnim ubodnim testom standardnim setom inhalacijskih alergena. Senzibilizacija na inhalacijske alergene razvija se tijekom djetinjstva, pa je u djece koja imaju simptome astme periodično potrebno ponavljati kožni ubodni test. Potrebno je naglasiti da potvrda pozitivnog alergijskog statusa u odsutnosti simptoma ne znači alergijsku bolest. Ovakav je nalaz prisutan u do 20% zdravih osoba, bez ikakvih znakova alergijske bolesti (54). Laboratorijskom obradom utvrđuje se postojanje drugih markera atopije, *in vitro* testovima se određuju apsolutni broj eozinofila u krvi, koncentracija ukupnog i specifičnih IgE-a u serumu, te koncentracija eozinofilnog kationskog proteina (ECP) u serumu (55). Mjerenje FeNO kao pokazatelja stupnja upale u dišnim putovima je važan parametar u

dijagnostici i u praćenju oboljelih od astme.

1.9. Genetika i epigenetika astme

Odavno je poznato da se astma češće javlja u pojedinim obiteljima i da djeca imaju veći rizik za astmu ukoliko roditelji boluju od astme. Ne postoji glavni gen za nastanak astme već više gena (> 100) pridonosi razvoju fenotipa astme. Različite genetske predispozicije pridonose razvoju pluća, sazrijevanju imunološkog sustava, sklonosti virusnim infekcijama donjeg dišnog sustava, alergijskoj preosjetljivost i predispoziciji za bronhalnu hiperreaktivnost (56).

Astma je poligenski, multifaktorski nastala bolest te mnogi genetski i okolišni čimbenici pridonose njenom razvoju. Brojna znanstvena istraživanja su usmjerena na gensku podlogu astme, kao i na objašnjavanje složenosti i heterogenosti astme. Istraživanja na cijelom genomu (GWAS, engl. *Genome-Wide Association Studies*) preferirana su metoda proučavanja, a do sada je identificirano nekoliko genskih markera i lokusa povezanih s astmom. S astmom koja se javlja u djetinjstvu su povezani markeri u blizini gena ORMDL3/GSDMB, s atopijskom astmom interleukin IL33 i IL1RL1 SNP, a kao zaštitni gen protiv rizika od TH-2 astme se povezuje gen za limfopoetin timusa (TSLP) (57).

Sve veća pozornost u znanstvenim istraživanjima usmjerena je na epigenetiku, nasljedne karakteristike koje utječu na ekspresiju gena bez mijenjanja sekvence DNA. Najčešći identificirani epigenetski mehanizmi su metilacija DNA, posttranslacijska modifikacije histona i ekspresija mikroRNA. Ti mehanizmi imaju regulacijsku ulogu u imunološkim odgovorima i ekspresiji gena u astmi (58, 59). Epigenetske promjene događaju se tijekom prenatalnog razvoja, ranog djetinjstva i adolescencije. Navode se brojni mogući pokretači epigenetskih promjena kao što su pušenje majke u trudnoći, onečišćenje zraka, hrana, lijekovi, mikrobiom, izloženost alergenima, a u novije vrijeme i anksioznost (57, 60).

1.10. Liječenje astme

Liječenje astme je multifaktorijsko te je osim terapije lijekovima potrebno razmotriti brojne nefarmakološke aspekte (3, 37).

Osnova liječenja astme je liječenje lijekovima, a uključuje dvije ključne komponente:

- terapiju održavanja - čine je osnovni lijekovi (engl. *controllers*) koji se uzimaju u duljem razdoblju i čija je uloga dugotrajna kontrola upale, čime se sprječavaju egzacerbacije bolesti,
- terapiju ublažavanja - čine je simptomatski lijekovi (engl. *relievers*) kojima se liječi akutni napadaj bronhopneumonije (3).

Osnovni lijekovi su inhalacijski i sustavni kortikosteroidi, antagonisti leukotrijenskih receptora, dugo djelujući β 2-agonisti (LABA, engl. *Long Acting Beta Agonist*) i monoklonska protutijela odnosno biološka terapija. Terapiju ublažavanja čine brzo djelujući β 2-agonisti (SABA, engl. *Short Acting Beta Agonist*) i ostali bronhodilatatori (3). Terapija održavanja glavni je oslonac u liječenju astme, a potreba za korištenjem terapije ublažavanja sugerira da je kontrola astme loša. U liječenju astme u djece primjenjuje se stupnjeviti pristup. Nakon procjene stupnja težine bolesti i postignute kontrole bolesti odabire se medikamentozna terapija. Pri odabiru uzima se u obzir još i djetetova dob, suradljivost djeteta i roditelja, fenotip astme, procijenjena plućna funkcija i drugi čimbenici. Ukoliko je primjenom odabranog liječenja postignuta zadovoljavajuća kontrola astme u trajanju od najmanje 3 mjeseca terapija se može smanjiti za stupanj niže (engl. „*step down*“), a ako nije postignuta dobra kontrola bolesti, terapija se pojačava za stupanj više (engl. „*step up*“). Među osnovnim lijekovima, inhalacijski kortikosteroidi (ICS) su najučinkovitiji u liječenju astme (3). Antagonisti leukotrijenskih receptora (LTRA, od engl. *Leucotriene Receptor Antagonist*) su dokazano djelotvorni u kontroli simptoma astme, no čini se da su nešto lošiji u odnosu prema ICS-u, iako u pojedinih bolesnika imaju isti, ako ne i bolji učinak. LTRA se rabi kao dodatna terapija ICS-u, pri čemu se može primjenjivati niža doza ICS-a, ali se pokazao manje djelotvornim u usporedbi s β 2-agonistom dugoga djelovanja (LABA) (61). Beta 2-agonisti dugoga djelovanja salmeterol i formoterol imaju dugotrajan bronhodilatacijski učinak te se koriste u liječenju astme u djece samo u fiksnim kombinacijama s ICS-om, i to u djece starije od 5 godina s težim stupnjevima astme (3, 37, 62). Biološka terapija monoklonskim protutijelima dostupna je za liječenje teške astme. Za djecu od 6 do 11 godina odobreno je liječenje s omalizumabom (anti IgE), dupilumabom (anti IL4/IL13) i mepolizumabom (anti IL-5), dok je za starije od 12 godina dostupno i liječenje benralizumabom (anti IL-5R α) i tezepelumabom (anti TSLP, engl. *Thymic stromal lymphopoietin*). Terapiju treba odabrati nakon vrlo pažljivog razmatranja fenotipa astme i biomarkera bolesnika (63). Potpuna kontrola bolesti podrazumijeva da dijete nema simptoma bolesti, nema potrebe za β 2-agonistima kratkoga djelovanja, ima normalnu plućnu funkciju i kvalitetu života usporedivu s onom zdravih vršnjaka, bez ograničenja u tjelesnim aktivnostima i bavljenju sportom (37).

1.10.1. Akutno liječenje astme

Egzacerbacija ili astmatski napadaj, akutna je ili subakutna epizoda progresivnog pogoršanja simptoma astme. Može varirati u težini, a procjena se temelji se na kliničkim simptomima i objektivnim parametrima (zaduha, frekvencija disanja, SaO₂ itd.) (64). Prva

terapijska opcija u liječenju egzacerbacije jest inhalacijska primjena beta agonista kratkog djelovanja (SABA). Salbutamol (koji se također naziva albuterol) je najčešće korišteni SABA lijek za ublažavanje akutnih simptoma astme (engl. *reliever*). Djeluje tako da brzo opušta glatke mišiće malih dišnih putova, pružajući brzo olakšanje od simptoma astme, a učinci bronhodilatacije traju do 4 sata (3). Od 2019. godine Globalna inicijativa za astmu (GINA) je promijenila preporuku za odrasle i djecu stariju od 12 godina te preporučuje prema potrebi ICS-formoterol ili prema potrebi SABA (3, 37). Prekomjerna upotreba kratkodjelujućeg beta-2 agonista (SABA) znak je loše kontrole astme, te je važan indikator potrebe za korekcijom osnovne terapije te preispitivanjem suradljivosti, dijagnoze i postojanja pridruženih bolesti. Dokazano je da je prekomjerna uporaba beta agonista povezana sa smrtnim ishodom od astme (3, 65).

1.10.2. Nefarmakološko liječenje astme

Nefarmakološki aspekti liječenja astme uključuju edukaciju za djecu i roditelje/njegovatelje. Važno ih je podučiti o čimbenicima rizika i pridruženim bolestima. Treba dati jasne informacije o izloženost dimu, kućnim onečišćivačima, pretilosti, pravilnoj primjeni lijekova odnosno tehnici inhaliranja što značajno pridonosi poboljšavanju kontrole bolesti i smanjenju smrtnosti (37, 66). U pristupu bolesniku s nekontroliranom astmom, potrebno je provjeriti stupanj pridržavanja liječenja kojeg je propisao liječnik. Loša adherencija je česta u bolesnika s astmom, prisutna u 45% do 70% svih bolesnika, uključivši djecu i odrasle (37, 67).

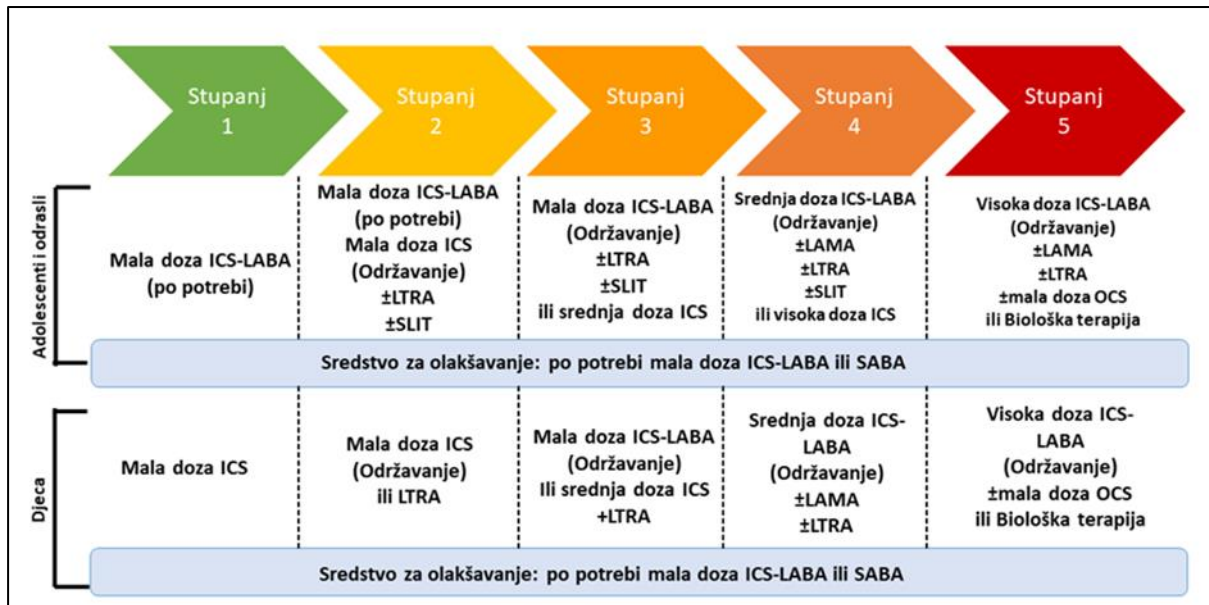
1.10.3. Stupnjevanje težine astme i pridružene bolesti

Dugoročni cilj u liječenju astme je postizanje kontrole simptoma i smanjenje rizika postupnim uvođenjem lijekova te uklanjanjem rizičnih čimbenika okoline. U domenu kontrole simptoma uključeni su dnevni i noćni simptomi (kašalj, sipnja, ograničenje aktivnosti), učestalost primjene bronhodilatatora brzog djelovanja (SABA), mogućnost održavanja uobičajenih dnevnih aktivnosti, parametri plućne funkcije te ispunjavanje roditeljskih i dječjih očekivanja. U domeni smanjenja rizika loših ishoda cilj je prevenirati teške egzacerbacije (u kojima je potrebna primjena sustavnih kortikosteroida, posjeta hitnoj službi ili hospitalizacija), narušavanje primjerenog razvoja pluća ili gubitak plućne funkcije, te nuspojave primijenjenih lijekova (3).

Astma u djece se prema težini klasificira u pet stupnjeva (slika 1). U najnižem stupnju razvrstavaju se bolesnici koji imaju povremenu astmu te ne trebaju trajnu terapiju za kontrolu

astme. U drugom stupnju su bolesnici koji imaju blagu trajnu astmu te se liječe niskom dozom ICS ili LTRA. Ako takvim stupnjem liječenja nije postignuta kontrola astme, terapija se pojačava povišenjem doze ICS-a ili kombiniranjem ICS-a s LABA-om, odnosno s LTRA. Ako se ni ovom terapijskom intervencijom nije postigla kontrola astme, preporučuje se u daljnje povišenje doze ICS-a (4x viša od niskih doza), ili kombiniranje povišenih doza ICS-a s LABA-om, odnosno LTRA (korak liječenja 3 i 4 prema GINA smjernicama) (68). Bolesnicima koji ni uz takvu terapiju nemaju zadovoljavajuću kontrolu astme, liječe se oralnim kortikosteroidima, odnosno biološkim lijekovima ukoliko je dijete starije od 6 godina (3, 63). U svakom stupnju težine bolesti kao prva terapijska opcija za liječenje egzacerbacija preporučuje se beta-2-agonist kratkog djelovanja, a od 2019. godine prema GINA smjernicama preporučuje se primjena ICS+formoterol terapije po potrebi za bolesnike starije od 12 godina (3).

Česti simptomi astme te pojava egzacerbacija znak su slabe kontrole astme. Kada se egzacerbacija događa unatoč uvođenju terapije visokog stupnja (srednje ili visoke doze inhalacijskih kortikosterida (ICS) uz dugodjelujuće β_2 agoniste (LABA), odnosno oralne kortikosteroide), takvim bolesnicima treba ozbiljno pristupiti. Potrebno je preispitati moguće čimbenike koji na to mogu utjecati poput loše suradljivosti u uzimanju lijekova, loše tehnike primjene inhalacijske terapije, izloženosti alergenima i onečišćivačima zraka te prisustvo komorbiditeta. Svakako treba preispitati i dijagnozu astme. Ako se promjenom utvrđenih čimbenika postiže zadovoljavajuća kontrola bolesti, radi se o astmi koja se teško liječi (engl. *difficult to treat asthma*), a ukoliko nije, radi se o teškoj astmi (65, 69). Najprimjenjivanija je definicija Globalne inicijative za astmu (GINA) prema kojoj astma ima obilježja teške bolesti, ukoliko ispravna i redovna primjena visokih doza ICS-a uz LABA-e ne dovodi do kontrole bolesti, odnosno prekid primjene ovog liječenja uzrokuje pogoršanja. Visoke doze inhalacijskih kortikosteroida za djecu od 6 do 11 godina su: budezonid >400ug, flutikazon propionat >200ug, ciklezonid >160ug, a iznad 12 godina su: budezonid >800ug, flutikazon propionat >500ug, ciklezonid >320ug (3).



Slika 1. Stupnjeviti pristup liječenju astme prema GINA smjernicama za djecu i odrasle 21 (ICS: inhalacijski kortikosteroid; LABA: dugodjelujući beta-agonisti; LTRA: antagonisti receptora leukotriena; SLIT: sublingvalna imunoterapija; Med: srednje; LAMA: dugodjelujući muskarinski antagonisti; SABA: beta-2 agonist kratkog djelovanja)
Preuzeto iz (68).

1.11. Ostale bolesti pridružene astmi

Liječenje astme značajno je napredovalo, no unatoč suvremenoj medikamentoznoj terapiji, procjenjuje se da oko 17% populacije s astmom ima astmu koju je teško liječiti. Postoji niz pridruženih bolesti ili osobina koji predstavljaju rizične čimbenike i neovisno utječu na ishode astme. Ovo naglašava važnost individualiziranog pristupa liječenju astme, te traganja za takvim bolestima ili osobinama (70, 71). Različite pridružene bolesti kao druge alergijske bolesti, rinosinusitis, nosna polipoza, gastroezofagealna refluksna bolest, psihološki poremećaji, pretilost, kronične infekcije i opstruktivska apneja za vrijeme spavanja često se opažaju kod pacijenata s astmom. Oni mogu promijeniti učinak lijekova za astmu i utjecati na stupanj kontrole astme. Također, mogu imati simptome slične astmi što može dovesti do neprikladnog povećanog propisivanja i korištenja lijekova za astmu. Prepoznavanje i liječenje komorbidnih stanja povezanih s astmom je važno te treba biti dio liječenja astme, osobito kod teško liječive ili teške astme (71, 72). Kod teške astme, u prediktore rizika od egzacerbacije spadaju: depresija, anksioznost, opstruktivska apneja za vrijeme spavanja (OSA), inducibilna laringealna opstrukcija (ILO, engl. *Inducible Laryngeal Obstruction*) (73), bolest gornjih dišnih putova, sustavna upala, premala tjelesna masa i različitost uređaja za inhaliranje, a sve veća

važnost se daje pretilosti (74-76). Uočava se velika važnost tjelesne neaktivnosti, pretilosti i simptoma anksioznosti i depresije na razvoj, težinu, kliničku sliku i liječenje astme (75, 77). S obzirom na veliku povezanost ovih svojstava često su istodobno prisutni kod osoba s astmom, te podržavaju začarani krug (74, 75).

Uočena saznanja o povezanosti debljine i astme odrasloj populaciji, jednako vrijede i u dječjoj dobi. U usporedbi s djecom zdrave tjelesne težine, pretila djeca imaju veći rizik od astme, a djeca s pretilošću koja boluju od astme imaju veću težinu, lošiju kontrolu astme i nižu kvalitetu života povezanu s astmom nego djeca s astmom koja imaju zdravu tjelesnu težinu (78). Recentno, veliko multicentrično istraživanje je pokazalo da astma ima dugotrajni učinak na razvoj debljine u odrasloj dobi, posebice kod oboljelih od nealergijske astme, kod dugotrajne astme te kod bolesnika koji su koristili oralne kortikosteroide u terapiji (79).

