

**UNIVERZITET U BEOGRADU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Nina B. Kuburović**

**PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD DECE I**  
**OMLADINE SA PRIMARNIM**  
**IMUNODEFICIJENCIJAMA**

**Doktorska disertacija**

**Beograd, 2014**

**UNIVERSITY OF BELGRADE  
MEDICAL FACULTY**

**Nina B Kuburovic**

**QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN CHILDREN  
AND ADOLESCENTS WITH PRIMARY  
IMMUNODEFICIENCIES**

**Doctoral Dissertation**

**Belgrade, 2014**

**Mentor:**

**Prof. dr Srđan Pašić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**

**Članovi Komisije:**

- 1. Prof. dr Tatjana Pekmezović, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**
- 2. Doc. dr Bojana Matejić, Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu**
- 3. Prof. dr Vesna Pantović, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu**

**Datum odbrane:**

## PROCENA KVALITETA ŽIVOTA KOD DECE I OMLADINE SA PRIMARNIM IMUNODEFICIJENCIJAMA

Nina B. Kuburović

### REZIME

**Uvod:** Kvalitet života povezan sa zdravljem (engl. health-related quality of life, HRQOL) predstavlja multidimenzionalni koncept i obuhvata fizičku, emocionalnu, psihosocijalnu i bihevioralnu komponentu blagostanja i funkcionisanja, te se danas sve više prepoznaje kao deo multimodalne procene zdravlja i ishoda lečenja dece sa hroničnim bolestima, uključujući i decu sa primarnim imunodeficijencijama (PID).

**Cilj:** Osnovni cilj istraživanja je bio da se proceni HRQOL, nivo anksioznosti i depresivnosti kod dece sa PID, kao i da se utvrdi na koji način emocionalni problemi ove dece utiču na njihov kvalitet života.

**Metode:** Istraživanje je sprovedeno po tipu studije preseka i obuhvatilo je 25 bolesnika sa PID i njihovih roditelja. Kontrolnu grupu obolelih sačinjavalo je 50 bolesnika sa juvenilnim idiopatskim artritismom (JIA) i 89 zdrave dece i njihovih roditelja. Kao instrument istraživanja korišćen je pedijatrijski upitnik o kvalitetu života (eng. Pediatric Quality of Life Inventory<sup>TM</sup> version 4.0, PedsQL<sup>TM</sup>), upitnik za pretragu anksioznosti (eng. Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders Questionnaire, SCARED), upitnik za pretragu raspoloženja i osećanja (Mood and Feeling Questionnaire, MFQ), svi sa proverenim psihometrijskim karakteristikama.

**Rezultati:** Bolesnici sa PID su imali lošiji ukupni skor kvaliteta života u odnosu na bolesnike sa JIA i zdravu decu, i to kako na osnovu dečje samoprocene ( $p = 0,02$ ) tako i na osnovu roditeljske procene ( $p < 0,001$ ). Osim toga, deca sa PID su imala značajno lošije emocionalno funkcionisanje u odnosu na decu sa JIA i socijalno funkcionisanje u odnosu na obe grupe dece i to kako na osnovu samoprocene tako i na osnovu roditeljske procene. Deca sa PID se prema sopstvenoj proceni nisu razlikovala u pogledu školskog funkcionisanja u odnosu na druge dve grupe dece. Međutim, roditeljska procena je pokazala da su deca sa PID imala statistički signifikantno lošije školsko funkcionisanje u odnosu na decu sa JIA i zdravu decu. Prema roditeljskoj proceni, svako četvrto (24%) dete sa PID imalo je anksiozne simptome u klinički relevantnom opsegu, što je bilo statistički značajno više u odnosu na decu sa JIA i zdravu decu ( $p = 0,05$ ). Osim toga,

na osnovu dečje samoprocene, utvrđeno je i da svako peto (20%) dete sa PID ima depresivne simptome u klinički relevantnom opsegu, što je ukazivalo na neophodnost ekspertske pomoći. Takođe je utvrđena značajna povezanost anksioznih simptoma sa kvalitetom života dece sa PID.

**Zaključak:** S obzirom da su deca sa PID imala lošiji kvalitet života i dva do tri puta veći rizik za anksiozne poremećaje, zaključeno je da je potrebno da procena HRQOL i skrining emocionalnih poremećaja postanu deo multimodalne procene zdravlja i ishoda lečenja dece sa PID, u skladu sa već publikovanim podacima kod brojnih hroničnih bolesti.

**Cljučne reči:** deca; anksioznost; depresivnost; primarne imunodeficijencije; kvalitet života.

**Naučna oblast:** Medicinske nauke

**Uža naučna oblast:** Epidemiologija

**UDK:**

## QUALITY OF LIFE ASSESSMENT IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH PRIMARY IMMUNODEFICIENCIES

Nina B Kuburovic

### ABSTRACT

**Introduction:** Health-related quality of life (HRQOL), as a multidimensional construct covering physical, emotional, mental, social, and behavioral components of well-being and functioning, has been recognized as one of the most important PRO measures for evaluating the outcome of a chronic pediatric condition. Considering that HRQOL data provides direct information about the impact of a disorder and its treatment, HRQOL assessments could be a part of multimodal assessment and treatment approach in children with primary immunodeficiency disease (PID) as well.

**Objective:** The aims of the study were to evaluate levels of health-related quality of life (HRQOL) and the presence of anxiety and depressive symptoms in children with PID in Serbia.

**Methods:** Self- and parent-rated data from 25 children with PID were available. As controls, data from 50 children with juvenile idiopathic arthritis (JIA) and 89 healthy children were included. The Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) was used for HRQOL assessments. Anxiety symptoms were identified using the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders Questionnaire (SCARED), while depressive symptoms were identified using the Mood and Feeling Questionnaire (MFQ).

**Results:** Children with PID had significantly lower PedsQL total score compared to children with JIA and healthy children as child-rated ( $p = 0.02$ ) and parent-rated ( $p < 0.001$ ). Specifically, they had significantly lowered emotional functioning compared to children with JIA, and social functioning compared to both, children with JIA and healthy children. However, school functioning was significantly lower among children with PID as only parent-rated. As parent-rated, 6 (24%) out of 25 children with PID had significant anxiety symptoms, while 5 (20%) children had significant depressive symptoms, which was statistically higher than among children with JIA and healthy controls ( $p = 0.05$ ).

**Conclusion:** HRQOL could be significantly compromised in children with PID, particularly across psychosocial domains, such as emotional, social, and school. These

children were also found to be at an increased risk for suffering significant anxiety and depressive symptoms. The differences between children and parents were also found when reporting the HRQOL and emotional problems. This implies that HRQOL data should be routinely collected for every child with chronic illness, including PID, as a part of multimodal assessment and treatment approaches.

**Keywords:** children; anxiety; depression; primary immunodeficiency disease; quality of life.

**Research area:** Medical science

**Specific research area:** Epidemiology

**UDK:**

## SADRŽAJ

|  |           |
|--|-----------|
| <b>1 UVOD</b>  | <b>1</b>  |
| <b>2 SPECIFIČNOSTI PROCENE KVALITETA ŽIVOTA POVEZANOG SA ZDRAVLJEM U DEČJEM UZRASTU</b>        | <b>4</b>  |
| <b>2.1 Instrumenti merenja kvaliteta života povezanog sa zdravljem dece i omladine</b>         | <b>5</b>  |
| <b>2.2 Procena kvaliteta života dece i omladine sa hroničnim bolestima</b>                     | <b>11</b> |
| <b>3 PRIMARNE IMUNODEFICIJENCIJE</b>   | <b>16</b> |
| <b>3.1 Epidemiološke karakteristike PID</b>  | <b>16</b> |
| <b>3.2 Kliničke karakteristike PID</b>   | <b>17</b> |
| 3.2.1 Imunodeficijencije usled nedostatka antitela   | 17        |
| 3.2.1.1 X-vezana agamaglobulinemija  | 18        |
| 3.2.1.2 Hipogamaglobulinemija sa različitim početkom   | 19        |
| 3.2.1.3 Deficijencija serumskog imunoglobulina A   | 20        |
| 3.2.1.4 Deficit potklasa imunoglobulina G  | 21        |
| 3.2.2 Kombinovane imunodeficijencije   | 22        |
| 3.2.2.1 Wiskott-Aldrichov sindrom  | 22        |
| 3.2.3 Imunodeficijencije sa poremećajem reparacije DNK   | 22        |
| 3.2.3.1 Ataksija-telangiektazija   | 23        |
| 3.2.3.2 Nijmegen breakage sindrom  | 24        |
| 3.2.4 PID usled poremećaja fagocita  | 25        |
| 3.2.5 Deficijencije komplementa  | 25        |
| 3.2.6 Celularne imunodeficijencije   | 26        |
| <b>4 METOD ISTRAŽIVANJA</b>  | <b>27</b> |
| <b>4.1 Tip istraživanja</b>  | <b>27</b> |
| <b>4.2 Mesto i vreme istraživanja</b>  | <b>27</b> |
| <b>4.3 Formiranje grupe ispitanika</b>   | <b>27</b> |
| <b>4.4 Varijable istraživanja</b>  | <b>28</b> |
| 4.4.1 Zavisne varijable:   | 28        |
| 4.4.2 Nezavisne varijable:   | 28        |
| <b>4.5 Instrument istraživanja</b>   | <b>28</b> |
| 4.5.1 Pedijatrijski upitnik o kvalitetu života (Pediatric Quality of Life Inventory™ – PedsQL) | 29        |



|  |           |
|--|-----------|
| 4.5.2 Pretraga anksioznih poremećaja kod dece (Screen for Child Anxiety Related Disorder – SCARED)   | 29        |
| 4.5.3 Upitnik o raspoloženju i osećanjima (Mood and Feelings Questionnaire Short – MFQ)  | 30        |
| <b>4.6 Statistička analiza</b>   | <b>30</b> |
| 4.6.1 Deskriptivne metode  | 30        |
| 4.6.2 Metode inferencijalne statistike   | 31        |
| <b>5 REZULTATI RADA</b>  | <b>32</b> |
| <b>5.1 Opšte karakteristike ispitivane dece i omladine</b>   | <b>32</b> |
| 5.1.1. Uzrast ispitivane dece i omladine   | 32        |
| 5.1.2 Pol ispitivane dece i omladine   | 32        |
| 5.1.3 Mesto stanovanja dece i adolescenata   | 33        |
| 5.1.4 Socijalne aktivnosti dece i omladine   | 34        |
| 5.1.5 Broj godina školovanja   | 35        |
| <b>5.2 Opšte karakteristike roditelja ispitivane dece i omladine</b>   | <b>35</b> |
| 5.2.1 Uzrast roditelja   | 35        |
| 5.2.2 Zaposlenost roditelja  | 37        |
| 5.2.3 Mesečni prihodi porodice   | 38        |
| 5.2.4 Članstvo u udruženju roditelja   | 39        |
| <b>5.3 Kliničke karakteristike ispitanika obolelih od primarnih imunodeficijija</b>  | <b>40</b> |
| 5.3.1 Kliničke karakteristike ispitanika   | 40        |
| 5.3.2 Trajanje bolesti   | 41        |
| 5.3.3 Težina bolesti   | 42        |
| 5.3.4 Prva infekcija   | 43        |
| 5.3.5 Infekcija u poslednje četiri nedelje   | 43        |
| 5.3.6 Komplikacije bolesti   | 44        |
| <b>5.4 Kvalitet života povezan sa zdravljem</b>  | <b>44</b> |
| 5.4.1 Analiza pojedinačnih skala Pedijatrijskog upitnika o kvalitetu života (Pediatric Quality of life Inventory <sup>TM</sup> – PedsQL <sup>TM</sup> ) – verzije upitnika za decu | 44        |
| 5.4.1.1 Skala fizičkog zdravlja  | 44        |
| 5.4.1.2 Skala emocionalnog funkcionisanja  | 45        |
| 5.4.1.3 Skala socijalnog funkcionisanja  | 46        |