1.12. Izlječive osobine u djece s dijagnozom astme

Prepoznavanje pridruženih stanja i/ili bolesti kod oboljelih od astme danas se smatra vrlo važnim za liječenje astme, osobito ako se radi o teškoj astmi. Poseban naglasak se daje ukoliko se ta stanja/bolesti mogu liječiti (engl. *Treatable Traits*), što predstavlja novu strategiju za provođenje individualiziranog programa liječenja (80). Kod teške astme dokazano je da su tjelesna neaktivnost i simptomi anksioznosti neovisno povezani s smanjenjem kvalitete života povezanog sa zdravljem (81, 82). Naglašava se važnost istraživanja izlječivih osobina u djece s dijagnozom astme, s obzirom na spoznaje koje ukazuju na to da od deset prediktora budućeg rizika od egzacerbacije kod teške astme, čak osam čine izvanplućna svojstva (80). U nastavku su istaknute neke od do sada predoženih izlječivih osobina u djece s dijagnozom astme.

1.13. Anksioznost i astma

1.13.1. Anksioznost

U znanosti, stanja poput emocija i ostalih deskripcija kojima se obilježavaju određene osobine pojedinaca, definiraju se kao konstrukti. Konstrukt je uvijek hipotetički definiran pojam kojim se određuje neko ponašanje, a koji predstavlja dobar pokazatelj određenog mjerljivog obilježja. Anksioznost je konstrukt definiran kao čovjeku neugodno stanje, jasno odvojivo od drugih emocionalnih stanja, a koje ima određene fiziološke pokazatelje koje ga prate (83). Znanstvena definicija anksioznosti mora biti mjerljiva, objektivna i precizna, zbog čega je anksioznost rano definirana kao konstrukt koji nije jednodimenzionalan. Empirijski dokazi o različitim dimenzijama anksioznosti doveli su do prepoznavanja dvaju različitih dimenzija anksioznosti: anksioznost kao stanje i anksioznost kao osobina ličnosti (83, 84).

Anksioznost kao osobina ličnosti interpretira se kao mjera stabilnih individualnih razlika pojedinaca, a anksioznost kao stanje predstavlja prolazno obilježje koje obuhvaća obrazac ponašanja koje je promjenjivo i u većoj mjeri ovisno o situaciji mjerenja. Kako bi se omogućilo mjerenje obaju dimenzija, razvijen je upitnik anksioznosti kao stanja i kao osobine ličnosti (engl. *State-Trait Anxiety Inventory*), koji je danas jedan od najčešće korištenih instrumenata za mjerenje anksioznosti (85, 86).

1.13.2. Anksioznost kao osobina ličnosti

Smatra se da ljudi s izraženijom anksioznošću kao osobinom u većoj mjeri pokazuju određena stanja anksioznosti u usporedbi s ljudima kojima je izmjerena slabije izražena anksioznost kao osobina, uslijed veće sklonosti procjenjivanja situacija opasnima. Anksioznost kao osobina odraz je individualnih razlika u učestalosti i intenzitetu ranijih stanja anksioznosti, te viša razina anksioznosti kao osobine održava i veću vjerojatnost da će slična stanja biti prisutna i u budućnosti (86, 87). Ljestvica anksioznosti kao osobine (O ljestvica) korištenjem 20 tvrdnji procjenjuje kako se ljudi općenito osjećaju, i često se primjenjuje u procjeni anksioznosti u kliničkim i eksperimentalnim istraživanjima (87).

1.13.3. Anksioznost kao stanje

Anksioznost kao stanje obilježava subjektivni doživljaj napetosti, strepnje i zabrinutosti uz pobuđenost autonomnog živčanog sustava, i premda predstavlja prolazno stanje, moguće je ponovno javljanje anksioznosti kao stanja dok su prisutni isti uvjeti koji potiču anksioznost. Ljestvica anksioznosti kao stanja (S ljestvica) korištenjem 20 tvrdnji procjenjuje bitna obilježja stanja anksioznosti, strepnju, napetost, nervozu i zabrinutost, a procjenjuje kako se ispitanik osjeća sada, u trenutku procjene (86-88).

1.13.4. Anksioznost povezana s astmom u djece oboljele od astme

Anksioznost pacijenata s dijagnozom astme prepoznata je kao jedna od pridruženih, izlječivih osobina, a psihološki komorbiditeti su vrlo česti kod oboljelih od astme. Anksioznost i depresija su do šest puta češći kod osoba s astmom nego kod onih bez astme (89), a oboljeli od astme imaju stopu prevalencije anksioznosti od 11 do 37% (90). Unatoč visokoj prevalenciji, psihološki komorbiditeti kod astme se nedovoljno dijagnosticiraju i liječe (91). Anksioznost i astma mogu imati slične simptome poput otežanog disanja ili stezanja u prsima, što doprinosi neprepoznavanju anksioznih poremećaja (92).

Odnos astme i anksioznosti može biti dvosmjernan. Neka istraživanja su pokazala da su

anksioznost i depresija povezane s većim rizikom od razvoja astme, dok i sama astma može biti uzrok anksioznosti. Svakako, dokazano je da je prisutnost ovih psiholoških komorbiditeta u astmi povezana s lošijom kontrolom astme, većom učestalošću egzacerbacija, višim dozama lijekova kojima se oboljeli od astme liječe te slabijom suradljivošću u terapiji (93-96). Djeca s izraženom anksioznošću imaju značajno veće (1,2 do 1,8 puta) stope odlazaka u ambulante hitne pomoći zbog astme u usporedbi s djecom koja nemaju anksioznost ili depresiju. Anksioznost ima poseban utjecaj na sposobnosti pojedinaca ili obitelji za upravljanje astmom, s obzirom na to da je samoliječenje astme složeno, zahtijeva prepoznavanje simptoma, pridržavanje uzimanja lijekova i izbjegavanje okidača (96).

Smatra se da anksioznost utječe na kontrolu astme i povećanjem parasimpatičke aktivnosti i izlučivanjem proupalnih citokina (97). Povišeni interferon gama (IFN- γ), čimbenik nekroze tumora alfa (TNF- α) i C reaktivni protein češće se uočavaju u bolesnika s anksioznošću u usporedbi s kontrolnom skupinom (13). Također, anksioznost se povezuje s razinom interleukina IL-5 i IL-17, koji su u izravnoj korelaciji s težinom simptoma anksioznosti (98). Uloga anksioznosti u liječenju astme kod djece također je temeljito istražena (99, 100). Mladi s astmom pokazuju stopu prevalencije anksioznih poremećaja 22,7%, dok je u općoj populaciji mladih stopa prevalencije 7-8%, što je više od tri puta veća od prevalencije u zdrave mladeži (99). Važno je da se psihološki problemi rano otkriju kod djece s astmom, jer negativno utječu na suradljivost u liječenju, koje je inače nisko u ovoj populaciji (101).

1.13.5. Anksioznost roditelja djece oboljele od astme

Kod djece oboljele od astme, osim anksioznosti djece, istaknuta je važnost i roditeljske anksioznosti u liječenju astme. Velika metaanalitička istraživanja potvrđuju povećanu ukupnu anksioznost kod roditelja djece s dijagnozom astme (102). Povećana roditeljska anksioznost, posebice anksioznost majke, povezana je s lošom suradljivošću u liječenju inhalacijskim kortikosteroidima i povećanom težinom astme djece (103). Također, roditeljska anksioznost povezana s astmom povezana je i s djetetovim samoupravljanjem astmom (104). Istraživanja ukazuju da je tijekom ranog razvoja djeteta, majčin stres dodatno povezan sa dječjom astmom. Djeca koja su izložena trajnom majčinom stresu u ranom djetinjstvu, imaju značajno višu razinu kortizola od djece bez takve izloženosti. Kronični stres može izazvati slabiju reaktivnost osovine HPA, te smanjiti izlučivanje kortizola. Pretjerani i oslabljeni odgovor kortizola mogu pridonijeti razvoju astme i atopijskih bolesti, a djeca s utvrđenom bolešću imaju nižu razinu kortizola tijekom cijelog dnevnog ciklusa i pokazuju oslabljeni odgovor kortizola na akutni stresor (105). Smatra se da rano izlaganje majčinskim psihološkim poteškoćama može

senzibilizirati djecu na naknadno izlaganje stresu. Visoka razina kroničnog stresa u kućnom životu povezana je s višom razinom poslijepodnevnog kortizola i promjenom u krivulji kortizola tijekom dana kod zdrave djece, ali i u djece s astmom (106). Tupi odgovor osi hipotalamus-hipofiza-nadbubrežna žlijezda (HPA osi) u djece s astmom može biti uzrokovan smanjenom osjetljivošću steroidnih receptora nakon kroničnog stresa (107, 108). Utvrđeni su i drugi *in vitro* efekti kod djece koja su izložena majčinom stresu u ranom životu. Takva djeca imaju nižu ekspresiju citokina (IL-5, IFN-g) i aktivaciju eozinofila kao odgovor na primjenu kortikosteroida u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom (109), a ona koja su izložena stresu skrbnika imaju više razine TNF- α , citokina koji smanjuje sintezu kortizola (109, 110). Nadalje, anksioznost se povezuje s razinama interleukina IL-5 i IL-17, koje su u izravnoj korelaciji s težinom simptoma anksioznosti (98).

Također, dokazan je i epigenetski učinak majčine anksioznosti na razvoj astme kod djece. Istraživanjima na životinjskom uzorku dokazano je da majčinska briga o mladunčadi utječe na metilaciju egzona, odnosno da utječe na razvoj odgovora HPA osi na stres, kroz epigenetski mehanizam (111, 112). Jedno istraživanje sugerira da izloženost psihološkoj traumi u djetinjstvu mijenja metilaciju DNK na način da mijenja regulaciju transkripcije gena na način koji povećava rizik od astme (113). Naime, povećana metilacija jednog CpG u promotorskom mjestu ADCYAP1R1 povezana je s povećanim rizikom od astme kod djece izložene psihičkoj traumi (112, 113). To promotorsko mjesto kodira membranski receptor za peptid koji aktivira adenilat ciklazu hipofize i vrlo je izraženo u hipotalamusu i limbičkim strukturama koji su sastavni dio reakcije na stres (112, 113).

Novija istraživanja ukazuju i na važnost prenatalne izloženosti ploda majčinom stresu. Naime, uočava se poveznica između psihološkog stanja majke tijekom trudnoće i rizika za nastanak astme i općenito alergijskih bolesti kod potomstva. Jedan od predloženih načina na koji prenatalni stres majke može utjecati na rizik od astme i alergije kod potomstva je aktivacija HPA osi uslijed odgovora na vanjski stres. To uzrokuje izlučivanje hormona iz hipotalamusa i hipofize uz naknadnu stimulaciju oslobađanja glukokortikoida, adrenalina i noradrenalina. Oslobađanje glukokortikoida dovodi do porasta razine kortizola, što se može prenijeti na fetus i tako utjecati na razvoj. Visoka razina kortizola povećava reaktivnost dišnih putova u plodu i potencira diferencijaciju T limfocita iz Th1 u Th2 fenotip (114). Također, stres majke može dovesti do smanjenja omjera disulfida glutaciona/glutaciona što dovodi do oksidativnog stresa i naknadnog rizika od astme kod potomstva. Izloženost anksioznosti i depresiji ima najjači učinak u usporedbi s drugim stresorima (114).

U kontekstu epigenetike, postoje mišljenja i da prenatalni stres majke može uzrokovati

epigenetski efekt metilacije deoksiribonukleinske kiseline (DNK) i mijenjanja genske ekspresije u placenti (114, 115).

1.14. Tjelesna aktivnost i astma

1.14.1. Utjecaj tjelesne aktivnosti na kontrolu astme

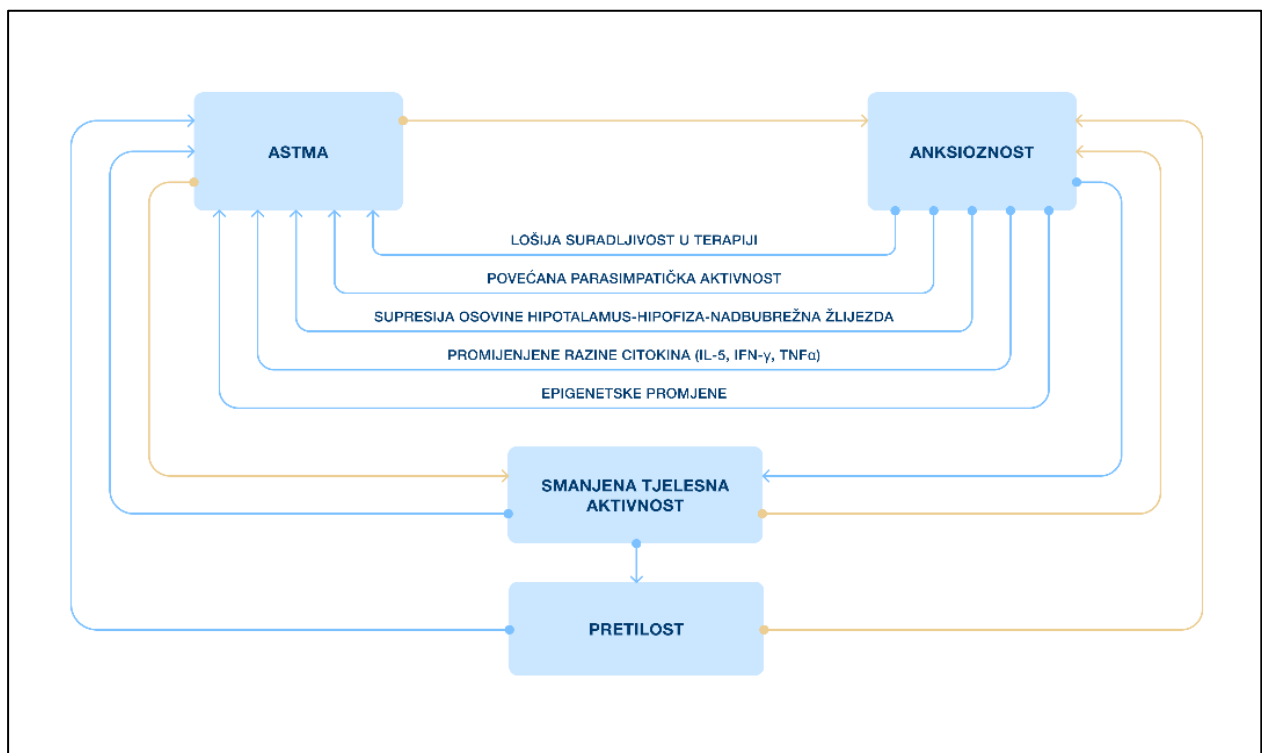
Osobe oboljele od astme manje se bave tjelesnom aktivnošću, što predstavlja čimbenik rizika za loše kliničke ishode (75). Prema istraživanjima, osobe oboljele od astme ne samo da izbjegavaju umjerene i teže tjelesne aktivnosti već imaju manje uobičajene dnevne aktivnosti (broj koraka dnevno) u usporedbi s općom populacijom (81), što je najizraženije kod osoba sa teškom astmom (116). Osobe s astmom izbjegavaju tjelesnu aktivnost zbog straha od pogoršavanja simptoma astme tijekom tjelesne aktivnosti, odnosno izazivanja bronhokonstrikcije izazvane tjelovježbom (EIB) (39, 117). EIB je karakterizirana simptomima astme koji se javljaju u tijeku tjelesnog napora, a procjenjuje se da se pojavljuje u ~90% osoba s astmom (EIBwa) (39). Iako je tjelovježba poznati okidač za astmu, osobe s astmom mogu se sigurno baviti uobičajenim tjelesnim aktivnostima koje su preporučene za opću populaciju. Kod izraženijih simptoma, postoje preporuke za sprječavanje EIB-a, kao što su terapija bronhodilatatorom prije tjelovježbe i poduzimanje odgovarajućih vježbi zagrijavanja i hlađenja (3, 39).

Smanjena tjelesna aktivnost ima negativne posljedice na zdravlje svakog pojedinca, a kod oboljelih od astme ima dodatne negativne učinke na samu bolest. Povezana je s povećanom težinom bolesti, lošijom kontrolom astme i povećanim rizikom od egzacerbacije simptoma. Također, značajno utječe na pojavu pretilosti koja također negativno utječe na dugoročne ishode astme (118, 119). Nedovoljnim kretanjem i sjedilačkim načinom života dodatno se smanjuje tjelesna kondicija i time snižava prag za EIB (120). Izbjegavanje tjelovježbe značajno utječe na kvalitetu života i mentalno zdravlje (119) te povećava društvenu izolaciju kod adolescenata i može dovesti do pretilosti i lošeg zdravlja (121). Veća tjelesna aktivnost kod astme povezana je s boljom kontrolom astme, smanjenim pokazateljima sustavne upale, poboljšanom plućnom funkcijom, a time i kapacitetom vježbanja (77, 81, 82, 116). Metaanalitičkim istraživanjem utvrđeno je da tjelesna aktivnost poboljšava parametre plućne funkcije, ima pozitivan učinak na ublažavanje simptoma astme te značajno povećava kvalitetu života (122). 2022).

1.14.2. Utjecaj pretilosti na kontrolu astme

Astma povećava rizik od pretilosti (123), a vrijedi i obrnuto (78). Tijekom posljednjih

desetljeća raste prevalencija oba stanja, pretilosti i astme. U jednom istraživanju s 10-godišnjim praćenjem zabilježeno je da je rizik od razvoja pretilosti tijekom djetinjstva i adolescencije bio 51% veći u djece s astmom u usporedbi s onom bez astme. U odrasloj dobi utvrđeno je da je pretilost povezana s povećanom prevalencijom i incidencijom astme (posebice kod žena), pri čemu su izgledi za pojavu astme povećani za 90%. Pretilost se sve više prepoznaje kao značajan čimbenik u kontroli astme. Uviđa se da oboljeli od astme koji su pretili teže kontroliraju bolest (124), imaju smanjenu plućnu funkciju (125) i manje se kreću (126), što zajedno pridonosi lošijoj kvaliteti života. Indeks tjelesne mase (BMI, engl. *Body Mass Indeks*) je nezavisan čimbenik loše kvalitete života u pretilih pojedinih s dijagnozom astme (127). Takve osobe imaju dodatne rizike za razvoj anksioznosti, depresije i opstruktivske apneje tijekom spavanja, što također može pogoršati kontrolu astme. Postoji sve veći broj dokaza koji ukazuju da osobe s pretilošću imaju smanjeni odgovor na lijekove za astmu (128) te koriste više lijekova za liječenje astme (89).



Slika 2. Dvosmjerna povezanost astme i anksioznosti putem predloženih mehanizama (temeljeno na podacima iz poglavlja 1.13. i 1.14.)

2. CILJEVI I HIPOTEZE

2.1 Ciljevi

Cilj 1

Procijeniti razinu anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti u roditelja i djece s dijagnozom astme različite težine bolesti, utvrđene na temelju GINA stupnjevanja.

Cilj 2

Procijeniti razinu anksioznosti povezane s astmom u djece s dijagnozom astme različite težine bolesti, utvrđene na temelju GINA stupnjevanja, i razinu anksioznosti povezane s astmom u njihovih roditelja.

Cilj 3

Utvrđiti povezanost roditeljske anksioznosti povezane s astmom i dječje anksioznosti povezane s astmom u djece s dijagnozom astme različite kliničke težine bolesti, utvrđene na temelju GINA stupnjevanja.

Cilj 4

Procijeniti učestalost pojedinih roditeljskih ponašanja povezanih s tjelesnom aktivnošću djece oboljele od astme u djece s dijagnozom astme različite težine bolesti utvrđene na temelju GINA stupnjevanja.

Cilj 5

Procijeniti potrebu za dodatnim korištenjem inhalacijskih β -agonista brzog djelovanja u djece s dijagnozom astme ovisno o učestalosti roditeljskih ponašanja povezanih s tjelesnom aktivnošću djece oboljele od astme.

Cilj 6

Validirati na hrvatskom jeziku upitnik anksioznosti povezane s astmom u djece s dijagnozom astme različite težine bolesti i anksioznosti povezane s astmom njihovih roditelja, te utvrditi psihometrijska obilježja upitnika.

2.2. Hipoteze

Hipoteza 1

Postoji povećana razina anksioznosti povezane s astmom u roditelja i djece s težom astmom stupnjevanom prema GINA smjernicama.

Hipoteza 2

Anksioznost povezana s astmom u roditelja djece oboljele od astme povezana je s roditeljskim ponašanjima vezanim uz tjelesnu aktivnost djece, u smjeru doprinosa više razine anksioznosti većoj učestalosti ponašanja koja ograničavaju tjelesnu aktivnost, neovisno o ozbiljnosti astme procijenjenoj na temelju GINA stupnjevanja.

Hipoteza 3

Roditeljska ponašanja povezana s tjelesnom aktivnošću djece s dijagnozom astme povezana su sa češćom potrebom za primjenom lijekova za brzo ublažavanje simptoma astme (uporaba β -agonista kratkog djelovanja).

3. ISPITANICI I POSTUPCI

3.1. Ispitanici

Ispitanici ovog istraživanja su djeca u dobi od 3 do 18 godina koja boluju od astme te njihovi roditelji/skrbnici. Tijekom redovnog nadzornog pregleda, liječnik specijalist pedijatrije, subspecijalist pedijatrijske alergologije je uz klinički pregled te testove plućne funkcije (spirometrija) predstavio planirano istraživanje uz usmene i pismene upute na hrvatskom jeziku. Kriteriji isključenja su komorbiditeti s drugim kroničnim bolestima koja se liječe, djeca čiji su roditelji ili zakonski skrbnici odbili potpisati informirani pristanak i pacijenti sa EIA odnosno EIBwa (bronhokonstrikcija izazvana tjelesnom aktivnošću, bez astme).

Klinički status djece te stupnjevanje težine bolesti je procjenjivao isti liječnik. Retrospektivni klinički podatci o bolesnicima konsektivno su prikupljeni iz sustava BIS (Bolnički informacijski sustav) od strane liječnika, kako slijedi: vrijeme postavljanja dijagnoze astme, osobna i obiteljska anamneza, vrsta terapije i spirometrijski parametri. Nakon procjene kliničkog statusa, bolesnici i/ili roditelji su u prisustvu liječnika ispunjavali upitnike koji su se koristili u provedenom istraživanju.

Suglasnost za istraživanje izdalo je Etičko povjerenstvo Kliničkog bolničkog centra Split, (protokol #500-03/21-01-127). Roditelji/skrbnici su u prisustvu liječnika potpisali informirani pristanak te ispunili upitnike. Djeca su u prisustvu roditelja/skrbnika i liječnika ispunjavala upitnik te su dala usmenu privolu za sudjelovanje u istraživanju.

3.2. Materijali

Nakon kliničkog pregleda djeteta, roditelji su ispunili anketu o demografskim obilježjima. Također su izvijestili je li dijete u posljednja dva mjeseca koristilo β 2-agoniste kratkog djelovanja (SABA) zbog simptoma astme, je li dijete odvedeno zbog astme na pregled u hitnu medicinsku službu u posljednjih mjesec dana i je li djetetu ikada dijagnosticiran COVID-19. Sve mjere procijenjene primjenom korištenih upitnika ispunjavale su se tijekom bolničkog posjeta liječniku.

Djeca i roditelji ispunjavali su psihologijske instrumente navedene u nastavku.

Standardizirani psihologijski testovi (STAI-T, STAI-S, STAI-CH) su korišteni u izvornoj formi, a upitnici prevedeni u svrhu istraživanja su korišteni isključivo uz odobrenje autora ljestvica (YAAS, PAAS, PAPP).

3.2.1. STAI i STAI-C

Upitnici za procjenu opće anksioznosti korišteni u provedenom istraživanju su STAI-S i STAI-T (Upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti za odrasle), te STAI-CH (Upitnik

anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti za djecu). Oba upitnika imaju podskale koje procjenjuju anksioznost kao stanje (tj. strahove i brige oko situacija) i osobine anksioznosti (tj. strahove i brige koji se osjećaju svakodnevno). Sudionici odgovaraju na 20 čestica na svakoj podskali gdje na ljestvici od 4 točke ukazuju kako se osjećaju u ovom trenutku (anksioznost stanja; 1 = Uopće; 4 = Jako puno) i kako se osjećaju općenito (osobina anksioznosti; 1 = Gotovo nikada; 4 = Gotovo uvijek). Viši rezultati na obje skale odražavaju povećanu razinu anksioznosti (87, 129). Djeca dobi od 6 i 7 godina također su procijenjena ako je roditelj prijavio zadovoljavajuće vještine čitanja djeteta.

3.2.2. YAAS i PAAS

Upitnici za procjenu anksioznosti povezane s astmom korišteni u istraživanju su YAAS za djecu (engl. *Youth Version of the Asthma-Related Anxiety Scale*) i PAAS za roditelje/skrbnike (engl. *Parent Version of the Asthma-Related Anxiety Scale*). YAAS procjenjuje koliko su često tijekom posljednja dva tjedna djeca brinula o svojoj astmi, koristeći 9 čestica na Likertovoj ljestvici od 6 točaka (0 = nikada, 5 = uvijek). PAAS je paralelna roditeljska verzija od 11 čestica za procjenu anksioznosti roditelja u vezi s astmom njihovog djeteta (130). Svaki od upitnika je uz smjernice za prijevod preveden s engleskog na hrvatski jezik i natrag. Nezavisne prijevode s engleskog na hrvatski jezik izvodila su 3 prevoditelja. Slijedom toga, hrvatske verzije upitnika prevoditelji su povratno preveli na izvorni jezik, zaslijepljeni za izvornu verziju. Nakon toga provedena je analiza sadržaja prijevoda, a ako su prepoznate razlike u značenju, prevoditelji i istraživači su ih prilagodili kako bi postigli optimalno istovjetan prijevod. Nakon toga hrvatsku verziju na engleski jezik ponovno su prevela 3 nova prevoditelja, nakon čega je provedena završna procjena istražitelja i prevoditelja. Nakon toga nisu napravljene nikakve promjene. Prije provedbe istraživanja, autor izvorne verzije upitnika je kontaktiran, nakon čega je poslano pismeno odobrenje za korištenje upitnika. Ukupni rezultat izračunat je kao suma odgovora na svim česticama, a podljestvice su izračunate za YAAS upitnik kao suma odgovora na česticama 1 do 6 (*Podljestvica težine astme i liječenja YAAS*) i suma odgovora na česticama 7 do 9 (*Podljestvica restrikcija zbog simptoma astme YAAS*), te za PAAS upitnik kao suma odgovora na česticama 1 do 6 (*Podljestvica težine astme i liječenja PAAS*) te česticama 7 do 11 (*Podljestvica restrikcija zbog simptoma astme PAAS*). Za svaku ljestvicu i podljestvicu izračunat je i prosječni rezultat (suma rezultata na česticama cijele ljestvice ili pojedinih podljestvica u odnosu na ukupni broj čestica, $PAAS_{averaged}$, $YAAS_{averaged}$).

3.2.3. PAPP

Roditelji su ispunjavali Upitnik procjene ponašanja roditelja oko tjelesne aktivnosti djece s 31 pitanjem (PAPP, engl. *Physical Activity Parenting Practices Item Bank Short Form* - 31 items). PAPP-om su procijenjena roditeljska ponašanja oko tjelesne aktivnosti djece u devet područja: prisilno roditeljstvo, nedirektna podrška, podupiruća očekivanja, olakšavanje tjelesne aktivnosti, ograničenja tjelesne aktivnosti u zatvorenom prostoru, dopuštanje tjelesne aktivnosti bez nadzora vani, potpora autonomiji, vođeni izbor i nagrade (131). Upitnik je preveden s engleskog na hrvatski jezik i natrag, na način istovjetan prijevodu opisanom za upitnike YAAS i PAAS. Prije provedbe istraživanja, autor izvorne verzije upitnika je kontaktiran, nakon čega je poslano pismeno odobrenje za korištenje upitnika PAPP u kratkoj formi (PAPP Short Form - 31 items).

3.3. Protokol

3.3.1. Istraživanje

Svi podatci su prikupljeni tijekom nadzornog pregleda djece koja su imala od ranije dijagnosticiranu astmu. Istraživanje je u cijelosti provedeno u Klinici za dječje bolesti, KBC-a Split / poliklinička djelatnost u razdoblju od svibnja 2021.g do svibnja 2022.g . Sve kliničke preglede i predstavljanje istraživanja proveo je isti liječnik, a testove plućne funkcije provela je medicinska sestra. Podatci su prikupljeni u bazi podataka na osobnom računalu liječnika, a pristup u bazu podataka bio je zaštićen osobnom lozinkom. Podatci su uneseni u bazu podataka tek nakon što je od roditelja ili zakonskog skrbnika dobivena informirana suglasnost. Nakon unosa podataka pomoću kodnih imena koja su definirali sami pacijenti, podatci iz upitnika uneseni su u bazu podataka. Osobni podatci pacijenta nisu bili dostupni liječniku. Nakon kliničke procjene i informativnog razgovora, ispitanici (djeca i / ili roditelji) ispunili su upitnik u prisutnosti voditelja istraživanja. Djeca su svoj dio završila odmah nakon jednog od svojih roditelja, a svaki dio trajao je oko 20 minuta.

Djeca starija od 6 godina koja su mogla čitati i razumjeti pitanja prema uputama ispitivača sudjelovala su u ispunjavanju upitnika, a za mlađu djecu ispunjeni su samo roditeljski upitnici za procjenu istraživanih varijabli. Ukupno 49 djece ispunilo je dio upitnika samo prema uputama ispitivača. Svi podatci prikupljeni kod djece bili su povezani s odgovorima roditelja pomoću istog koda.

Kliničku procjenu je proveo liječnik kako bi klasificirao kontrolu astme pomoću smjernica

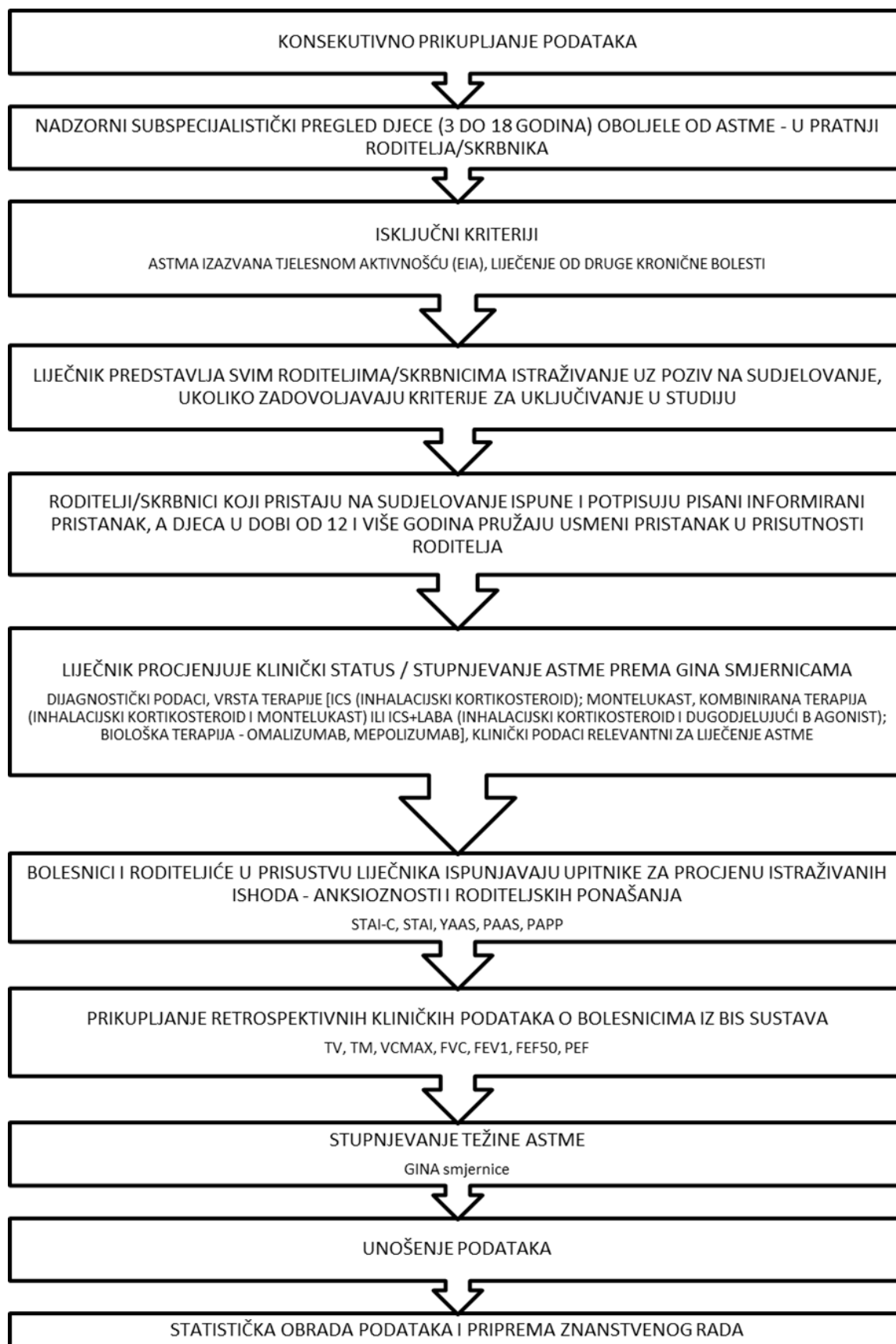
Globalne inicijative za astmu (3). Ove smjernice koriste pet čimbenika za klasificiranje kontrole astme: dnevni simptomi, noćno buđenje, potreba za lijekovima za ublažavanje simptoma (SABA), ograničenja tjelesne aktivnosti i spirometrijski parametri. Terapijski koraci, na temelju smjernica GINA, klasificiraju težinu astme prema potrebnom farmakološkom tretmanu (vrste lijekova, doze i frekvencije primjene) u 5 terapijskih koraka: 0 i 1 za blagu astmu, 2,3 za umjerenu astmu i 4 za tešku astmu (3). Ista klasifikacija primijenjena je i u dosadašnjim istraživanjima. Tijekom posjeta bolesnika, spirometrijsko testiranje se provodilo pomoću Schiller SpiroScout LF8 spirometra, a sve bolesnike pregledao je isti liječnik.

Za sudionike uključene u istraživanje prikupili su se sljedeći klinički parametri:

- dijagnostički podatci (anamneza, trajanje dijagnoze),
- vrsta terapije: ICS (inhalacijski kortikosteroid); montelukast, kombinirana terapija: ICS+montelukast ili ICS+LABA; biološka terapija (omalizumab, mepolizumab),
- klinički podatci relevantni za liječenje astme, mjereni i prikupljeni tijekom istraživanja (TV, TM, Vcmax, FVC, FEV1, FEF50, PEF).

Ukupno 72 djece i njihovih roditelja sudjelovalo je u prvom dijelu istraživanja (od 1. svibnja do 1. studenog 2021.g.) tijekom kojeg su uz kliničke parametre koji su prikazani u ovom istraživanju procjenjivane i varijable anksioznosti povezane s astmom roditelja (PAAS), anksioznosti povezane s astmom u djece, anksioznosti kao osobine ličnosti i anksioznosti kao stanja u roditelja i djece, te roditeljska ponašanja vezana uz tjelesnu aktivnost djece. U nastavku istraživanja (od 1. studenog 2021.g. do 1. svibnja 2022.g.) sudjelovalo je još 78 roditelja i djece za koje su bili prikupljeni isti klinički podatci kao i kod ispitanika koji su sudjelovali u prvom dijelu istraživanja, uz dodatnu procjenu anksioznosti povezane s astmom, s ciljem prikupljanja ukupno 150 ispitanika za procjenu anksioznosti povezane s astmom.

3.3.2. Hodogram istraživanja



3.3.3. Statistički postupci

Analize podataka provela su se pomoću SPSS-a (IBM Corp. 2020. IBM SPSS statistika za Windows, verzija 27.0. Armonk, NY: IBM Corp) i JASP-a (JASP 2022 Version 0.16.2 Computer software). Veličina uzorka potrebna za istraživanje planirano ovom doktorskom disertacijom izračunata je temeljem vrijednosti koeficijenta korelacije rezultata postignutih na uzorku od 134 djeteta s dijagnozom astme. Koeficijent korelacije koji je korišten za izračun veličine uzorka predstavlja povezanost rezultata djece s dijagnozom astme koja su sudjelovala u istraživanju Bruzesse i suradnika (130), postignutih na ljestvici anksioznosti povezane s astmom, s rezultatima postignutim na ljestvici težine astme. Vrijednost koeficijenta korelacije korištena je za izračun veličine učinka, kada je vrijednost α postavljena na 0.05, a statistička snaga izračunata kao $1-\beta$ postavljena na 0.95. Ukupna veličina uzorka koja je potrebna za planirano istraživanje, prema izračunu temeljem postavljenih vrijednosti u programu G*Power Statistical Power Analyses program for Mac and Windows, jest 70 ispitanika (130).