|   |            |
|---|------------|
| 5.4.1.4 Skala školskog funkcionisanja _____   | 47         |
| 5.4.1.5 Skala psihosocijalnog zdravlja _____  | 47         |
| 5.4.1.6 Ukupni QOL skor _____   | 48         |
| 5.4.2 Analiza pojedinačnih skala Pedijatrijskog upitnika o kvalitetu života (Pediatric Quality of life Inventory <sup>TM</sup> –PedsQL <sup>TM</sup> ) – verzije upitnika za roditelje _____                          | 49         |
| 5.4.2.1 Skala fizičkog zdravlja _____   | 49         |
| 5.4.2.2 Skala emocionalnog funkcionisanja _____   | 50         |
| 5.4.2.3 Skala socijalnog funkcionisanja _____   | 50         |
| 5.4.2.4 Skala školskog funkcionisanja _____   | 51         |
| 5.4.2.5 Skala psihosocijalnog zdravlja _____  | 52         |
| 5.4.2.6 Ukupni QOL skor _____   | 52         |
| 5.4.3 Pedijatrijski upitnik o kvalitetu života (Pediatric Quality of life Inventory <sup>TM</sup> – PedsQL <sup>TM</sup> ) i Pretraga anksioznih poremećaja (Screen for Child Anxiety Related Disorder –SCARED) _____ | 53         |
| 5.4.4. Pedijatrijski upitnik o kvalitetu života (Pediatric Quality of life Inventory <sup>TM</sup> – PedsQL <sup>TM</sup> ) i MFQ _____   | 57         |
| <b>6 DISKUSIJA _____</b>  | <b>62</b>  |
| <b>6.1 Diskusija metoda istraživanja _____</b>  | <b>62</b>  |
| <b>6.2 Diskusija rezultata istraživanja _____</b>   | <b>64</b>  |
| 6.2.1 Socijalno-demografske karakteristike ispitanika _____   | 65         |
| 6.2.2 Kliničke karakteristike bolesnika sa PID _____  | 67         |
| 6.2.3 Kvalitet života povezan sa zdravljem _____  | 73         |
| 6.2.4 Emocionalni problemi _____  | 75         |
| <b>7 ZAKLJUČAK _____</b>  | <b>77</b>  |
| <b>8 LITERATURA _____</b>   | <b>79</b>  |
| <b>9. PRILOZI _____</b>   | <b>92</b>  |
| <b>9.1 Prilog 1 _____</b>   | <b>92</b>  |
| <b>9.2 Prilog 2 _____</b>   | <b>100</b> |
| <b>9.3 Prilog 3 _____</b>   | <b>110</b> |
| <b>BIOGRAFIJA _____</b>   | <b>118</b> |

## 1 Uvod

Produženje životnog veka i sve veći broj obolelih od hroničnih bolesti usloveli su veliki interes medicinske nauke za ispitivanje kvaliteta života.

Medicinska nauka i praksa usvojile su prelazak sa tradicionalnog „Biomedicinskog pristupa“ bolesti kao binomnoj varijabli (ima ili da nema), ka savremenom, tzv. „Ishod pristupu“, gde se bolest posmatra kao varijabla sa više različitih ishoda. U tom kontekstu veoma je važno da osobama sa hroničnom bolešću osim broja dobijenih godina života, procenjujemo i vrednujemo život u odnosu na njegov kvalitet.

Savremeni sveobuhvatni pristup u proceni bolesnika i rezultata lečenja sadrži osim kliničke procene lekara (fizički pregled deteta, merenje glikemije, očitavanje EEG-a i slično), i mišljenje bolesnika o ishodu sopstvenog lečenja (engl. patient-reported outcomes, PRO), a koji uključuje i kvalitet života [1, 2].

Iako je ideja o istraživanju kvaliteta života danas široko prihvaćena, jedinstvene definicije kvaliteta života nema.

Jedna od najprihvaćenijih je definicija Svetske zdravstvene organizacije iz 1993. godine, prema kojoj kvalitet života predstavlja „percepciju (zapažanje) pojedinca o sopstvenom položaju u životu u kontekstu kulture i sistema vrednosti u kojem živi, kao i u odnosu na sopstvene ciljeve, očekivanja, standarde i interesovanja“ [3]. To je široki koncept koji čine fizičko zdravlje pojedinca, psihološko funkcionisanje, materijalna nezavisnost/stepen samostalnosti, socijalni odnosi i odnos prema značajnim pojavama u okruženju.

Termin kvalitet života prvi put je upotrebio Arthur Cecil Pigou 1920. godine u knjizi o ekonomiji i blagostanju [4]. Posle Drugog svetskog rata istraživanjem kvaliteta života počinju da se bave najpre sociolozi i psiholozi. Prva upotreba termina kvaliteta života u nekom od stručnih medicinskih časopisa zabeležena je 1966. godine u Analima interne medicine, u članku “Medicina i kvalitet života” [5]. Elkington u svom radu objašnjava da cilj lekara nije samo da spase život bolesniku, bez obzira na njegove godine, već da ga osposobi za kvalitetan život. Termin kvalitet života je 1977. godine prvi put prihvaćen u Index Medicusu kao poseban koncept, a 2007. godine je već bilo oko 200 000 referenci u bazi MEDLINE [4].

U medicinskoj literaturi uglavnom se srećemo sa terminom kvalitet života povezan sa zdravljem (engl. *health-related quality of life*, *HRQOL*). Postoje brojne definicije, a najčešće citirana je definicija Patricka i Ericksona koja glasi: „Kvalitet života povezan sa zdravljem je vrednost pridodata dužini života, modifikovana oštećenjima, funkcionalnim statusom, percepcijama i socijalnim mogućnostima na koje utiču bolest, povrede, lečenje, ali i zdravstvena politika jedne zemlje“ [6].

Kvalitet života povezan sa zdravljem predstavlja multidimenzionalni koncept, te je za adekvatnu procenu neophodno najpre obezbediti operativnu definiciju do koje nije lako doći.

Najoperativnijom se čini definicija koju su dali Testa i Simpson (1996) da “kvalitet života povezan sa zdravljem obuhvata fizički, psihički i socijalni domen zdravlja, a pod uticajem je ljudskih iskustava, verovanja, očekivanja i percepcija” [7]. Ukoliko se kvalitet života posmatra kao stanje kompletnog fizičkog, psihičkog i socijalnog blagostanja utoliko ga izjednačavamo sa definicijom zdravlja. Međutim, kvalitet života se ne može u potpunosti poistovetiti sa zdravljem iako sadrži sve njegove komponente.