Opisna statistika uključivala je frekvencije i postotke kategorijskih podataka te mjere centralne tendencije za kontinuirane podatke. Ako podatci nisu normalno distribuirani uz potvrđenu heterogenu varijancu, provedena je neparametrijska analiza, uz izvještavanje o medijanu i interkvartilnom rasponu (IQR). Odnos između težine astme i anksioznosti i roditeljskog ponašanja oko tjelesne aktivnosti istražen je usporedbom rezultata na ljestvicama za procjenu anksioznosti, anksioznosti povezane s astmom i rezultata roditeljskog ponašanja u dvama kategorijama s obzirom na težinu astme, provedbom analize kovarijance, gdje je dob djeteta bila uključena kao kovarijat. Zatim se u logističkom regresijskom modelu istražilo kako roditeljska ponašanja oko tjelesne aktivnosti djece doprinose tome da dijete treba koristiti SABA-u kao lijek za brzo olakšavanje simptoma astme. Ishodi su binarni za dodatnu uporabu lijekova za brzo ublažavanje (1 = imao je potrebu, 0 = nije imao potrebu). Psihometrijska obilježja korištenih mjera procjene anksioznosti povezane s astmom (YAAS, PAAS) utvrđena su provedbom konfirmatorne i eksploratorne faktorske analize te analize unutarnje konzistentnosti čestica korištenih mjera.

4. REZULTATI

U tablici 1. detaljno su opisane demografske karakteristike i klinički status 72 djece s dijagnozom astme, kojima su i roditelji bili uključeni u istraživanje. Srednja dob djece bila je 10,7 godina, a gotovo 70% ispitanika bila su muška djeca. Većina bolesnika imala je blagu astmu (69,4%). U prethodna dva mjeseca, više od polovice ispitanice djece trebalo je koristiti lijekove za brzo ublažavanje kada su simptomi astme bili prisutni (58,3%) i gotovo 14% je posjetilo hitnu medicinsku službu zbog simptoma astme. Do završetka istraživanja, ukupno 11% djece imalo je dijagnozu COVID-19.

Procjena parametara plućne funkcije spirometrijskim testovima ukazuje da je za ispitanici uzorak pedijatrijskih bolesnika prosječni Vcmax bio $86,7 \pm 14,5\%$, a FEV1 $94,2 \pm 11,7\%$.

Tablica 1. Demografski podatci i klinički status djeteta (N=72)

	N (%)
Dob (godine)	10,7±3,9
Muški	50 (69,4)
Težina astme	
Blaga astma	50 (69,4)
Umjereni i teška astma	22 (30,6)
Primjena SABA u posljednja 2 mjeseca (kod simptoma astme)	42 (58,3)
Posjet hitnoj pomoći povezan s astmom u posljednja 2 mj.	10 (13,9)
Dijagnosticiran COVID-19	8 (11,1)
Plućni testovi mjereni spirometrijom	
Vcmax (%)	86,7±14,5
FVC (%)	88,3±10,5
FEV1 (%)	94,2±11,7
FEF50 (%)	88,6±19,8
PEF (%)	88,9±12,9

Kratice: SABA Short Acting Beta Agonist; VCmax Vitalni kapacitet, FVC Forsirani vitalni kapacitet; FEV1 Forsirani volumen izdisaja tijekom prve sekunde, FEF50 Prisilni izdisajni protok na 50% vitalnog kapaciteta; PEF Vršni izdisajni tok

Kontinuirani podatci su prikazani kao aritmetička sredina±SD, kategorijski kao frekvencija (postotak).

4.1. Povezanost između težine astme i anksioznosti i roditeljskog ponašanja vezano za tjelesnu aktivnost djece

Djeca s dijagnozom umjereni i teške astme imali su povećanu anksioznost povezanu s astmom ($11,94 \pm 6,1$) u usporedbi s djecom s blagom astmom ($5,97 \pm 6,39$; $P=0,003$).

Roditelji djece s blagom astmom češće su dopuštali tjelesne aktivnosti bez nadzora vani u usporedbi s roditeljima djece s umjerenom ili teškom astmom ($P=0,008$), dok u ostalim ponašanjima roditelja oko tjelesne aktivnosti djece nije bilo značajne razlike (Tablica 2).

Roditelji djece s dijagnozom blage astme nisu se razlikovali u anksioznosti procjenom STAI-S i STAI-T ljestvice, niti u anksioznosti povezanoj s astmom, od roditelja djece s dijagnozom umjerene i teške astme.

Tablica 2. Povezanost težine astme i anksioznosti i roditeljskih ponašanja oko tjelesne aktivnosti djece

	Blaga astma	Umjerena i teška astma	P
Anksioznost kao stanje kod djece	49,75±4,75	47,5±5,29	0,205
Anksioznost kao osobina kod djece	34±6,19	32,14±6,87	0,098
YAAS rezultat	5,97±6,39	11,94±6,1	0,003*
Anksioznost kao stanje kod roditelja	36,54±11,08	36,5±8,83	0,791
Anksioznost kao osobina kod roditelja	36,9±10,83	37,23±8,43	0,700
PAAS rezultat	13,08±9,56	16,36±7,59	0,091
PAPP rezultati			
Prisilno roditeljstvo	1,86±0,87	1,97±0,87	0,751
Nedirektna podrška	2,83±1,15	3,02±1,07	0,233
Podupiruća očekivanja	4,27±0,8	4,33±0,94	0,740
Olakšavanja tjelesne aktivnosti	2,03±0,97	1,92±0,88	0,643
Ograničavanje tjelesne aktivnosti u zatvorenom prostoru	2,05±0,8	2,13±0,76	0,511
Dopuštanje tjelesne aktivnosti bez nadzora vani	2,63±0,94	2,38±0,52	0,008*
Potporna autonomiji	3,9±1,15	3,66±1,42	0,646
Vođeni izbor	3,02±0,83	3,09±1	0,753
Nagrada	1,94±1,03	1,98±0,97	0,764

* Podatci su prikazani kao aritmetička sredina±SD; značajna razlika utvrđena nakon usporedbe djece s dijagnozom blage u odnosu na umjerenu i tešku astmu, analiza kovarijance uz dob kao kovarijat.

Među svim istraživanim podljestvicama, roditeljska ponašanja vezana za tjelesnu aktivnost djece, prisilno roditeljstvo i facilitacija tjelesne aktivnosti djece bili su značajno povezani s potrebom korištenja lijekova za brzo olakšavanje simptoma astme ($R^2=45,3\%$; $P=0,010$).

Tablica 3. Doprinos roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece dodatnoj uporabi inhalacijskih kratkodjelujućih β 2-agonista (SABA) u djece s astmom

	Nagelke rke R^2	P	Wald	P	OR	95% I.P.
	0,453	0,010				
Prisilno roditeljstvo			3,881	0,049*	2,602	0,005 1,908
Nedirektna podrška			0,003	0,959	1,023	-0,852 0,897
Podupiruća očekivanja			0,365	0,545	0,728	-1,345 0,711
Olakšavanja tjelesne aktivnosti			4,472	0,034*	0,376	-1,885 -0,072
Ograničavanje tjelesne aktivnosti u zatvorenom prostoru				1,103	0,577	0,294 1,833
Dopuštanje tjelesne aktivnosti bez nadzora vani				2,948	0,660	0,086 0,322
Potporna autonomiji			0,163	0,686	0,863	-0,863 0,568
Vođeni izbor			3,393	0,065	3,074	-0,072 2,318
Nagrada			3,596	0,058	0,444	-1,653 0,027
Težina astme			0,583	0,445	0,601	-1,819 0,799

*Značajni prediktori u logističkom regresijskom modelu gdje je dodatna uporaba inhalacijskih kratkodjelujućih β 2-agonista (SABA) uključena kao zavisna varijabla.

Manja učestalost facilitacije tjelesne aktivnosti djece (OR=0,376, P=0,034) i veća učestalost prisilnog roditeljstva (OR=2,602; P=0,049) povećavala je izgleda za učestalije korištenje navedenih lijekova, kontrolirajući dob djeteta.

Uključivanjem u logistički regresijski model kao prediktora roditeljsku anksioznost povezanu s astmom, anksioznost djece povezanu s astmom i roditeljska ponašanja povezana s tjelesnim aktivnostima djece ispitana je i njihova uloga u kontroli bolesti, procijenjena potrebom za korištenjem lijekova za brzo olakšavanje simptoma astme kao zavisnom varijablom. U tom logističkom regresijskom modelu, koristeći istraživane varijable kao prediktore uz dob i težinu bolesti, nije utvrđen značajan doprinos istraživanih varijabli ($R^2=0,27$; P=0,098). Regresijski model u kojemu je ispitana uloga dobi djeteta, težine bolesti i anksioznosti roditelja povezane s astmom u anksioznosti povezanoj s astmom u djece kao zavisnom varijablom ($R^2=0,25$ p=0,001), ukazao je na značajan doprinos anksioznosti roditelja povezane s astmom ($\beta=0,337$; P=0,015) u predviđanju anksioznosti povezane s astmom u djece.

4.2. Anksioznost kao osobina, anksioznost povezana s astmom i roditeljska ponašanja vezana uz tjelesnu aktivnost djece

Roditelji djece u najvišem kvartilu anksioznosti kao osobine su manje često koristili nedirektnu podršku tjelesnoj aktivnosti djece (1,7 (1,2-2,5) prema 3 (1,8-3,7); $P=0,025$), te su manje učestalo poticali autonomiju djece u tjelesnim aktivnostima (3 (2-4) prema 5 (3-5); $P=0,026$, Tablica 4), u odnosu na roditelje djece u najnižoj kvartilu anksioznosti kao osobine. Prisilno roditeljstvo oko tjelesne aktivnosti djece bilo je učestalije među roditeljima djece s najvišom razinom anksioznosti povezane s astmom u usporedbi s onima u najnižoj kvartilu anksioznosti povezane s astmom (2,3 (1,9-3) u odnosu na 1,6 (1-2,5); $P=0,025$).

Tablica 4. Roditeljska ponašanja oko tjelesne aktivnosti djece koja prijavljuju najvišu razinu anksioznosti procijenjene STAI-T ljestvicom i anksioznošću povezanom s astmom procijenjenom YAAS-om

	Anksioznost kao osobina kod djece			Anksioznost povezana s astmom u djece		
	STAI-C<75. ct.	STAI-C>75. ct.	P vrijednost	YAAS<75.ct	YAAS>75.ct	P vrijednost
Prisilno roditeljstvo	1,8(1,1-2,6)	1,7(1,1-2,5)	0,906	1,6(1-2,5)	2,3(1,9-3)	0,025*
Nedirektna podrška	3(1,8-3,7)	1,7(1,2-2,5)	0,025*	2,3(1,7-3,2)	2,2(1,5-4)	0,695
Podupiruća očekivanja	4,7(4-5)	4(3,7-4,5)	0,153	4,3(4-5)	4(3,7-5)	0,568
Olakšavanje	2,3(1,5-2,7)	1,3(1-3)	0,709	2,3(1,2-2,8)	1,5(1,2-2,4)	0,285
Ograničenja unutar zatvorenog prostora	2(1,3-2)	2(1,8-2,9)	0,253	2(1,3-2)	2(1,3-3)	0,587
Dopuštanje bez nadzora vani	2,7(2,3-3)	2,5(2,3-3,2)	0,674	2,7(2,3-3,7)	2,7(2,3-3,5)	0,391
Potporna autonomiji	5(3-5)	3(2-4)	0,026*	4(3-5)	4(2-5)	0,295
Vođeni izbor	3(3-3,5)	3,5(2,9-3,9)	0,294	3(3-3,6)	3(2,7-3,5)	0,197
Nagrada	1,7(1-2,7)	1,5(1-2)	0,673	1,7(1-2)	2(1-3)	0,371

*Značajne razlike nakon neparametrijske analize, Mann Whitney test. Podatci prikazani kao medijan (IQR).

4.3. Psihometrijski podatci YAAS i PAAS upitnika

Podatci za procjenu psihometrijskih pokazatelja YAAS i PAAS upitnika su prikupljeni na uzorku od ukupno 150 roditelja i 109 djece s dijagnozom astme, prosječne dobi 11 godina, većim udjelom muške djece (52%, Tablica 5). Od ukupnog broja ispitanika, najveći udio djece bio je s dijagnozom blage astme (72%), s manjim brojem bolesnika dijagnoze umjerene astme (28%).

Tablica 5. Deskriptivni podatci uzorka korištenog za procjenu psihometrijskih vrijednosti ispitivane ljestvice (N=150)

Spol	Dječak	78 (52%)
	Djevojčica	72 (48%)
Dob		10,9±3,7
GINA terapijski stupanj	Stupanj GINA 1	8 (5,3%)
	Stupanj GINA 2	100 (66,7%)
	Stupanj GINA 3 i GINA 4	34 (22,7%)
	Stupanj GINA 5	8 (5,3%)
Težina astme	Blaga astma	108 (72%)
	Umjerena i teška astma	42 (28%)
PAAS		16,57±9,08
YAAS		9,1±6,9

Kontinuirani podatci su prikazani kao aritmetička sredina±SD, kategorijski kao frekvencija (postotak)

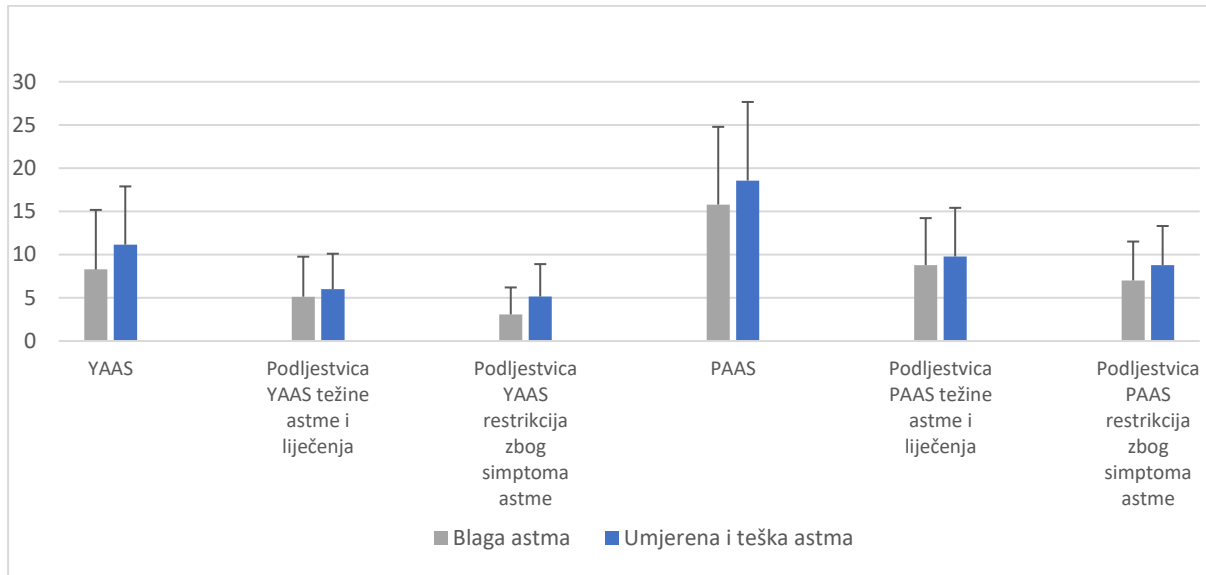
Tablica 6. Usporedba prosječnih vrijednosti postignutih na PAAS i YAAS ljestvicama i podljestvicama dvaju ispitivanih skupina bolesnika

	Blaga astma	Umjerena i teška astma	P
PAAS	15,79±8,99	18,57±9,09	0,092
PAAS _{averaged}	1,44±0,82	1,69±0,83	
Podljestvica težine astme i liječenja PAAS	8,78±5,44	9,79±5,62	0,314
Podljestvica težine astme i liječenja PAAS _{averaged}	1,46±0,91	1,63±0,94	
Podljestvica restrikcija zbog simptoma astme PAAS	7,01±4,5	8,79±4,52	0,032*
Podljestvica restrikcija zbog simptoma astme PAAS _{averaged}	1,4±0,9	1,76±0,9	
YAAS	8,28±6,89	11,15±6,74	0,047*
YAAS _{averaged}	0,92±0,77	1,24±0,75	
Podljestvica težine astme i liječenja YAAS	5,13±4,63	6±4,1	0,355
Podljestvica težine astme i liječenja YAAS _{averaged}	0,86±0,77	1±0,68	
Podljestvica restrikcija zbog simptoma astme YAAS	3,08±3,12	5,15±3,75	0,004*
Podljestvica restrikcija zbog simptoma astme YAAS _{averaged}	1,03±1,04	1,72±1,25	

*Značajna razlika nakon usporedbe djece i roditelja djece s dijagnozom blage u odnosu na umjerenu i tešku astmu, t-test za nezavisne uzorke, homogene varijance. Kontinuirani podatci su prikazani kao aritmetička sredina±SD.

Gledajući rezultate na ukupnom uzorku djece koja su sudjelovala u istraživanju, u tablici 6. prikazane su više vrijednosti pokazatelja ukupne dječje anksioznosti povezane s astmom kod bolesnika s dijagnozom umjerene i teške astme u odnosu na bolesnike s

dijagnozom blage astme ($P=0,047$). Značajno više pokazatelje anksioznosti povezane s astmom imali su roditelji djece s umjerenom i teškom astmom na podljestvici anksioznosti zbog restrikcija vezanih uz simptome astme ($P=0,032$, Tablica 6), a i djeca s dijagnozom umjerene i teške astme imala su veću anksioznost zbog restrikcija uslijed simptoma astme od djece s dijagnozom blage astme ($P=0,004$, Slika 4.).



Slika 4. Usporedba ukupnih vrijednosti postignutih na YAAS i PAAS ljestvicama i podljestvicama djece i roditelja djece s dijagnozom blage u odnosu na umjerenom i tešku astmu

Deskripcijom prosječnih vrijednosti roditelja i djece postignutih na pojedinačnim česticama YAAS i PAAS ljestvica, rezultati prikazani u Tablici 7 ukazuju na najvišu procjenu anksioznosti roditelja na čestici 3, 4 i 10. Čestice su se odnosile na strah da će dijete imati astmatični napad dok roditelj nije s njim/njom ($1,9\pm 1,3$), da dijete neće znati što napraviti ako ima astmatični napad dok roditelj nije s njim/njom ($2,6\pm 1,7$) te da će dijete imati astmatični napad tijekom tjelesnih aktivnosti ($2\pm 1,3$).

Tablica 7. Prosječne vrijednosti roditelja i djece postignute na pojedinačnim česticama PAAS i YAAS ljestvica

	PAAS	YAAS
Čestica 1	1,6±1,3	0,9±1
Čestica 2	1,3±1,3	1±1,2
Čestica 3	1,9±1,3	0,4±0,9
Čestica 4	2,6±1,7	1,1±1,3
Čestica 5	0,7±1,1	0,8±1
Čestica 6	0,9±1	1,1±1,4
Čestica 7	1,6±1,3	1±1,3
Čestica 8	1,5±1,3	1,4±1,4
Čestica 9	1±1,1	1,3±1,5
Čestica 10	2±1,3	
Čestica 11	1,5±1,4	

Roditelji su često prijavljivali i strah da će dijete imati nuspojave lijekova za liječenje astme (1,6±1,3). Anksioznost djece procijenjena pojedinačnim pitanjima YAAS ljestvice ukazuje na najviše vrijednosti postignute na česticama 8 i 9, kojima je dijete procijenilo strah da će imati astmatični napad tijekom tjelesnih aktivnosti (1,4±1,4) i strah da neće biti uspješan u sportu ili plesu zbog astme (1,3±1,5).

4.4. Konkurentna valjanost upitnika YAAS i PAAS

U Tablici 8 utvrđena je značajna povezanost roditeljske anksioznosti povezane s astmom s procjenom anksioznosti roditelja na STAI-S i STAI-T ljestvice, a obje podljestvice ispitivanog konstrukta također su ukazale na povezanost viših vrijednosti na STAI-S i STAI-T ljestvice s višom razinom anksioznosti povezane s astmom u pogledu, kao i restrikcija zbog simptoma astme.

Tablica 8. Povezanost STAI-S i STAI-T vrijednosti s procjenom anksioznosti povezane s astmom u roditelja

		Roditeljska anksioznost povezana s astmom	Podljestvica težine astme i liječenja	Podljestvica restrikcija zbog simptoma astme
STAI-S	r	0,476	0,410	0,466
	P	<0,001	< 0,001	< 0,001
STAI-T	r	0,374	0,361	0,323
	P	0,001	0,002	0,006

Također, u Tablici 9 prikazane su povezanosti anksioznosti povezane s astmom u djece s procjenama anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti u djece, koje ukazuju na povezanost viših razina anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti s višom razinom anksioznosti povezane s astmom, na objema podljestvicama.

Tablica 9. Povezanost STAI-CH-S i STAI-CH-T vrijednosti s procjenom anksioznosti povezane s astmom u djece

		Anksioznost povezana s astmom u djece	Podljestvica težine astme i liječenja u djece	Podljestvica restrikcija zbog simptoma astme u djece
STAI-CH-S	r	-0,582	-0,490	-0,567
	P	< ,001	0,002	< ,001
STAI-CH-T	r	0,460	0,394	0,440
	P	0,003	0,013	0,005

4.5. Unutarnja konzistencija upitnika YAAS i PAAS

Tablica 10. Pokazatelji unutarnje konzistencije prema pojedinačnim česticama ljestvice PAAS

	M ukupne ljestvice isključivanjem čestice	SD ukupne ljestvice isključivanjem čestice	Povezanost čestice s ukupnim rezultatom	Cronbach α postignut isključivanjem varijable	Cronbach α
Čestica 1	15,0	67,1	0,65	0,83	0,86
Čestica 2	15,2	68,1	0,61	0,84	
Čestica 3	14,7	65,3	0,73	0,83	
Čestica 4	14,0	69,3	0,37	0,86	
Čestica 5	15,8	69,1	0,63	0,84	
Čestica 6	15,7	73,8	0,42	0,85	
Čestica 7	14,9	69,7	0,51	0,85	
Čestica 8	15,1	71,3	0,43	0,85	
Čestica 9	15,6	71,8	0,48	0,85	
Čestica 10	14,6	66,7	0,65	0,83	
Čestica 11	15,1	67,6	0,57	0,84	

Prosječna pouzdanost tipa unutarnje konzistencije PAAS ljestvice mjerena Cronbach alfa koeficijentom prikazana u Tablici 10 iznosila je 0,86. Analizom povezanosti pojedine čestice s ukupnim rezultatom postignutim na PAAS ljestvici, čestica 4 također se ističe kao čestica s najmanjom povezanosti (0,37).

Tablica 11. Pokazatelji unutarnje konzistencije prema pojedinačnim česticama ljestvice YAAS

	M ukupne ljestvice isključivanjem varijable	SD ukupne ljestvice isključivanjem varijable	Povezanost čestice s ukupnim rezultatom	Cronbach α postignut isključivanjem varijable	Cronbach α
Čestica 1	8,3	41,1	0,46	0,78	0,80
Čestica 2	8,2	38,4	0,55	0,77	
Čestica 3	8,8	41,4	0,51	0,78	
Čestica 4	8,1	38,0	0,50	0,78	
Čestica 5	8,4	41,2	0,43	0,79	
Čestica 6	8,1	39,7	0,37	0,80	
Čestica 7	8,3	37,0	0,57	0,77	
Čestica 8	7,8	36,2	0,59	0,76	
Čestica 9	7,9	36,8	0,48	0,78	

Prosječna pouzdanost tipa unutarnje konzistencije YAAS ljestvice mjerena Cronbach alfa koeficijentom iznosila je 0,80, te je čestica 6 imala najmanju povezanost s ukupnim rezultatom (Tablica 11).

4.5 Konfirmatorna faktorska analiza upitnika YAAS i PAAS

Konfirmatornom faktorskom analizom ispitana je dvodimenzionalnost YAAS i PAAS ljestvice, predložena u Bruzesse et al. (130) kao podljestvice *Težina i liječenje astme te Ograničenja povezana s astmom*. Dvodimenzionalnost obaju ljestvica ispitana je konfirmatornom faktorskom analizom.

Tablica 12. Pokazatelji prikladnosti dvodimenzionalnosti modela PAAS i trodimenzionalnosti modela YAAS ljestvice, postignuta na ispitivanim uzorcima

	X ²	df	P	CFI	RMSEA	RMSEA 90% CI d.gr.	RMSEA 90% CI g.gr.	RMSEA P	GFI
PAAS	100,1	43	< 0,00 1	0,905	0,094	0,070	0,118	0,002	0,894
YAAS	70,7	26	< 0,00 1	0,823	0,127	0,092	0,163	< 0,001	0,863

Comparative Fit Indeks (CFI); Tucker-Lewis Indeks (TLI); korijen prosječne kvadrirane pogreške aproksimacije (RMSEA); RMSEA 90% interval pouzdanosti; RMSEA 90% interval pouzdanosti; RMSEA P; Goodness of fit indeks (GFI)

Nakon provedene konfirmatorne analize Hi kvadrat vrijednošću provjerena je održivost dvofaktorskog modela PAAS i YAAS upitnika. Visoka vrijednost i značajnost obaju vrijednosti prikazanih u Tablici 12 ($\chi^2 = 100,1$, $P < 0,001$; $\chi^2 = 70,7$; $P < 0,001$) ne ukazuje na predloženi dvodimenzionalni model ljestvica PAAS i YAAS. CFI postiže prihvatljivu vrijednost kao potvrda dvodimenzionalnosti PAAS ljestvice, no ne i YAAS ljestvice (CFI=0,823), s obzirom na to da je manji od 0,9. Statistički značajan RMSEA, uz prikazani interval pouzdanosti koji ne zahvaća vrijednost 0,05, ne ukazuje na dvodimenzionalni model PAAS i YAAS ljestvice (RMSEA=0,094; P=0,002; RMSEA=0,127; P<0,001).

4.6 Eksploratorna faktorska analiza upitnika YAAS i PAAS

Eksploratorna faktorska analiza ljestvice anksioznosti povezane s astmom kod roditelja

ukazuje na dvodimenzionalnost modela postignutu na ispitanom uzorku, uz drugačija faktorska opterećenja od onih predloženih od Bruzesse et al., prikazanim u Tablici 13. Prema pokazateljima prikladnosti modela prikazanim u tablici 13: ovakva struktura omogućila bi postizanje CFI vrijednosti 0,937 uz RMSEA vrijednost 0,077.

Tablica 13. Faktorska struktura upitnika PAAS na temelju ukupnog uzorka (N=150)

		F1	F2
	Čestica 1	0,780	
	Čestica 2	0,890	
	Čestica 3	0,899	
	Čestica 4	0,657	
	Čestica 5	0,632	
	Čestica 6		0,728
	Čestica 7	0,415	
	Čestica 8		0,756
	Čestica 9		0,792
	Čestica 10		0,550
	Čestica 11		0,700
	Svojstvene vrijednosti	4,686	1,373
Inicijalne vrijednosti	Postotak varijance	0,426	0,125
	Kumulativni postotak varijance	0,426	0,551
	Svojstvene vrijednosti	3,370	2,689
Vrijednosti nakon rotacije	Postotak varijance	0,306	0,244
	Kumulativni postotak varijance	0,306	0,551

Tri predložena faktora objasnila bi ukupno 65% varijance anksioznosti povezane s astmom kod djece, uz značajan hi-kvadrat test, ali u većoj mjeri zadovoljavajuće druge pokazatelje prikladnosti modela (CFI=0,907; Tablica 15).

Tablica 14. Faktorska struktura upitnika YAAS na temelju ukupnog uzorka (N=109)

		F1	F2	F3
	Čestica 1		0,814	
	Čestica 2		0,826	
	Čestica 3	0,726		
	Čestica 4	0,621		
	Čestica 5	0,846		
	Čestica 6	0,491		
	Čestica 7			0,842
	Čestica 8		0,611	
	Čestica 9			0,792
Inicijalne vrijednosti	Svojsvene vrijednosti	3,561	1,210	1,090
	Postotak varijance	0,396	0,134	0,121
	Kumulativni postotak varijance	0,396	0,530	0,651
Vrijednosti nakon rotacije	Svojsvene vrijednosti	1,989	1,929	1,943
	Postotak varijance	0,221	0,214	0,216
	Kumulativni postotak varijance	0,221	0,435	0,651

Tablica 15. Pokazatelji prikladnosti dvodimenzionalnosti modela PAAS i trodimenzionalnosti modela YAAS ljestvice, postignuta na ispitivanim uzorcima nakon provedbe faktorske analize

	X ²	df	p	CFI	RMSE A	RMSE A 90% CI d.gr.	RMSE A 90% CI g.gr.	RMSE A p	GFI
PAAS	80,9	43	0,001	0,937	0,077	0,05	0,102	0,047	0,913
YAAS	47,4	24	0,003	0,907	0,095	0,054	0,135	0,037	0,909

Comparative Fit Indeks (CFI); Tucker-Lewis Indeks (TLI); korijen prosječne kvadrirane pogreške aproksimacije (RMSEA); RMSEA 90% interval pouzdanosti; RMSEA 90% interval pouzdanosti; RMSEA P; Goodness of fit indeks (GFI)

5. RASPRAVA

Na ukupnom uzorku djece s dijagnozom astme koja su sudjelovala u istraživanju, djeca s umjerenom do teškom astmom imali su povećanu anksioznost povezanu s astmom u usporedbi s djecom s blagom astmom. Kod roditelja djece uključene u istraživanje, značajno veće pokazatelje anksioznosti povezane s astmom imali su roditelji djece s umjerenom i teškom astmom na podljestvici anksioznosti zbog restrikcija vezanih uz simptome astme. Provedenim istraživanjem ispitana je i uloga roditeljskog ponašanja vezanog uz tjelesnu aktivnost djece s astmom različite težine bolesti, što je omogućilo procjenu dodatne relevantne izlječive osobine u djece s astmom koja se odnosi na smanjenu tjelesnu aktivnost djece. Roditelji djece s dijagnozom umjerene i teške astme razlikovali su se u odnosu na roditelje djece s dijagnozom blage astme u roditeljskim ponašanjima vezanim za tjelesnu aktivnost djece (PAPP) na podljestvici dopuštanja tjelesne aktivnosti bez nadzora vani, koju su češće dopuštali roditelji djece s blagom astmom u usporedbi s roditeljima djece s umjerenom ili teškom astmom.

Provedenim istraživanjem ispitana je i doprinos različitih roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece dodatnoj uporabi lijekova za brzo olakšavanje simptoma (SABA). Dokazano je da je prekomjerna uporaba beta agonista povezana čak i sa smrtnim ishodom od astme (3, 65). U našem istraživanju, u dva mjeseca koja su prethodila ispitivanju, više od polovice djece (58,3%) trebalo je koristiti lijekove za brzo ublažavanje i gotovo 14% imalo je posjet hitnoj službi povezan s astmom.

Među svim istraživanim podljestvicama roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece, prisilno roditeljstvo i facilitacija tjelesne aktivnosti djece bili su značajno povezani s potrebom korištenja lijekova za brzo olakšavanje simptoma astme. Manja učestalost facilitacije tjelesne aktivnosti djece i veća učestalost prisilnog roditeljstva povećavala je izgleda za učestalije korištenje navedenih lijekova. Smanjena facilitacija odnosila se na manje učestalo podržavanje sudjelovanja djece u tjelesnoj aktivnosti (npr. upis djeteta u sport, odvođenje djece na mjesta za provođenje tjelesne aktivnosti) koja je povećavala vjerojatnost korištenja lijekova za brzo olakšanje. Inhalacijska primjena SABA-e prva je terapijska opcija u liječenju egzacerbacije simptoma i procjena učestalosti korištenja takvih lijekova vrlo je važna jer se smatra jednom od osnovnih čimbenika u procjeni kontrole astme s obzirom da je prekomjerna upotreba kratkodjelujućeg beta-2 agonista znak loše kontrole astme. Kada je astma loše kontrolirana potrebno je korigirati osnovnu terapiju, ali uz obaveznu provjeru suradljivosti uzimanja terapije i pravilne primjene terapije. Nalazi provedenog istraživanja dodatna su potpora preporukama da kod prekomjerne upotrebe SABA-e svakako treba razmotriti postojanje pridruženih bolesti/osobina koje mogu značajno pridonijeti lošoj kontroli astme, osobito smanjene tjelesne aktivnosti na koju je moguće utjecati dijelom i kroz promjenu

roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece, koja su se pokazala povezana s korištenjem SABA-e.

Uz spoznaje o povećanoj anksioznosti povezane s astmom u djece s težom dijagnozom astme, ispitane su i razlike u roditeljskim ponašanjima roditelja djece u najvišem kvartilu anksioznosti kao osobine i anksioznosti povezane s astmom. Roditelji djece u najvišem kvartilu anksioznosti kao osobine manje učestalo pokazuju nedirektnu podršku tjelesnim aktivnostima djece i manje učestalo podupiru autonomiju djece u tjelesnoj aktivnosti od roditelja djece s manje izraženom anksioznošću kao osobinom. Prisilno roditeljsko ponašanje oko tjelesne aktivnosti djece bilo je učestalije među roditeljima djece u najvišem kvartilu anksioznosti povezane s astmom u usporedbi s onima s manje istaknutom anksioznosti povezanoj s astmom. Ti nalazi ukazuju da, kada su djeca imala najviše razine anksioznosti kao osobine, roditelji su imali tendenciju pružanja manje nedirektna podrške i podrške autonomiji djeteta u tjelesnoj aktivnosti (npr. ohrabrenje, pohvale za tjelesnu aktivnost svog djeteta), a s povećanjem djetetove anksioznosti povezane s astmom roditelji su koristili prisilno roditeljstvo vezano uz tjelesnu aktivnost djece (npr. prigovaranje, kritiziranje). Nalazi ovog istraživanja ukazuju na to da roditelji koriste reaktivni stil upravljanja astmom i kontroliraju djetetovu astmu izbjegavajući potencijalne okidače; to jest, ograničavaju tjelesnu aktivnost kao sredstvo upravljanja dječjom astmom. S obzirom na nalaz istraživanja o povećanju dječje anksioznosti povezane s astmom s povećanjem njihove težine astme, takvo ponašanje roditelja također može povećati anksioznost povezanu s astmom kod njihovog djeteta. Pokazalo se da izbjegavanje tjelovježbe povećava društvenu izolaciju djece, a može dovesti do pretilosti i lošeg zdravlja (121).

Djeca s dijagnozom umjerene i teške astme imala su veću anksioznost zbog restrikcija uslijed simptoma astme od djece s dijagnozom blage astme, i na podskalama u upitniku koji procjenjuju anksioznost povezanu s astmom (YAAS) upravo je najveća zabrinutost iskazana vezano uz tjelesnu aktivnost. Prema dobivenim rezultatima, anksioznost povezana s astmom kod roditelja najviše se odnosila na strah da će dijete imati astmatski napad dok roditelj nije s njim/njom, da dijete neće znati što napraviti ako ima astmatski napad dok roditelj nije s njim/njom te da će dijete imati astmatski napad tijekom tjelesnih aktivnosti. Roditelji su često prijavljivali i strah da će dijete imati nuspojave lijekova za liječenje astme. Anksioznost djece procijenjena pojedinačnim pitanjima YAAS ljestvice ukazuje na strah da će imati astmatski napad tijekom tjelesnih aktivnosti i strah da neće biti uspješan u sportu ili plesu zbog astme.

U našem istraživanju omogućili smo procjenu konkurentne valjanosti YAAS i PAAS upitnika za procjenu anksioznosti povezane s astmom kod djece i roditelja, ali i procjenu

različitih pokazatelja psihometrijske valjanosti korištenih upitnika na hrvatskom jeziku. Konkurentna valjanost potvrđena je povezivanjem anksioznosti povezane s astmom u djece i roditelja s anksioznošću kao stanjem i osobinom ličnosti u djece, koje ukazuju na povezanost viših razina anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti s višom razinom anksioznosti povezane s astmom, na objema podljestvicama. Procijenjena je unutarinja konzistencija za oba testa, za PAAS ljestvice mjerena Cronbach alfa koeficijentom 0,86, a za YAAS je 0.80. Konfirmatornom faktorskom analizom ispitana je dvodimenzionalnost YAAS i PAAS ljestvice, predložena u Bruzesse et al. (130) kao podljestvice *Težina i liječenje astme te Ograničenja povezana s astmom*. Nakon provedene konfirmatorne analize, prihvatljive vrijednosti istraživanih parametara potvrdila su predloženu dvodimenzionalnost PAAS ljestvice, no ne i YAAS ljestvice. Eksploratornom faktorskom analizom ljestvice anksioznosti povezane s astmom kod roditelja ukazujemo u ovom istraživanju na dvodimenzionalnost modela postignutu na ispitanom uzorku, uz drugačija faktorska opterećenja od onih predloženih od Bruzesse et al., a eksploratornom faktorskom analizom ljestvice anksioznosti povezane s astmom u djece predlažemo trodimenzionalnost modela. Tri predložena faktora objasnila bi ukupno 65% varijance anksioznosti povezane s astmom kod djece, uz u većoj mjeri zadovoljavajuće pokazatelje prikladnosti modela od dvodimenzionalnog prijedloga u izvornoj publikaciji vezanoj uz upitnik.