Sušтина procene kvaliteta života je da subjektivnu procenu pretvara u numerički skor korišćenjem standardizovanih upitnika, što u stvari predstavlja kvantifikaciju subjektivnog doživljaja.

Ukoliko bismo hteli da sumiramo osnovne karakteristike procene kvaliteta života, sa stanovišta brojnih autora, izdvojili bismo dve osnovne odlike [8]:

1. Subjektivnost ili subjektivnu procenu koja predstavlja sagledavanje subjektivnog mišljenja, individualnu interpretaciju i percepciju o tome koliko je određena oblast važna i koliko je osoba zadovoljna tom oblašću života.
2. Multidimenzionalnost, što znači da je neophodno da se izvrši procena različitih aspekata života, a najmanje četiri osnovne oblasti ili domena kvaliteta života moraju biti obuhvaćene procenom, i to su:
  - a) Fizičko funkcionisanje (briga o sebi, fizičke aktivnosti, društvene aktivnosti)
  - b) Psihološko funkcionisanje (emocionalno i kognitivno funkcionisanje)
  - c) Socijalno funkcionisanje (aktivnosti i druženje)
  - d) Fizički simptomi (simptomi povezani sa bolešću i lečenjem).

Svaka od navedenih oblasti kvaliteta života može da se iskaže objektivnom procenom zdravstvenog stanja i funkcionisanja od strane lekara i subjektivnom evaluacijom zdravlja od strane osobe čiji se kvalitet života procenjuje, odnosno roditelja ili staratelja. Mentalno zdravlje osobe ima važnu ulogu u subjektivnom doživljaju kvaliteta života povezanog sa zdravljem.

Ono što je zajedničko svim definicijama je:

- isticanje multidimenzionalnosti (fizički, psihološki, socijalni domen);
- davanje centralnog mesta subjektivnom doživljavanju i individualnoj percepciji;
- uvažavanje interpersonalne različitosti i vremenske dinamičnosti u vrednovanju pojedinih komponenti kvaliteta života;
- reafirmisanje humanističkog modela i holističkog pristupa ljudskoj jedinki što brigu o zdravlju i blagostanju postavlja kao primarni cilj [7, 9].

## 2 Specifičnosti procene kvaliteta života povezanog sa zdravljem u dečjem uzrastu

Procena kvaliteta života u dečjoj populaciji, u odnosu na odrasle, pokazuje izvesne uzrasne, kulturološke i sociološke specifičnosti.

Ustav Republike Srbije pod pojmom deteta podrazumeva osobu do navršene osamnaeste godine života, što je u skladu sa definicijom sadržanom u Konvenciji o pravima deteta [10, 11]. Ovu definiciju usvajaju i Porodični zakon, Zakon o osnovama sistema obrazovanja i vaspitanja, Zakon o radu, Zakon o zdravstvenoj zaštiti i Zakon o sprečavanju diskriminacije osoba sa invaliditetom.

Prema odredbama člana 64. u stavu 1, 3 i 5 Ustava Republike Srbije proklamovano je da deca uživaju ljudska prava primereno svom uzrastu i duševnoj zrelosti [10]. Deca su zaštićena od psihičkog, fizičkog, ekonomskog i svakog drugog iskorišćavanja ili zloupotrebljavanja.

Prve studije o kvalitetu života u dečjoj populaciji pojavile su se krajem 90-ih godina 20. veka [12]. Međutim, determinante zdravlja, kao i merenje kvaliteta života povezanog sa zdravljem dece još uvek nisu dovoljno proučeni.

Formalne definicije zdravlja dece nema, te ukoliko pretpostavimo da je zdravlje dece konceptijski definisano kao stanje fizičkog i psihosocijalnog blagostanja analogno definiciji za odrasle, merenje kvaliteta života i u dečjem uzrastu obuhvata fizičke i psihosocijalne aspekte, kao i individualnu procenu zdravlja.

Prema podacima iz literature utvrđeno je da su roditelji najbolji zastupnici dece u proceni sa zdravljem povezanog kvaliteta života, uprkos postojanju određenih razlika u odgovorima između roditelja i dece [13].

Deca su se do skora smatrala nepouzdanim izborom ispitanika za procenu HRQOL te je favorizovana procena kvaliteta života deteta od strane roditelja, staratelja ili zdravstvenih radnika (u anglosaksonskoj literaturi se za ovaj način procene koristi termin „*proxy reports*”).

Prilikom procene kvaliteta života, za razliku od odraslih, ne mogu se očekivati kompletna samostalnost i produktivnost deteta u svakodnevnom životu.

Osim toga, prilikom procene kvaliteta života deteta uzimaju se u obzir stepen

kognitivnog, psihološkog, socijalnog i fizičkog razvoja deteta u odnosu na njegov uzrast [14]. Najznačajniji faktori koji utiču na procenu kvaliteta života deteta su emocionalna zrelost, kognitivni kapaciteti i sposobnost čitanja.

Razvojni psiholozi smatraju da deca uzrasta 4-7 godina kao i deca ranog školskog uzrasta mogu da odgovore na konkretna pitanja, na primer, o postojanju bola, svom raspoloženju i osećanjima, da li nešto vole ili ne vole, da li ih određene stvari plaše, uznemiravaju ili raduju i slično, dok sa 9 ili 10 godina mogu da vrše samoprocenu i analizu svog ponašanja [15].

Pažljivim pregledom literature i istraživanja može se zaključiti da se brojni predloženi domeni kvaliteta života i u dečjem uzrastu mogu grupisati u jednu od četiri međusobno povezane kategorije [16]:

1. Fizičko funkcionisanje se odnosi na svakodnevno, uobičajeno funkcionisanje, obuhvata brigu o sebi i sposobnost obavljanja svakodnevnih različitih fizičkih aktivnosti kao što su kretanje, oblačenje, higijena, sve do ispunjavanja obaveza u kući i izvan nje, porodici, u školi, socijalnim ulogama;
2. Psihološko stanje (funkcionisanje) reflektuje emocionalno stanje, raspoloženje, ponašanje i kognitivno funkcionisanje;
3. Socijalno funkcionisanje obuhvata subdomene socijalnih interakcija, podrške i učešća u slobodnim aktivnostima;
4. Fizičko stanje uključuje procenu telesnih funkcija, opšteg fizičkog zdravlja, simptoma i znakova bolesti, proratne efekte terapijskih procedura.