Prema našim saznanjima, ovo je prvo istraživanje koje procjenjuje anksioznost kod hrvatske djece s astmom i njihovih roditelja, te prvo istraživanje koje procjenjuje poveznicu anksioznosti roditelja i roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece i utjecaj na korištenje lijekova za brzo olakšavanje simptoma (SABA) (engl. *relievers*). Smanjena tjelesna aktivnost ima negativne posljedice na zdravlje svakog pojedinca, a kod oboljelih od astme ima dodatne negativne učinke na samu bolest. Povezana je s povećanom težinom bolesti, lošijom kontrolom astme i povećanim rizikom od egzacerbacije. Također, značajno utječe na pojavu pretilosti koja također negativno utječe na ishode astme (118, 119). Nedovoljnim kretanjem i sjedilačkim načinom života dodatno se smanjuje tjelesna kondicija i zapravo snižava prag za EIB (120). Također, značajno utječe na kvalitetu života i mentalno zdravlje (119). Izbjegavanje tjelovježbe povećava društvenu izolaciju kod adolescenata i može dovesti do pretilosti i lošeg zdravlja (121). Poznato je da je tjelesna aktivnost kod astme povezana s boljom kontrolom astme, smanjenim markerima sustavne upale, poboljšanom plućnom funkcijom, a time i kapacitetom vježbanja (81, 82, 116, 132). Tjelesna aktivnost poboljšava parametre plućne funkcije te ima pozitivan učinak na ublažavanje simptoma astme, čime se značajno povećava kvaliteta života (122). Unatoč tome, osobe oboljele od astme često izbjegavaju tjelesnu

aktivnost zbog straha od EIB, odnosno pogoršanja simptoma koje se često događa tijekom tjelesnog napora (39, 117). Suvremenim liječenjem može se spriječiti EIB, te se osobama s astmom preporuča bavljenje tjelesnom aktivnošću kao i kod opće populacije (3, 39)

Rezultatima ovog istraživanja omogućeni su dokazi koji ukazuju na relevantnost roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece i anksioznosti roditelja povezane s astmom u kontroli bolesti. Ipak, zaključci ovog istraživanja mogu biti ograničeni brojem ispitanika koji su sudjelovali u istraživanju, te širokim rasponom dobi djece uključene u istraživanje. Korištene mjere procjene anksioznosti povezane s astmom (YAAS, PAAS) i roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece (PAAP) prevedene su s izvornog jezika, te njihova psihometrijska obilježja na hrvatskom jeziku do sada nisu bila ispitana. Premda je istraživanje anonimno, ipak su roditelji prilikom ispunjavanja upitnika bili unutar bolničkog sustava, što je moglo otežati njihovu iskrenost prilikom ispunjavanja upitnika, osobito u pogledu pitanja koja su se odnosila na suradljivost u uzimanju terapije. Također, treba naglasiti da je istraživanje provedeno tijekom trajanja pandemije COVID-19, što je moglo dodatno moderirati anksioznost roditelja djece s dijagnozom astme, kao i anksioznost djece.

Ipak, prepoznavanje pridruženih stanja i/ili bolesti kod oboljelih od astme danas se smatra vrlo važnim za liječenje astme, posebno ako se radi o teškoj astmi (99-101). Poseban naglasak se daje ukoliko su ta stanja/bolesti liječiva (engl. *Treatable traits*) što predstavlja novu strategiju za provođenje individualiziranog programa liječenja. Značaj dokaza omogućenih ovim istraživanjem ističe se u tome što ukazuju na potrebu za intervencijama kojima je moguće djelovati na oboje, na roditeljska ponašanja vezana uz tjelesnu aktivnost djece, ali i na anksioznost povezanu s astmom roditelja i djece, s obzirom na njihovu ulogu u kontroli bolesti. Anksioznost pacijenata s dijagnozom astme doista jest jedna od komorbidnih, izlječivih osobina (80) zbog njezinog utjecaja na bolesnike s astmom kroz djelovanje na težinu simptoma (133) i lošiju kontrolu astme (134, 135), nižu kvaliteta života (136), lošiju suradljivost u pridržavanju terapije (137), veću učestalost pušenja, tjelesnu neaktivnost i razvijanje pretilosti (138). Provedenim istraživanjem ukazujemo na to da dodatnu pozornost treba posvetiti anksioznosti roditelja, osobito djece s dijagnozom umjerene i teške astme, s obzirom na više pokazatelje anksioznosti njihovih roditelja zbog restrikcija uslijed simptoma astme. Istraživanja i ranije potvrđuju povećanu ukupnu anksioznost kod roditelja djece s dijagnozom astme (102), a povećana roditeljska anksioznost, posebice majčina, povezana je s lošim pridržavanjem liječenja inhalacijskim kortikosteroidima i povećanom težinom astme djece (103). Također, roditeljska anksioznost povezana s astmom povezana je s djetetovim samoupravljanjem astmom (104) što ukazuje na važnu ulogu roditeljskog ponašanja u liječenju astme u djece.

Novost ovog istraživanja ističe se u uključivanju dodatne uloge roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece u ispitivanim obilježjima, jer su uz procjenu anksioznosti roditelja i djece, procijenjena i roditeljska ponašanja vezana uz tjelesnu aktivnost djece, te njihova uloga u korištenju lijekova za brzo olakšavanje simptoma (SABA).

Zbog porasta prevalencije astme, suvremenim istraživanjima velika se pozornost pridaje brojnim mogućim okolišnim čimbenicima koji imaju epigenetski učinak na astmu. Epigenetske promjene događaju se tijekom prenatalnog razvoja, ranog djetinjstva i adolescencije, a novija istraživanja ukazuju na epigenetski učinak anksioznosti (57, 60). Istraživanjima se dokazuje epigenetski učinak prenatalne i postnatalne majčine anksioznosti na razvoj astme kod djece, utjecajem na razvoj odgovora osi HPA na stres, metilacijom DNK i mijenjanjem genske ekspresije u placenti (111, 113-115). Navedena saznanja dodatno ukazuju na iznimnu važnost prepoznavanja anksioznosti djece i njihovih roditelja (posebice majki) koja je prikazana ovim istraživanjem, ali i na važnost provođenja intervencijskih mjera koje mogu omogućiti smanjivanje anksioznosti kod djece i roditelja djece oboljele od astme, te promjenu roditeljskih ponašanja povezanih s anksioznošću.

6. ZAKLJUČAK

Ovim istraživanjem potvrđeno je da u djece s najvišim razinama anksioznosti povezane s astmom roditelji češće koriste prisilno roditeljstvo vezano uz tjelesnu aktivnost djece (npr. prigovaranje, kritiziranje), što ukazuje na pretjerano kontrolirajuće roditeljstvo. S obzirom na to da je istraživanjem prepoznato da djeca s dijagnozom umjerene i teške astme imaju veću anksioznost zbog restrikcija uslijed simptoma astme od djece s dijagnozom blage astme, osobito se važnim može smatrati točno i učestalo informiranje djece o doista nužnim restrikcijama vezanim uz samu dijagnozu, kako bi se smanjila anksioznost djece povezana s astmom, ali i anksioznost roditelja, koja se odnosi na restrikcije koje nisu nužne s obzirom na dijagnozu. Edukacijom roditelja nužno je prenositi spoznaje o tome da ograničavanje tjelesne aktivnosti njihovog djeteta nije dobar način za upravljanje djetetovom astmom. Umjesto toga, ključno je pridržavati se preporuka liječnika o vrsti liječenja i preventivnih postupaka, a kako bi se spriječio nastanak simptoma. Iznimnu pozornost potrebno je posvetiti podučavanju djece i roditelja o astmi, pravilnom liječenju i preventivnim postupcima za liječenje astme, kako bi se smanjila učestalost egzacerbacija, a time se može pomoći i u smanjenju strahova i briga djeteta zbog astme te smanjiti njihovu potrebu za lijekovima za brzo ublažavanje simptoma. Osobito je važno ukazati na kliničke smjernice koje preporučuju da djeca s astmom budu tjelesno aktivna i omogućiti razumijevanje roditelja o povezanosti tjelesne aktivnosti s boljom plućnom funkcijom, ali i djetetovim psihičkim zdravljem. Anksioznost djece oboljele od astme i njihovih roditelja treba biti važan aspekt liječenja astme djece, kako zbog uspostavljanja dobre kontrole astme, boljeg psihičkog zdravlja djece i kvalitete života, tako i zbog mogućih dugoročnih posljedica poput razvijanja pretilosti, te epigenetskih promjena. Ovim istraživanjem prepoznata je uloga pojedinih roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece u korištenju lijekova za brzo olakšavanje simptoma (SABA), što budućim istraživanjima omogućuje znanstveno utemeljene ciljane intervencije u svrhu bolje kontrole bolesti astme kod djece.

7. POPIS LITERATURE

1. Pavord ID, Beasley R, Agusti A, Anderson GP, Bel E, Brusselle G, et al. After asthma: redefining airways diseases. *Lancet*. 2018;391(10118):350-400.
2. Holgate ST. The epidemic of asthma and allergy. *J R Soc Med*. 2004;97(3):103-10.
3. GINA GfA. Global strategy for asthma management and prevention. GINA; 2022.
4. Richter D. Alergija i alergijske bolesti. In: Mardešić Dis, editor. *Pedijatrija*. 8 ed. Zagreb: Školska knjiga; 2016. p. 431-68.
5. Redington AE, Howarth PH. Airway wall remodelling in asthma. *Thorax*. 1997;52(4):310-2.
6. Barnes PJ. Pathophysiology of asthma. *Br J Clin Pharmacol*. 1996;42(1):3-10.
7. De Diego A, Martinez E, Perpina M, Nieto L, Compte L, Macian V, et al. Airway inflammation and cough sensitivity in cough-variant asthma. *Allergy*. 2005;60(11):1407-11.
8. Carroll N, Elliot J, Morton A, James A. The structure of large and small airways in nonfatal and fatal asthma. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(2):405-10.
9. Solway J, Fredberg JJ. Perhaps airway smooth muscle dysfunction contributes to asthmatic bronchial hyperresponsiveness after all. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 1997;17(2):144-6.
10. Fahy JV, Liu J, Wong H, Boushey HA. Cellular and biochemical analysis of induced sputum from asthmatic and from healthy subjects. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(5):1126-31.
11. Burrows B, Martinez FD, Halonen M, Barbee RA, Cline MG. Association of asthma with serum IgE levels and skin-test reactivity to allergens. *N Engl J Med*. 1989;320(5):271-7.
12. Conrad LA, Cabana MD, Rastogi D. Defining pediatric asthma: phenotypes to endotypes and beyond. *Pediatr Res*. 2021;90(1):45-51.
13. Habib N, Pasha MA, Tang DD. Current Understanding of Asthma Pathogenesis and Biomarkers. *Cells*. 2022;11(17).
14. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, et al. Interleukin-5 in the Pathophysiology of Severe Asthma. *Front Physiol*. 2019;10:1514.
15. Drake MG, Cook M, Fryer AD, Jacoby DB, Scott GD. Airway Sensory Nerve Plasticity in Asthma and Chronic Cough. *Front Physiol*. 2021;12:720538.
16. Ingram JL, Kraft M. IL-13 in asthma and allergic disease: asthma phenotypes and targeted therapies. *J Allergy Clin Immunol*. 2012;130(4):829-42; quiz 43-4.
17. Fahy JV. Type 2 inflammation in asthma--present in most, absent in many. *Nat Rev Immunol*. 2015;15(1):57-65.
18. Kaur D, Gomez E, Doe C, Berair R, Woodman L, Saunders R, et al. IL-33 drives airway hyper-responsiveness through IL-13-mediated mast cell: airway smooth muscle crosstalk. *Allergy*. 2015;70(5):556-67.

19. Koch S, Sopel N, Finotto S. Th9 and other IL-9-producing cells in allergic asthma. *Semin Immunopathol.* 2017;39(1):55-68.
20. Martin-Orozco E, Norte-Munoz M, Martinez-Garcia J. Regulatory T Cells in Allergy and Asthma. *Front Pediatr.* 2017;5:117.
21. Johansson MW, Evans MD, Crisafi GM, Holweg CTJ, Matthews JG, Jarjour NN. Serum periostin is associated with type 2 immunity in severe asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;137(6):1904-7 e2.
22. Finkelman FD, Hogan SP, Hershey GK, Rothenberg ME, Wills-Karp M. Importance of cytokines in murine allergic airway disease and human asthma. *J Immunol.* 2010;184(4):1663-74.
23. Kudo M, Melton AC, Chen C, Engler MB, Huang KE, Ren X, et al. IL-17A produced by alphabeta T cells drives airway hyper-responsiveness in mice and enhances mouse and human airway smooth muscle contraction. *Nat Med.* 2012;18(4):547-54.
24. Chang Y, Al-Alwan L, Risse PA, Halayko AJ, Martin JG, Baglole CJ, et al. Th17-associated cytokines promote human airway smooth muscle cell proliferation. *FASEB J.* 2012;26(12):5152-60.
25. Sieck GC, Dogan M, Young-Soo H, Osorio Valencia S, Delmotte P. Mechanisms underlying TNF α -induced enhancement of force generation in airway smooth muscle. *Physiol Rep.* 2019;7(17):e14220.
26. Niessen NM, Gibson PG, Baines KJ, Barker D, Yang IA, Upham JW, et al. Sputum TNF markers are increased in neutrophilic and severe asthma and are reduced by azithromycin treatment. *Allergy.* 2021;76(7):2090-101.
27. Sonntag HJ, Filippi S, Pipis S, Custovic A. Blood Biomarkers of Sensitization and Asthma. *Front Pediatr.* 2019;7:251.
28. Custovic A, Lazic N, Simpson A. Pediatric asthma and development of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13(2):173-80.
29. Sunyer J, Anto JM, Castellsague J, Soriano JB, Roca J. Total serum IgE is associated with asthma independently of specific IgE levels. The Spanish Group of the European Study of Asthma. *Eur Respir J.* 1996;9(9):1880-4.
30. Sacco C, Perna S, Vicari D, Alfo M, Bauer CP, Hoffman U, et al. Growth curves of "normal" serum total IgE levels throughout childhood: A quantile analysis in a birth cohort. *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(6):525-34.
31. Rydell N, Nagao M, Moverare R, Ekoff H, Sjolander A, Borres MP, et al. Serum Eosinophilic Cationic Protein Is a Reliable Biomarker for Childhood Asthma. *Int Arch Allergy*

Immunol. 2022;183(7):744-52.

32. Dweik RA, Boggs PB, Erzurum SC, Irvin CG, Leigh MW, Lundberg JO, et al. An official ATS clinical practice guideline: interpretation of exhaled nitric oxide levels (FENO) for clinical applications. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(5):602-15.

33. Jia G, Erickson RW, Choy DF, Mosesova S, Wu LC, Solberg OD, et al. Periostin is a systemic biomarker of eosinophilic airway inflammation in asthmatic patients. *J Allergy Clin Immunol.* 2012;130(3):647-54 e10.

34. Wan XC, Woodruff PG. Biomarkers in Severe Asthma. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2016;36(3):547-57.

35. Berry M, Morgan A, Shaw DE, Parker D, Green R, Brightling C, et al. Pathological features and inhaled corticosteroid response of eosinophilic and non-eosinophilic asthma. *Thorax.* 2007;62(12):1043-9.

36. Bullens DM, Truyen E, Coteur L, Dilissen E, Hellings PW, Dupont LJ, et al. IL-17 mRNA in sputum of asthmatic patients: linking T cell driven inflammation and granulocytic influx? *Respir Res.* 2006;7(1):135.

37. Martin J, Townshend J, Brodlie M. Diagnosis and management of asthma in children. *BMJ Paediatr Open.* 2022;6(1).

38. Ivković-Jureković I. Specifičnosti astme dječje dobi. *Medicus.* 2013;22 (2013)(1):43-8.

39. Parsons JP, Hallstrand TS, Mastronarde JG, Kaminsky DA, Rundell KW, Hull JH, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: exercise-induced bronchoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(9):1016-27.

40. Bonini M, Silvers W. Exercise-Induced Bronchoconstriction: Background, Prevalence, and Sport Considerations. *Immunol Allergy Clin North Am.* 2018;38(2):205-14.

41. Gerow M, Bruner PJ. Exercise Induced Asthma. *StatPearls.* Treasure Island (FL)2023.

42. Song P, Adeloye D, Salim H, Dos Santos JP, Campbell H, Sheikh A, et al. Global, regional, and national prevalence of asthma in 2019: a systematic analysis and modelling study. *J Glob Health.* 2022;12:04052.

43. Banac S, Tomulic KL, Ahel V, Rozmanic V, Simundic N, Zubovic S, et al. Prevalence of asthma and allergic diseases in Croatian children is increasing: survey study. *Croat Med J.* 2004;45(6):721-6.

44. Gudelj I, Mrkic Kobal I, Munivrana Skvorc H, Mise K, Vrbica Z, Plavec D, et al. Intraregional differences in asthma prevalence and risk factors for asthma among adolescents in Split-Dalmatia County, Croatia. *Med Sci Monit.* 2012;18(4):PH43-50.

45. Kobal Mrkić I ŠMH, Škvorc M, Munivrana Š. Time trends in asthma and atopic diseases

- in North-West part of Croatia-ISAAC Phase III (2013). *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;Jul 1(49(4)):32-7.
46. Gupta A, Bush A, Nagakumar P. Asthma in children during the COVID-19 pandemic: lessons from lockdown and future directions for management. *Lancet Respir Med*. 2020;8(11):1070-1.
47. O'Byrne P, Fabbri LM, Pavord ID, Papi A, Petruzzelli S, Lange P. Asthma progression and mortality: the role of inhaled corticosteroids. *Eur Respir J*. 2019;54(1).
48. Alvarez GG, Schulzer M, Jung D, Fitzgerald JM. A systematic review of risk factors associated with near-fatal and fatal asthma. *Can Respir J*. 2005;12(5):265-70.
49. Been JV, Lugtenberg MJ, Smets E, van Schayck CP, Kramer BW, Mommers M, et al. Preterm birth and childhood wheezing disorders: a systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2014;11(1):e1001596.
50. Castro-Rodriguez JA, Holberg CJ, Wright AL, Martinez FD. A clinical index to define risk of asthma in young children with recurrent wheezing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162(4 Pt 1):1403-6.
51. Lee DH, Kwon JW, Kim HY, Seo JH, Kim HB, Lee SY, et al. Asthma predictive index as a useful diagnostic tool in preschool children: a cross-sectional study in Korea. *Clin Exp Pediatr*. 2020;63(3):104-9.
52. Petsky HL, Kew KM, Turner C, Chang AB. Exhaled nitric oxide levels to guide treatment for adults with asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;9(9):CD011440.
53. Reddel HK, Bacharier LB, Bateman ED, Brightling CE, Brusselle GG, Buhl R, et al. Global Initiative for Asthma Strategy 2021: executive summary and rationale for key changes. *Eur Respir J*. 2022;59(1).
54. Pastorello EA, Incorvaia C, Ortolani C, Bonini S, Canonica GW, Romagnani S, et al. Studies on the relationship between the level of specific IgE antibodies and the clinical expression of allergy: I. Definition of levels distinguishing patients with symptomatic from patients with asymptomatic allergy to common aeroallergens. *J Allergy Clin Immunol*. 1995;96(5 Pt 1):580-7.
55. Portnoy J. Diagnostic testing for allergies. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2006;96(1):3-4.
56. Sly PD. The early origins of asthma: who is really at risk? *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2011;11(1):24-8.
57. Ntontsi P, Photiades A, Zervas E, Xanthou G, Samitas K. Genetics and Epigenetics in Asthma. *Int J Mol Sci*. 2021;22(5).

58. Hudon Thibeault AA, Laprise C. Cell-Specific DNA Methylation Signatures in Asthma. *Genes (Basel)*. 2019;10(11).
59. Bae DJ, Jun JA, Chang HS, Park JS, Park CS. Epigenetic Changes in Asthma: Role of DNA CpG Methylation. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2020;83(1):1-13.
60. Kabesch M, Tost J. Recent findings in the genetics and epigenetics of asthma and allergy. *Semin Immunopathol*. 2020;42(1):43-60.
61. Garcia Garcia ML, Wahn U, Gilles L, Swern A, Tozzi CA, Polos P. Montelukast, compared with fluticasone, for control of asthma among 6- to 14-year-old patients with mild asthma: the MOSAIC study. *Pediatrics*. 2005;116(2):360-9.
62. Ram FS, Cates CJ, Ducharme FM. Long-acting beta2-agonists versus anti-leukotrienes as add-on therapy to inhaled corticosteroids for chronic asthma. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005(1):CD003137.
63. Saxena S, Rosas-Salazar C, Fitzpatrick A, Bacharier LB. Biologics and severe asthma in children. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2023;23(2):111-8.
64. Pavlov N. Liječenje akutne astme u djece. *Paediatrica Croatica*. 2019;63(1):220-4.
65. Hogan MB, Zhao W. High SABA Using and Poor Asthma Control: Blaming Poor Adherence or Missing the Phenotype? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(8):2084-5.
66. Boutopoulou B, Koumpagioti D, Matziou V, Priftis KN, Douros K. Interventions on Adherence to Treatment in Children With Severe Asthma: A Systematic Review. *Front Pediatr*. 2018;6:232.
67. Chan AH, Stewart AW, Foster JM, Mitchell EA, Camargo CA, Jr., Harrison J. Factors associated with medication adherence in school-aged children with asthma. *ERJ Open Res*. 2016;2(1).
68. Turkalj M, Vlašić Lončarić Ž. Novosti u liječenju astme u djece. *Liječnički vjesnik*. 2023; 145 (Supp 1), 50-58.
69. Chung KF, Wenzel SE, Brozek JL, Bush A, Castro M, Sterk PJ, et al. International ERS/ATS guidelines on definition, evaluation and treatment of severe asthma. *Eur Respir J*. 2014;43(2):343-73.
70. Baan EJ, de Roos EW, Engelkes M, de Ridder M, Pedersen L, Berencsi K, et al. Characterization of Asthma by Age of Onset: A Multi-Database Cohort Study. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(7):1825-34 e8.
71. Licari A, Andrenacci B, Di Cicco ME, Leone M, Marseglia GL, Tosca M. Respiratory comorbidities in severe asthma: focus on the pediatric age. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(1):1-13.

72. Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J.* 2009;33(4):897-906.
73. Crawford AL, Blakey JD, Baumwol K. Paroxysmal dyspnoea in asthma: Wheeze, ILO or dysfunctional breathing? *Front Allergy.* 2022;3:1054791.
74. McDonald VM, Hiles SA, Godbout K, Harvey ES, Marks GB, Hew M, et al. Treatable traits can be identified in a severe asthma registry and predict future exacerbations. *Respirology.* 2019;24(1):37-47.
75. Stanescu S, Kirby SE, Thomas M, Yardley L, Ainsworth B. A systematic review of psychological, physical health factors, and quality of life in adult asthma. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2019;29(1):37.
76. Hiles SA, Gibson PG, Agusti A, McDonald VM. Treatable Traits That Predict Health Status and Treatment Response in Airway Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1255-64 e2.
77. Freitas PD, Xavier RF, McDonald VM, Gibson PG, Cordova-Rivera L, Furlanetto KC, et al. Identification of asthma phenotypes based on extrapulmonary treatable traits. *Eur Respir J.* 2021;57(1).
78. Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, Forno E. Obesity-related asthma in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health.* 2022;6(10):713-24.
79. Moitra S, Carsin AE, Abramson MJ, Accordini S, Amaral AFS, Anto J, et al. Long-term effect of asthma on the development of obesity among adults: an international cohort study, ECRHS. *Thorax.* 2023;78(2):128-35.
80. McDonald VM, Fingleton J, Agusti A, Hiles SA, Clark VL, Holland AE, et al. Treatable traits: a new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: Treatable Traits Down Under International Workshop report. *Eur Respir J.* 2019;53(5).
81. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. A Systematic Review of Associations of Physical Activity and Sedentary Time with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):1968-81 e2.
82. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, Hiles SA, McDonald VM. Extrapulmonary associations of health status in severe asthma and bronchiectasis: Comorbidities and functional outcomes. *Respir Med.* 2019;154:93-101.
83. Spielberger CD. *Anxiety and behavior*: Academic Press; 1966.
84. Spielberger CD. *State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography (2nd ed.)*. . Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press; 1989.
85. Julian LJ. *Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety*

- Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2011;63 Suppl 11(0 11):S467-72.
86. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *STAI Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychologists Press; 1970.
87. Spielberger CD. *Priručnik za Upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti STAI*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2000.
88. Spielberger CD. *Priručnik za Upitnik anksioznosti kao stanja i osobine ličnosti za djecu – STAIC*. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2000.
89. Thomas M, Bruton A, Moffat M, Cleland J. Asthma and psychological dysfunction. *Prim Care Respir J*. 2011;20(3):250-6.
90. Tran L, Sharrad K, Kopsaftis Z, Stallman HM, Tai A, Spurrier N, et al. Pharmacological interventions for the treatment of psychological distress in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2021;58(6):759-69.
91. Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22(7):1262-75.
92. Feldman JM, Steinberg D, Kutner H, Eisenberg N, Hottinger K, Sidora-Arcoleo K, et al. Perception of pulmonary function and asthma control: the differential role of child versus caregiver anxiety and depression. *J Pediatr Psychol*. 2013;38(10):1091-100.
93. Bender BG. Risk taking, depression, adherence, and symptom control in adolescents and young adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):953-7.
94. Ciprandi G, Schiavetti I, Rindone E, Ricciardolo FL. The impact of anxiety and depression on outpatients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):408-14.
95. Sastre J, Crespo A, Fernandez-Sanchez A, Rial M, Plaza V. Anxiety, Depression, and Asthma Control: Changes After Standardized Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1953-9.
96. Bardach NS, Neel C, Kleinman LC, McCulloch CE, Thombley R, Zima BT, et al. Depression, Anxiety, and Emergency Department Use for Asthma. *Pediatrics*. 2019;144(4).
97. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(1):23-9.
98. Oyamada HAA, Cafasso M, Vollmer CM, Alvim F, Lopes LM, Castro C, et al. Major Depressive Disorder Enhances Th2 and Th17 Cytokines in Patients Suffering from Allergic Rhinitis and Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(12):1155-68.
99. Dudeney J, Sharpe L, Jaffe A, Jones EB, Hunt C. Anxiety in youth with asthma: A meta-

analysis. *Pediatr Pulmonol.* 2017;52(9):1121-9.

100. Cobham VE, Hickling A, Kimball H, Thomas HJ, Scott JG, Middeldorp CM. Systematic Review: Anxiety in Children and Adolescents With Chronic Medical Conditions. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2020;59(5):595-618.

101. Tibosch MM, Verhaak CM, Merkus PJ. Psychological characteristics associated with the onset and course of asthma in children and adolescents: a systematic review of longitudinal effects. *Patient Educ Couns.* 2011;82(1):11-9.

102. Easter G, Sharpe L, Hunt CJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Anxious and Depressive Symptoms in Caregivers of Children With Asthma. *J Pediatr Psychol.* 2015;40(7):623-32.

103. Sancakli O, Aslan AA. The effects of maternal anxiety and attitudes on the adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2021;49(3):138-45.

104. Bruzzese JM, Reigada LC, Lamm A, Wang J, Li M, Zandieh SO, et al. Association of Youth and Caregiver Anxiety and Asthma Care Among Urban Young Adolescents. *Acad Pediatr.* 2016;16(8):792-8.

105. Dreger LC, Kozyrskyj AL, HayGlass KT, Becker AB, MacNeil BJ. Lower cortisol levels in children with asthma exposed to recurrent maternal distress from birth. *J Allergy Clin Immunol.* 2010;125(1):116-22.

106. Wolf JM, Nicholls E, Chen E. Chronic stress, salivary cortisol, and alpha-amylase in children with asthma and healthy children. *Biol Psychol.* 2008;78(1):20-8.

107. Miller GE, Gaudin A, Zysk E, Chen E. Parental support and cytokine activity in childhood asthma: the role of glucocorticoid sensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):824-30.

108. Wright RJ. Stress and acquired glucocorticoid resistance: a relationship hanging in the balance. *J Allergy Clin Immunol.* 2009;123(4):831-2.

109. Ball TM, Anderson D, Minto J, Halonen M. Cortisol circadian rhythms and stress responses in infants at risk of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol.* 2006;117(2):306-11.

110. Jaattela M, Ilvesmaki V, Voutilainen R, Stenman UH, Saksela E. Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropin-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrinology.* 1991;128(1):623-9.

111. Weaver IC, Szyf M, Meaney MJ. From maternal care to gene expression: DNA methylation and the maternal programming of stress responses. *Endocr Res.* 2002;28(4):699.

112. Murphy SK, Hollingsworth JW. Stress: a possible link between genetics, epigenetics, and

- childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):563-4.
113. Chen W, Boutaoui N, Brehm JM, Han YY, Schmitz C, Cressley A, et al. ADCYAP1R1 and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;187(6):584-8.
114. Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy.* 2018;48(4):403-14.
115. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, Sato M, Ohya Y. Better maternal quality of life in pregnancy yields better offspring respiratory outcomes: A birth cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2021;126(6):713-21 e1.
116. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, Powell H, McDonald VM. Physical Activity and Exercise Capacity in Severe Asthma: Key Clinical Associations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):814-22.
117. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med.* 2018;28(1):31.
118. Farah CS, Salome CM. Asthma and obesity: a known association but unknown mechanism. *Respirology.* 2012;17(3):412-21.
119. Avallone KM, McLeish AC. Asthma and aerobic exercise: a review of the empirical literature. *J Asthma.* 2013;50(2):109-16.
120. Westermann H, Choi TN, Briggs WM, Charlson ME, Mancuso CA. Obesity and exercise habits of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008;101(5):488-94.
121. Jayasinghe H, Kopsaftis Z, Carson K. Asthma Bronchiale and Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Respiration.* 2015;89(6):505-12.
122. Zhu Q, Zhu J, Wang X, Xu Q. A Meta Analysis of Physical Exercise on Improving Lung Function and Quality of Life Among Asthma Patients. *J Asthma Allergy.* 2022;15:939-55.
123. De A, Rastogi D. Association of pediatric obesity and asthma, pulmonary physiology, metabolic dysregulation, and atopy; and the role of weight management. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2019;14(5):335-49.
124. Peters U, Dixon AE, Forno E. Obesity and asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(4):1169-79.
125. Thompson CA, Eslick SR, Berthon BS, Wood LG. Asthma medication use in obese and healthy weight asthma: systematic review/meta-analysis. *Eur Respir J.* 2021;57(3).
126. Norman AC, Drinkard B, McDuffie JR, Ghorbani S, Yanoff LB, Yanovski JA. Influence of excess adiposity on exercise fitness and performance in overweight children and adolescents.

Pediatrics. 2005;115(6):e690-6.

127. Tay TR, Radhakrishna N, Hore-Lacy F, Smith C, Hoy R, Dabscheck E, et al. Comorbidities in difficult asthma are independent risk factors for frequent exacerbations, poor control and diminished quality of life. *Respirology*. 2016;21(8):1384-90.

128. Mohan A, Grace J, Wang BR, Lugogo N. The Effects of Obesity in Asthma. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(10):49.

129. Spielberger CD EC, Montouri J, Lushene R. State-Trait Anxiety Inventory for Children (STAI-CH). 1973.

130. Bruzzese JM, Unikel LH, ShROUT PE, Klein RG. Youth and Parent Versions of the Asthma-Related Anxiety Scale: Development and Initial Testing. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2011;24(2):95-105.

131. Masse LC, O'Connor TM, Lin Y, Carbert NS, Hughes SO, Baranowski T, et al. The physical activity parenting practices (PAPP) item Bank: a psychometrically validated tool for improving the measurement of physical activity parenting practices of parents of 5-12-year-old children. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2020;17(1):134.

132. Freitas PD, PAASos NFP, Carvalho-Pinto RM, Martins MA, Cavalheri V, Hill K, et al. A Behavior Change Intervention Aimed at Increasing Physical Activity Improves Clinical Control in Adults With Asthma: A Randomized Controlled Trial. *Chest*. 2021;159(1):46-57.

133. Katon W, Lin EH, Kroenke K. The association of depression and anxiety with medical symptom burden in patients with chronic medical illness. *Gen Hosp Psychiatry*. 2007;29(2):147-55.

134. Di Marco F, Santus P, Centanni S. Anxiety and depression in asthma. *Curr Opin Pulm Med*. 2011;17(1):39-44.

135. Zhang L, Zhang X, Zheng J, Wang L, Zhang HP, Wang G. Co-morbid psychological dysfunction is associated with a higher risk of asthma exacerbations: a systematic review and meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2016;8(6):1257-68.

136. Baumeister H, Hutter N, Bengel J, Harter M. Quality of life in medically ill persons with comorbid mental disorders: a systematic review and meta-analysis. *Psychother Psychosom*. 2011;80(5):275-86.

137. Baumeister H, Balke K, Harter M. Psychiatric and somatic comorbidities are negatively associated with quality of life in physically ill patients. *J Clin Epidemiol*. 2005;58(11):1090-100.

138. Strine TW, Mokdad AH, Balluz LS, Berry JT, Gonzalez O. Impact of depression and anxiety on quality of life, health behaviors, and asthma control among adults in the United

States with asthma, 2006. *J Asthma*. 2008;45(2):123-33.

8. KRATKI SAŽETAK NA HRVATSKOM JEZIKU

U ukupnom uzorku djece s dijagnosticiranom astmom koja su sudjelovala u istraživanju, težina astme bila je značajno povezana s anksioznošću povezanom s astmom, a djeca s umjerenom do teškom astmom imala su povećanu anksioznost povezanu s astmom u usporedbi s djecom s blagom astmom. Više vrijednosti roditeljske anksioznosti vezane uz s astmom povezanim restrikcijama postojale su kod bolesnika s dijagnozom srednje teške i teške astme u odnosu na bolesnike s dijagnozom blage astme. Provedenim istraživanjem ispitan je i doprinos različitih ponašanja roditelja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece dodatnoj primjeni lijekova za brzo ublažavanje simptoma (SABA). Manja učestalost omogućavanja djetetove tjelesne aktivnosti i veća učestalost prisilnog roditeljstva povećale su izgleda za češću upotrebu SABA. Ovo istraživanje pokazuje da se kod djece s najvišom razinom anksioznosti vezane uz astmu roditelji češće koriste prisilnim odgojem vezanim uz djetetovu tjelesnu aktivnost (npr. prigovaranje, kritiziranje), što ukazuje na pretjerano kontrolirajuće roditeljstvo. Prepoznata je uloga određenih roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece u primjeni lijekova za brzo ublažavanje simptoma (SABA), što omogućuje budućim istraživanjima znanstveno utemeljene ciljane intervencije u svrhu bolje kontrole astme u djece.

9. KRATKI SAŽETAK I NASLOV NA ENGLISKOM JEZIKU

Title: The relationship of anxiety in children with asthma and their parents with a degree of disease control

In the total sample of children diagnosed with asthma who participated in the study, asthma severity was significantly associated with asthma-related anxiety, and children with moderate-to-severe asthma had increased asthma-related anxiety compared to children with mild asthma. Higher values of parental anxiety related to asthma restrictions existed in patients with a diagnosis of moderate and severe asthma compared to patients with a diagnosis of mild asthma. The conducted research also examined the contribution of different parental behaviors related to children's physical activity to the additional use of drugs for quick relief of symptoms (SABA). A lower frequency of facilitating children's physical activity and a higher frequency of coercive parenting increased the chances of more frequent use of SABA. This research shows that in children with the highest levels of asthma-related anxiety, parents more often use coercive parenting related to children's physical activity (eg complaining, criticizing), which indicates overly controlling parenting. This research recognized the role of certain parental behaviors related to children's physical activity in the use of drugs for quick relief of symptoms (SABA), which enables future research to provide scientifically based targeted interventions for the purpose of better control of asthma in children.