## **2.1 Instrumenti merenja kvaliteta života povezanog sa zdravljem dece i omladine**

Istraživanje kvaliteta života povezanog sa zdravljem prošlo je dug put od teorijskih razmatranja do procene efekata različitih tretmana, dok se danas koristi kao mera ukupnog ishoda lečenja i kao prediktivni faktor progresije bolesti i preživljavanja bolesnika.

Kao instrumenti merenja mogu se koristiti vizuelna vertikalna analogna skala (VAS) i horizontalne rejting skale.

Uz pomoć vizuelne vertikalne analogne skale svaka osoba može da rangira

kvalitet svog života na skali dužine od 0 do 100 mm na osnovu subjektivnog doživljaja. Kod dece to najčešće čine lekar i roditelj ili staratelj. Lekari procenjuju aktivnost bolesti na vizuelnoj analognoj skali bazirajući svoju procenu na kliničkom pregledu, laboratorijskim analizama i opštem utisku. Roditelji odnosno staratelji rangiraju kvalitet života svoje dece na skali na osnovu procene fizičkog, psihičkog, kao i opšteg zdravstvenog stanja deteta.

Horizontalna rejting skala predstavlja zbir pojedinačnih vertikalnih skala. Primeri za ovu vrstu skale nalaze se u Pedijatrijskom upitniku o kvalitetu života (*engl. The Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales - PedsQL™*), kao i brojnim drugim upitnicima [17-19].

Standardizovani upitnici razvijeni su detaljnim psihometrijskim testiranjem i imaju proverene metričke osobine, validnost, pouzdanost i senzitivnost [20, 21].

Validnost se odnosi na efikasnost kojom upitnik meri ono što istraživač želi i ona se procenjuje kroz tri parametra:

- Relevantnost – pokazuje da li se upitnikom dobija onaj tip informacija koji se traži,
- Kompletnost – određuje do koje mere upitnik prikuplja sve relevantne informacije,
- Tačnost – podrazumeva korektnost odgovora na svako postavljeno pitanje iz upitnika.

U praksi, validnost upitnika se najčešće procenjuje prema tome koliko se informacije o jednoj varijabli iz upitnika slažu s rezultatima dobijenim na osnovu drugih merenja (npr. biološkim testovima, RTG snimkom, kliničkim ispitivanjem ili drugim upitnicima za istu osobu) [21-23].

U tom smislu validnost upitnika se može meriti:

- Koeficijentom korelacije i
- Određivanjem senzitivnosti i specifičnosti, koje ukazuju na sposobnost upitnika da izdvoji osobe koje imaju neko relevantno obeležje, od onih koje ga nemaju.

Pouzdanost se procenjuje na osnovu sposobnosti upitnika da odredi stepen promene neke varijable koja nastaje kao rezultat grešaka u merenju u odnosu na stvarne fluktuacije koje se u njoj dešavaju. Postoje različiti načini procene pouzdanosti upitnika:

- Određivanjem interne konzistentnosti,
- Određivanjem ponovljivosti,



- Određivanjem Cronbachovog alfa koeficijenta.

Interna konzistentnost se odnosi na doslednost u davanju odgovora na postavljena pitanja iz upitnika. Obično se meri koeficijentom interne konzistencije koja se kod upitnika s relativno homogenim sadržajem dobija korelacijom jedne polovine odgovora sa drugom – tzv. „splithalf correlation“.

Ponovljivost se odnosi na stepen u kojem se upitnikom obezbeđuju isti odgovori u dva ili više merenja od istog ili različitih istraživača, pri čemu je osoba u zdravstveno nepromenjenom stanju. Ovde se izračunava „koeficijent stabilnosti“ ili „testretest ponovljivost“.

Nijedan upitnik nije apsolutno validan i pouzdan, a od stepena validnosti i pouzdanosti zavisi i valjanost upitnika.

Prilikom evaluacije relevantnosti instrumenta procene kvaliteta života dece treba utvrditi da li je primenjiv za decu različitog uzrasta, pola, kulture, rasno-etničkog porekla i socijalno-ekonomskog statusa [20, 24-26].

Za procenu HRQOL mogu se koristiti generički i specifični upitnici.

Generički upitnici omogućavaju procenu i poređenje kvaliteta života između zdrave dece i obolele od različitih bolesti, kao i praćenje funkcionisanja bolesnika u svakodnevnim aktivnostima. Glavni nedostaci generičkih upitnika su niska senzitivnost kod različitih bolesti i specifičnih terapijskih protokola, kao i neadekvatno odražavanje efekata primenjene terapije na promenu životnih navika.

Specifični upitnici su specijalno dizajnirani za potrebe prikupljanja informacija o kvalitetu života kod određene populacije. Ovi upitnici su visoko senzitivni/specifični i pouzdani u otkrivanju promena u kvalitetu života, s aspekta praćenja i procene lečenja.

Većina upitnika za procenu kvaliteta života dece i omladine nije dostupna na srpskom jeziku. Na osnovu pregleda literature, postoje podaci o prevođenju i kulturološkoj adaptaciji za sledeće upitnike, generičke: *PedsQL*<sup>TM</sup>, *KINDL* i *KIDSCREEN-52* upitnik, i specifične upitnike za pretragu: anksioznih poremećaja (*engl. Screen for Child Anxiety Related Disorder, SCARED*), raspoloženja i osećanja (*engl. Mood and Feelings Questionnaire Short, MFQ*), kvaliteta života kod dece i adolescenata s epilepsijom (*CHEQOL – 25* i *QOLIE – AD 48*), astmom (*engl. Pediatric Asthma Quality of Life Questionnaire, PAQLQ*) i upitnika koji se koristi u dermatologiji

(*engl. Cardiff Acne Disability Index, CADI*), verzije za decu i roditelje [19, 27-34].

Generički upitnik o zdravlju deteta (*engl. Child Health Questionnaire, CHQ*) i specifični upitnik za procenu funkcijskog stanja deteta namenjenog bolesnicima s idiopatskim juvenilnim artritismom (*engl. Childhood Health Assessment Questionnaire, CHAQ*) imaju srpske verzije samo za roditelje [35, 36]. Lingvistička validacija ova dva upitnika obavljena je u okviru multicentričnog internacionalnog projekta koji je sprovela Internacionalna organizacija za sprovođenje studija u pedijatrijskoj reumatologiji (*engl. Pediatric Rheumatology International Trials Organization, PRINTO*) na 32 svetska jezika uključujući i srpski jezik [36]. *CHQ* upitnik je pedijatrijski upitnik opšteg tipa koji se može koristiti u proceni fizičkog i psihosocijalnog stanja kako obolele tako i zdrave dece starije od 5 godina. Njegova validnost i pouzdanost do sada su dokazani i u drugim hroničnim bolestima i stanjima, kao što su juvenilni dijabetes melitus, sistemski eritematozni lupus, leukoze, deficit pažnje-hiperaktivni sindrom, enureza, astma, primarne imunodeficijencije [35-37].

U dosadašnjim istraživanjima uglavnom je vršena procena kvaliteta života hronično obolele dece i dece sa posebnim potrebama. Kvalitet života se može sagledati sa aspekta prevencije, lečenja i rehabilitacije dece i adolescenata sa hroničnim bolestima.

U zavisnosti od cilja procene govorimo o proceni u primarnoj zdravstvenoj zaštiti, kliničkoj, epidemiološkoj i javno-zdravstvenoj evaluaciji.

Kvalitet života povezan sa zdravljem se u oblasti javnog zdravlja koristi za monitoring i evaluaciju zdravstvenog statusa dece, u detekciji vulnerabilnih grupacija sa lošim zdravstvenim stanjem i kvalitetom života, kao i u proceni efekata preduzetih javno-zdravstvenih intervencija.

Cilj velikog projekta Evropske Komisije (*KIDSCREEN* programa u okviru *Fifth Framework Programme FP5*) je bio razvoj standardizovanog skrining instrumenta za procenu kvaliteta života dece uzrasta 8-18 godina koji bi mogao da se koristi u različitim zemljama i za različite grupe dece i koji bi omogućio izdvajanje dece pod rizikom i njihov rani tretman. Razvijena su tri generička upitnika (*KIDSCREEN-52, KIDSCREEN-27 i KIDSCREEN-10*) [38].

Prilikom ispitivanja kvaliteta života u dečjem uzrastu neophodno je razmotriti

sledeća pitanja: precizno definisati cilj i adekvatno postaviti dizajn studije za procenu kvaliteta života dece, odrediti kriterijume za selekciju ispitanika čije karakteristike u najvećoj meri determinišu i izbor odgovarajućeg instrumenta procene. Primarne dimenzije kvaliteta života povezanog sa zdravljem kod dece predstavljaju fizičko i psihosocijalno funkcionisanje i opšte blagostanje deteta, dok dodatne dimenzije obuhvataju bol, ponašanje, probleme sa učenjem, poremećaje pažnje, samopoštovanje, zadovoljstvo deteta sopstvenim životom, odnosima u porodici, drugovima, ograničenja u porodičnim aktivnostima i porodičnoj koheziji, emotivnu patnju i brigu roditelja, kao i ograničavanje slobodnog vremena roditelja.

Da bismo prikazali način na koji se vrši merenje kvaliteta života povezanog sa zdravljem kod dece poslužićemo se shematskim prikazivanjem prema *CHQ* modelu merenja (Slika 1) [39]. Upotreba *PedsQL<sup>TM</sup>* generičkog upitnika, kao i specifičnih upitnika *SCARED* i *MFQ* detaljno su prikazani u metodu istraživanja (poglavlja 3 i 4).

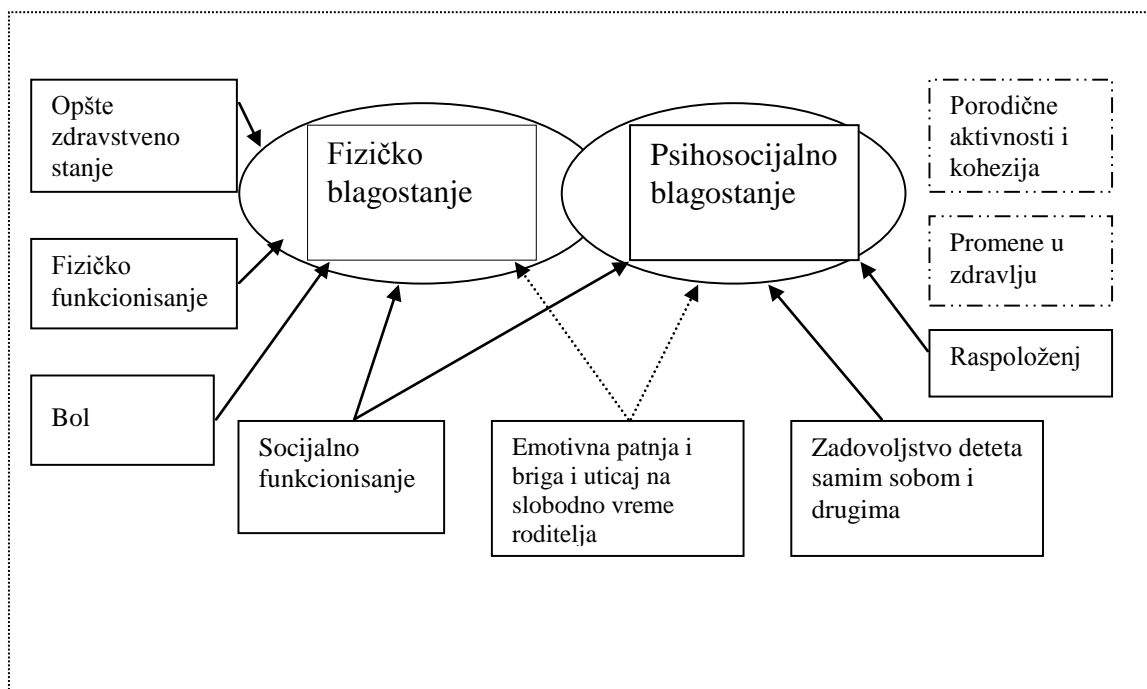
Dakle, na prvom nivou su pitanja (ili stavke kojih u verziji za roditelje ima 50), data u obliku tvrdnji na koje ispitanik odgovara izražavajući svoju saglasnost sa ponuđenim iskazom na Likertovoj skali sa 4, 5 ili 6 stepeni gradacije i koja su raspoređena u okviru 15 dimenzija (skala) zdravlja, to jest kvaliteta života. Pojedinačni skorovi svake skale se najpre transformišu u standardizovane sa rangiranjem vrednosti od 0 do 100. Njihovim sabiranjem se najpre dobijaju skorovi za fizičku i psihosocijalnu komponentu posebno, koje zajedno čine ukupni zbir. Viši zbir označava i bolji kvalitet života.