10. KRATKI ŽIVOTOPIS

Osobni podatci

Ime i prezime: Marijana Rogulj

Datum i mjesto rođenja: 24.lipnja 1973; Split, Hrvatska

Adresa stanovanja: Dinka Šimunovića 23, 21 000 Split, Hrvatska

Adresa zaposlenja: Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split,
Spinčićeva 1, 21 000 Split, Hrvatska

Telefon: +385 21 556 300

E-mail: marogulj@kbsplit.hr

Obrazovanje

1987-1991 Srednja škola MIOC Split

1991-1998 Medicinski fakultet u Zagrebu, Sveučilište u Zagrebu

Stechena titula: doktor medicine

2008-2012 specijalizacija iz pedijatrije, KBC Split

Stechena titula: specijalist pedijatrije

2009-2012 Stručni poslijediplomski studij „Biomedicina razvojne dobi“

Medicinski fakultet u Rijeci, Sveučilište u Rijeci

2017-2020 uža specijalizacija iz pedijatrijske alergologije i kliničke imunologije, KBC Split,
Klinika za dječje bolesti Zagreb, Klinika za pedijatriju KBC Rebro

Stechena titula: uži specijalist pedijatrijske alergologije i kliničke imunologije

2017 - danas polaznica poslijediplomskog doktorskog studija „Klinička medicina utemeljena
na dokazima“, Medicinski fakultet u Splitu, Sveučilište u Splitu

Radno iskustvo

1999 - 2001 Klinika za tumore, Klinički bolnički centar Sestre milosrdnice, Zagreb

2003 - 2008 Služba za školsku medicinu, Nastavni zavod za javno zdravstvo Splitsko-
dalmatinske županije

2008 - 2016 Dom Zdravlja Splitsko-dalmatinske županije

2016 - danas KBC Split, Klinika za dječje bolesti, Zavod za pulmologiju s alergologijom i
kardiologiju s reumatologijom

Nastavna aktivnost

2017 - danas Suradničko zvanje naslovnog asistenta pri Katedri za pedijatriju Medicinskog
fakulteta Sveučilišta u Splitu: znanstveno područje Biomedicina i zdravstvo,
znanstveno polje Kliničke medicinske znanosti, znanstvena grana Pedijatrija

Dodatno obrazovanje

1. 2009. APLS tečaj
2. 2017. Tečaj Ultrazvuk pluća, KBC Split

Znanstveni doprinos – publikacije

1. Rogulj M, Jukić I, Vrkić Boban I, Čapkun Šilić A. Što se može kriti iza dijagnoze astme. *Liječnički vjesnik*. 2023 Apr; 145(1):65-71.
2. Rogulj M, Vukojevic K, Bruzzese JM, Lusic Kalcina L. Anxiety among pediatric asthma patients and their parents and quick-reliever medication use: The role of physical activity parenting behaviours. *World Allergy Organ J*. 2023 Jan 21;16(1):100733.
3. Rogulj M, Brzica K, Ivancic M, Renic A. Beaver tail liver on pediatric chest X-ray. *Radiology Case Reports*. 2022 Dec;17(12):4780–3.
4. Malić Tudor, K.; Batinić, M.; Rogulj, M.; Armanda, V.; Zekić Tomas, S.; Franić Šimić, I. A 16-year-old Adolescent With Mediastinal Seminoma: A Case Report and Literature Review. *Journal of Pediatrics Review*. 2022 Dec; 10(4):331-340(4):331-340.
5. Kljaić Bukvić B, Ivković Jureković I, Navratil M, Rogulj M, Bandić D, Kelečić J, et al. The approach to a child with severe asthma. *Paediatrica Croatica*. 2022 Jun 30;66(1-2):16–22.
6. Kljaić Bukvić B, Ivković Jureković I, Navratil M, Rogulj M, Bandić D, Kelečić J, et al. From phenotype to biological treatment of severe asthma. *Paediatrica Croatica*. 2022 Jun 30;66(1-2):23–9.
7. Matijasic N, Tripalo Batos A, Lenicek Krleza J, Rogulj M, Pavic I. *Achromobacter xylosoxidans* Purulent Bronchitis in a Previously Healthy Child: An Unexpected Consequence of COVID-19 Infection. *Cureus*. 2022 Jan 29.
8. Markic J, Polic B, Kovacevic T, Rogulj M, Ardalic TC. Pediatric Pneumococcal Hemolytic Uremic Syndrome Treated with Sequence Tandem Therapeutic Plasma Exchange and Continuous Venovenous Hemodiafiltration: A Case Report. *Journal of Child Science*. 2020 Jan;10(01):e221–3.
9. Košuljandić, D. ; Arapović, A.; Rogulj, M.; Tomasović, M.; Čulić, V.; Meštrović, J. et al. Galloway Mowat syndrome: Case report. *Paediatrica Croatica*. 2014 Jan; 58(2):142-145.
10. Rešić B, Marušić E, Rogulj M, Cvitković T, Tomasović M, Meštrović M, et al. P11.8 Epidemiological studies of autistic spectrum disorder in the Pediatric's Clinic, University Hospital Split over the last decade. *European Journal of Paediatric Neurology*. 2011 May;15:S77.

Autorstvo sveučilišnih udžbenika/priručnika i stručne literature

Pavić I, Rogulj M: Astma. Meštrović J i sur (2022): Hitna stanja u pedijatriji: Medicinska naklada, str. 314 -23.

Rogulj M, Pavlov N, Dragišić Ivulić S, Petrić Duvnjak J. Opsežna plućna tuberkuloza u djevojke u životnoj dobi od 17 godina – prikaz bolesnice. Pavlov N, Perić I (2017): Pulmologija kroz primjere iz prakse, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, str. 198 – 208.

Rogulj M, Bosanac M, Mašić M, Posarić V, Radošević J, Pavić I. Kronična eozinofilna idiopatska pneumonija. Pavlov N, Perić I (2019): Manifestacije imunosnih bolesti u respiracijskom sustavu: dijagnostika i liječenje, Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, str. 86 - 99.

Rogulj M, Jukić I, Stričević L, Petrović D. Pneumomedijastinum uzrokovan narkoticima. Pavlov N, Perić I (2022): Rijetke pulmološke bolesti s prikazom bolesnika. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet, str. 195 - 199.

Aktivno sudjelovanje kao predavač:

XXX HDPP simpozij Šibenik (2017): „Tuberkuloza u obitelji jednom i uvijek?“

XXXI HDPP simpozij Vinkovci (2018.): „Dijete sa kroničnim plućnim simptomima, epilepsijom i usporenim motoričkim razvojem – dug put do dijagnoze“

XXXIII HDPP simpozij Slavonski Brod (2021.): „Nekrotizirajuća pneumokokna pneumonija uz hemolitičko-uremijski sindrom“

XXXIV HDPP simpozij Split (2022.): „Acromobacter xyloxydans purulentni bronhitis“

XV poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I.kategorije (2018.g): „Sindrom gubitka soli u ljetnim mjesecima“

XV poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I.kategorije (2019.g): „Kronična eozinofilna idiopatska pneumonija“

XV poslijediplomski tečaj stalnog medicinskog usavršavanja I.kategorije (2022.g): „Pneumomedijastinum uzrokovan narkoticima“

HPPŠ (2018.) „RSV infekcija djece liječene u Klinici za dječje bolesti u sezoni 2016./2017.“

HPPŠ (2023.) „Što se može kriti iza dijagnoze astme“

Članstva u strukovnim organizacijama

Hrvatska liječnička komora

Hrvatski liječnički zbor

Hrvatsko pedijatrijsko društvo

Hrvatsko pedijatrijsko pulmološko društvo

Hrvatsko društvo za alergologiju i kliničku imunologiju

Upitnik anksioznosti povezane s astmom za mlade (YAAS)

UPUTE: Ispred tebe je lista rečenica koje opisuju kako se neka djeca osjećaju. Pročitaj svaku rečenicu i odluči koliko se često isto dogodilo tebi tijekom PROTEKLA 2 TJEDNA. Označi NIKAD, GOTOVO NIKAD, PONEKAD, ČESTO, VEĆINU VREMENA ili UVIJEK.

U PRETHODNA 2 TJEDNA, KOLIKO ČESTO SI POSTAO/POSTALA UZNEMIREN/A ILI ZABRINUT/A ZBOG TOGA:	(0) NIKAD	(1) GOTOVO NIKAD	(2) PONEKAD	(3) ČESTO	(4) VEĆINU VREMENA	(5) UVIJEK
1. Da će se astmatični napad dogoditi iz vedra neba i bez upozorenja?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Da će se astmatični napad dogoditi, a nećeš imati lijekove za astmu?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Da ćeš umrijeti zbog astme?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Što će tvoji prijatelji misliti ako budeš imao/imala simptome astme ispred njih?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Nuspojava lijekova za astmu (nuspojava i poteškoća koje bi lijekovi mogli uzrokovati)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Propuštanja škole zbog astme?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Zaostajanja za drugom djecom zbog astme?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Da ćeš imati astmatični napad tijekom tjelesnih aktivnosti kao što je spot, ples ili tjelovježba?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Da nećeš biti uspješan u sportu ili plesu zbog astme?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Upitnik anksioznosti povezane s astmom za roditelje (PAAS)

UPUTE: Ispred Vas je lista rečenica koje opisuju kako se neki roditelji osjećaju. Pročitajte svaku rečenicu i odlučite koliko se često isto dogodilo Vama tijekom PROTEKLA 2 TJEDNA. Označite NIKAD, GOTOVO NIKAD, PONEKAD, ČESTO, VEĆINU VREMENA ili UVIJEK.

U PRETHODNA 2 TJEDNA, KOLIKO ČESTO STE POSTALI UZNEMIRENI ILI ZABRINUTI ZBOG TOGA:	(0) NIKAD	(1) GOTOVO NIKAD	(2) PONEKAD	(3) ČESTO	(4) VEĆINU VREMENA	(5) UVIJEK
1. Da će Vaše dijete imati astmatični napad iz vedra neba i bez upozorenja?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2. Da će Vaše dijete imati astmatični napad, a neće imati lijekove za astmu?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3. Da će Vaše dijete imati astmatični napad dok Vi niste s njim/njom?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4. Hoće li Vaše dijete znati što napraviti ako ima astmatični napad dok Vi niste s njim/njom?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5. Da će Vaše dijete umrijeti zbog astme?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6. Što će prijatelji vašeg djeteta misliti ako ono ima simptome astme ispred njih?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7. Da će Vaše dijete imati nuspojave lijekova za astmu (nuspojave i poteškoće koje bi lijekovi mogli uzrokovati)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8. Da će Vaše dijete propustiti školu zbog astme?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9. Da će Vaše dijete zaostajati za drugom djecom zbog astme?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10. Da će Vaše dijete imati astmatični napad tijekom tjelesnih aktivnosti kao što su sport, ples ili tjelovježba?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11. Da Vaše dijete neće biti uspješno u sportu ili plesu zbog astme?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Upitnik procjene ponašanja roditelja oko tjelesne aktivnosti djece Skraćeni obrazac (31 pitanje)

Sljedeća pitanja postavljaju pitanje jeste li u proteklih MJESEC DANA obavljali sljedeće aktivnosti. "Nikad, to u posljednje vrijeme nije moguće" može biti najprikladniji odgovor ako to niste učinili u posljednje vrijeme ili vaše dijete nije bilo fizički aktivno

TIJEKOM PROŠLOG MJESECA, koliko ste često Vi ... (Odgovorite samo za sebe). Zaokružite po jedan odabir za svaki redak.

	Nikad - to u posljednje vrijeme nije moguće 1-2 puta mjesečno	1-2 puta mjesečno	3-4 puta mjesečno	2-3 puta tjedno	4 ili više puta tjedno
Q1. Sudjelovali u bilo kojoj tjelesnoj aktivnosti (poput igara loptom ili sporta) s djetetom	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q2. Zamolili dijete da vježba ili bude tjelesno aktivno s Vama	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q3. Rekli djetetu da ste ponosni na njega što sudjeluje u bilo kojoj tjelesnoj aktivnosti ili nečemu što je povezano sa sportom	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q4. Pohvalili svoje dijete zbog tjelesne aktivnosti ili zbog sudjelovanja u nastavi ili sportovima	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Sljedeća pitanja postavljaju pitanje u kojoj mjeri radite ove aktivnosti sa svojim djetetom ili kao obitelj. Odaberite najbolji odgovor za vas. Zaokružite po jedan odabir za svaki redak.

	Nikada	Rijetko	Ponekad	Često	Vrlo često
P5. Moram poticati ili stalno podsjećati svoje dijete da bude fizički aktivno u slobodno vrijeme.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P6. Jedini način na koji mogu navesti svoje dijete da se igra vani jest inzistiranje da moje dijete izađe vani.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P7. Da bih djetetu pomogao da se poboljša u sportu ili tjelesnoj aktivnosti, moram učestalo poticati dijete.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P8. Kad vrijeme dopušta, prisiljavam dijete da se igra vani, čak i ako mu se to ne sviđa.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P9. Da bih svoje dijete natjerao da vježba fizičke aktivnosti, često kažem „prijatelji će te ismijavati ako ne postaneš bolji u svojim aktivnostima (npr. Sport, ples)“.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q10. Da bih svoje dijete potaknuo na više tjelesne aktivnosti u slobodno vrijeme, kažem mu da prestane biti lijen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q11. Jedini način na koji dijete natjeram da vježba ili bude fizički aktivno u slobodno vrijeme jest prisiljavanjem djeteta da bude aktivno.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q12. Naša obitelj fizički je aktivna zajedno.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Zaokružite po jedan odabir za svaki redak.

	Nikad	Rijetko	Otprilike pola vremena	Često	Većinu vremena
Q13. Koliko često ograničavate aktivnu igru (npr. igre loptom, trčanje, hrvanje) u svom domu/stanu/kući?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P14. Koliko često govorite djetetu da se prestane previše aktivno igrati jer netko može nastradati ako nastavi s aktivnošću?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P15. Koliko često sprječavate dijete da se aktivno igra zbog straha da se netko ne ozlijedi?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Nikad, nagrađujem za	Rijetko	Otprilike pola	Često	Većinu vremena

	druge stvari		vremena		
Q16. Koliko često dajete djetetu malu nagradu (npr. naljepnicu, značku ili odlaska u kino) kad je ono fizički aktivno u slobodno vrijeme?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q17. Koliko često dajete djetetu malu nagradu (npr. naljepnicu, značku ili odlaska u kino) kad se jako trudi oko svoje tjelesne aktivnosti ili sporta?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q18. Koliko često djetetu dajete malu nagradu (npr. naljepnicu, značku ili odlaska u kino) kada sudjeluje u organiziranim satovima sporta ili tjelesne aktivnosti?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Koliko se slažete ili ne slažete sa svakim od sljedećeg? Odaberite najprikladniji odgovor.

	Potpuno se ne slažem	Ne slažem se	Neutralan sam	Slažem se	Potpuno se slažem
Q19. Osiguravam da moje dijete ima dostupnu tjelesnu aktivnost ili sportsku opremu za upotrebu kada se želi igrati vani (poput nogometnih lopti, košarkaških lopti ili aktivnih igračaka na otvorenom)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q20. Kad vrijeme dopušta, imam očekivanja da bi se moje dijete trebalo igrati vani.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q21. Imam očekivanja da bi se moje dijete u slobodno vrijeme trebalo baviti tjelesnom aktivnošću kroz igru.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Sljedeća pitanja odnose se na uključenost vašeg djeteta u tjelesnu aktivnost tijekom protekle GODINE. Zaokružite po jedan odabir za svaki redak.

	Ne, moje dijete nije upisano		Da, moje je dijete upisano pola školske godine		Da, moje je dijete upisano veći dio školske godine
Q22. Tijekom ŠKOLSKE GODINE upisao/la sam svoje dijete na organizirane satove sporta ili tjelesne aktivnosti (npr. satove plivanja, plesa, karatea, nogometa ili drugog). Izaberite jedan odgovor.	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	Ne, moje dijete obično nije upisano u ljetne aktivnosti		Da, dio ljeta		Da, veći dio ljeta
Q23. Kad škola završava na LJETO, pronalazim načine da moje dijete bude fizički aktivno upisujući ga u ljetne aktivnosti (uključujući ljetne aktivnosti vezane uz sport). Izaberite jedan.	<input type="radio"/>		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>
	Ništa - moje dijete nije bilo upisano u bilo kakve tjedne satove ili aktivnosti	1 dan u tjednu	2 dana u tjednu	3 dana u tjednu	4 ili više dana u tjednu

Q24. Tijekom ljeta, koliko ste dana u tjednu obično provodili vodeći svoje dijete na satove ili vježbe sporta ili tjelesne aktivnosti? Izaberite jedan odgovor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	Ne, moje dijete ne može ići nigdje bez odrasle osobe	Da, ali unutar naše ulice	Da, ali unutar 2 do 3 ulice dalje od naše kuće	Da, ali unutar našeg susjedstva/četvrti	Da, izvan našeg susjedstva
Q25. Dopuštate li djetetu da samostalno hoda do određenog mjesta? Izaberite jedan.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
		Ne		Da	
Q26. Dopuštate li djetetu da se samostalno igra vani bez izravnog nadzora odraslih? Izaberite jedan.		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	
Q27. Dopuštate li djetetu da se samostalno vozi javnim prijevozom do određenog mjesta?		<input type="radio"/>		<input type="radio"/>	

Sljedeća pitanja postavljaju pitanje jeste li u protekloj GODINI radili sljedeće aktivnosti.
U prošloj GODINI... zaokružite po jedan odabir za svaki redak.

	Nije relevantno, dijete trenutno NIJE aktivno	Nikad, radije to radim sam	Rijetko	Ponekad	Često	Većinu vremena
Q28. Zamolio sam svoje dijete da mi ukaže na aktivnosti koje bi željelo raditi.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q29. Uključio sam svoje dijete u odlučivanje o tjelesnoj aktivnosti ili sportu na koje je ono upisano.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q30. Pružio sam djetetu mogućnost odabira tjelesne aktivnosti.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
Q31. Dopustio sam svom djetetu da bira tjelesnu aktivnost / sport kojim se bavimo kao obitelj (bilo da idemo u šetnju, planinarenje, vožnju biciklom ili igramo aktivnu igru).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>