Fizičku komponentu čine različiti aspekti fizičkog zdravlja, kao što je prikazano na slici 1, i to: fizičko funkcionisanje, opšte zdravstveno stanje, bol i socijalno funkcionisanje koje se odnosi na ostvarivanje svakodnevnih aktivnosti u školi i sa drugovima, a povezano je kako sa fizičkim zdravljem tako i sa emotivnim problemima i ponašanjem, odnosno psihosocijalnom komponentom.

Psihosocijalnu komponentu u najvećoj meri određuju pored socijalnog funkcionisanja, raspoloženje deteta koje se odnosi na učestalost pozitivnih i negativnih osećanja i zadovoljstvo deteta svojim životom, odnosima u porodici i samim sobom, uključujući fizički izgled, školske i sportske sposobnosti, slaganje sa drugovima.

Emotivna patnja i briga roditelja zbog dečjih zdravstvenih i drugih problema

vezanih za ponašanje, učenje, poremećaj pažnje, kao i ograničavanje slobodnog vremena roditelja u manjoj meri utiču na oba sumarna skora. Kod ovog modela merenja kvaliteta života povezanog sa zdravljem se prilikom izračunavanja sumarnih skorova ne uzimaju vrednosti dobijene prilikom ispitivanja promena u zdravlju i uticaja bilo fizičkih ili emotivnih problema dece na ograničavanje uobičajenih porodičnih aktivnosti, kao i međusobno slaganje njenih članova.



Slika 1. Domeni i dimenzije kvaliteta života povezanog sa zdravljem u dečjem uzrastu

Izvor: Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. The CHQ User's Manual. 1st ed, Boston, Massachusetts, the Health Institute, New England Medical Center, 1996 [39].

Iako su se prve studije o kvalitetu života u dečjoj populaciji pojavile krajem 90-tih godina prošlog veka, relativno je mali broj publikovanih radova sa rezultatima istraživanja u ovoj oblasti, kako zdrave tako i hronično obolele dece kod nas. Ujedno većina upitnika za procenu kvaliteta života dece i omladine nije dostupna na srpskom jeziku. Neophodna su dalja istraživanja u ovoj oblasti, kako na uzorku hronično obolelih tako i u zdravoj populaciji.

Za sada nedostaju velika istraživanja u populaciji kojim bi se došlo do standarda i mogućnosti poređenja kvaliteta života studijske grupe u odnosu na opštu populaciju.

## 2.2 Procena kvaliteta života dece i omladine sa hroničnim bolestima

Kvalitet života se neprekidno menja pod uticajem svakodnevnih događaja, bilo da su oni planirani ili neplanirani. Osim toga, u različitim fazama života svake osobe dolazi do promene prioriteta i njihovog drugačijeg vrednovanja.

Stres je reakcija organizma na preteću situaciju. Strah je primarna emocija i urođena reakcija organizma na pretnju [40]. Njime se organizam aktivira kako bi se izborio sa pretnjom. Stresor je bilo koji spoljašnji ili unutrašnji događaj koji od organizma zahteva pojačani napor i novi način prilagođavanja izmenjenim uslovima.

Neizvesnost kakva postoji prilikom suočavanja deteta sa bilo kojom zdravstvenom intervencijom ili bolešću, kao i nedostatak jasnih informacija mogu da izazovu anksioznost i strah koji vode ka uvećanju stresa [41, 42]. Anksioznost (lat. *anxietas* – uznemirenost, zabrinutost) je osećanje strepnje, napetosti ili uznemirenosti koje se javlja bez očiglednog spoljnog povoda i nema organsku utemeljenost [43]. Od straha se razlikuje zbog svoje neodređenosti, jer nije vezano za jasan objekat. U ovom neprijatnom osećanju dominira iščekivanje neke neodređene nesreće.

Većina dece, ako ne i sva, imaju neka iskustva sa zdravstvenom službom (poseta lekaru ili stomatologu tokom preventivnih odnosno sistematskih pregleda, lečenje uobičajenih bolesti, redovna vakcinacija, hospitalizacija). Bilo koje od ovih iskustava može predstavljati stresor ili pretnju za fizičko (na primer, bol povezan sa simptomima, dijagnostičkim i/ili terapijskim procedurama) i/ili psihološko zdravlje deteta zbog boravka u nepoznatom okruženju ili odvajanja od roditelja, porodice, vršnjaka.

Hospitalizacija i bolest mogu uticati na dečji razvoj [40]. Nasuprot tome, razvoj deteta može uticati na to kako ono gleda i reaguje na hospitalizaciju i bolest.

Bolje razumevanje bolesti i zdravstvenih intervencija pomaže deci da lakše prevladaju i da se “nose” sa stresnim situacijama tokom hospitalizacije. Stoga je neophodna primena tzv. „koping“ (engl. *coping*) strategija ili strategija za prevladavanje stresnih situacija kako bi se deca lakše nosila sa stresom u bolničkom okruženju [44-46]. Prevladavanje je proces koji se u psihologiji koristi kako bi se razvila tolerantnost i upravljalo stresnim/teškim iskustvima/situacijama [41]. Deca sa hroničnim bolestima treba da savladaju restrikcije koje bolest sa sobom nosi, kao i da probude, ojačaju i

unaprede preostali zdravstveni potencijal [47, 48]. Ključni element poboljšanja njihovog kvaliteta života je obezbeđenje socijalne podrške.

Pristup deci treba da bude primeren njihovom uzrastu i u skladu sa razvojnim nivoom deteta. Teorija afektivnog vezivanja ukazuje na veliki značaj ranog detinjstva za razvoj ličnosti [49, 50]. Prema ovoj teoriji novorođenče se rađa kao socijalno biće sa primarnom potrebom emocionalnog vezivanja za odraslu osobu, pre svega za majku. Teorija afektivnog vezivanja nastala je sredinom XX veka, a njen začetnik je dečji psihijatar i psihoanalitičar Džon Boulbi (John Bowlby) [49]. Boulbi je istraživao razvoj vezivanja između deteta i njegovih roditelja/staratelja. Tu posebnu vrstu vezivanja nazvao je "attachment" (engl. odanost, privrženost, pričvršćivanje, vezivanje, veza, simpatija). Zdravo vezivanje obezbeđuje detetu sigurnost da istražuje okolinu, kao i razvoj emocionalnih, kognitivnih i socijalnih kapaciteta. Boulbi je smatrao da deca koja su lišena ovakve veze ispoljavaju znake deprivacije.

Posledice emocionalne deprivacije u ranom detinjstvu prvo su izučavane na deci koja su odvajana od majke zbog bolničkog lečenja. Rene Špic (Rene Spitz), je pojavu zastoja u psihofizičkom razvoju kod dece zbog neadekvatne emocionalne stimulacije nazvao „hospitalizam“ [41].

Ukoliko se dete u bilo kom uzrastu odvoji od porodice ono reaguje strahom i uznemirenošću na gubitak sigurnosti i udobnosti koje ova veza pruža. Sa 8-10 meseci dete počinje da kategorizuje svet u poznate i nepoznate ljude i razvija anksioznost od nepoznatih ljudi, ispoljavajući potencijalno jaku reakciju na nepoznate osobe, a sa 10-36 meseci uzrasta uobičajeni odgovor na odvajanje od poznatog negovatelja je separaciona anksioznost [40]. Uobičajene reakcije odojčeta na stresore su plač, pokreti uznemirenosti i samoumirujuće ponašanje. Dete uzrasta 2-4 godine osim što ima strah od napuštanja nakon odvajanja od roditelja, ispoljava intenzivno negodovanje prilikom prinudnog ograničavanja i može da bude veoma uznemireno zbog nepoznatog okruženja i ljudi, izostanka ustaljenih rutinskih radnji i gubitka samostalnosti [40].

Detetu uzrasta 4-7 godina potencijalne stresore predstavljaju: bol povezan sa simptomima bolesti, neizvesnost i nedostatak jasnih i iskrenih informacija, strah i zabrinutost zbog bola u toku dijagnostičke ili terapijske procedure, zatim strah zbog odvajanja od roditelja, porodice i vršnjaka, promene u rutinskim radnjama, susret sa

nepoznatim bolničkim okruženjem, uključujući osoblje, opremu, i medicinske intervencije [40]. Takođe, postoji opasnost da će dete bolest, terapiju ili hospitalizaciju shvatiti kao kaznu za nešto što je uradilo. Uobičajene reakcije na stresore u ovom uzrastu su:

- regresija na prethodno stečene veštine;
- preterano oslanjanje na roditelja;
- promene u ponašanju (napadi besa);
- pasivne reakcije (poremećaj sna, gubitak apetita i pad nivoa aktivnosti, gubitak interesovanja za druženje).

Stoga bi razvojnu podršku detetu u ranom detinjstvu koje ima hronično oboljenje tokom hospitalizacije predstavljalo:

- uključivanje porodice;
- obezbeđivanje istog zdravstvenog radnika;
- održavanje doslednosti u rutinskim radnjama;
- obezbeđivanje mesta za igru i pružanje prilike za samoizražavanje [45, 46].

Osim toga, detetu ovog razvojnog nivoa je neophodno pružiti jednostavna i konkretna objašnjenja za prethodne događaje; ponuditi mogućnost izbora, kao i aktivno učestvovanje u procesu njegove nege, kao što je na primer otvaranje zavoja. Dete je potrebno pohvaliti kada god saraduje.

Deca uzrasta 8-12 godina pored navedenih strahova predškolskog deteta od bola, gubitka telesnih funkcija, smrti, prekidanja školovanja i odnosa sa vršnjacima, dnevnih rutinskih aktivnosti, razvijaju jako osećanje stida povezano sa fizičkim razotkrivanjem. Ona se osećaju inferiornim kada nisu sposobna da rade stvari podjednako dobro kao i deca sa kojom se porede.

Mehanizmi podrške pored već navedenih uključuju pružanje konkretnih informacija u skladu sa razvojnom sposobnošću deteta da razume bolest i hospitalizaciju. Dete ovog razvojnog nivoa može da identifikuje izvor bola, obično razume razloge zdravstvenih intervencija, klasifikuje ih prema cilju i funkciji, razume uzrok i prirodu bolesti, posledice neke medicinske procedure/intervencije, kao i promenu zdravstvenog stanja. Potrebno je podsticanje daljeg školovanja, učenja i ostvarivanja veze sa vršnjacima [45, 46].



Tokom adolescencije (uzrast 13-18 godina) deca počinju da razmišljaju apstraktno, logički i izvode zaključke iz datih informacija. Počinju da se zanimaju za moralna pitanja i ostvarivanje njihove uloge u društvu. Dostižu intelektualnu, fizičku i reproduktivnu, ali ne i socijalno-emocionalnu zrelost. Distanciranjem od porodice pokušavaju da razviju lični identitet. Javlja se revolt protiv autoriteta [40].

Potencijalni stresori u ovom periodu su strah od prekidanja školovanja i odnosa sa vršnjacima, odvajanja od prijatelja i porodice, zabrinutost zbog bola i promena u fizičkom izgledu. Osim toga adolescenti osećaju strah zbog gubitka kontrole nad svakodnevnim funkcionisanjem, nedostatka privatnosti, osećanja zavisnosti nasuprot osećanju nezavisnosti, i javlja se zabrinutost kao posledica hipotetičkog razmišljanja.

Uobičajene reakcije adolescenta na stresore su:

- promene u ponašanju, pre svega gubitak sposobnosti da se nosi sa problemima i da upravlja svojim ponašanjem, (na primer, nekooperativno ponašanje, napadi besa i slično);
- pasivne reakcije (preterano spavanje, gubitak apetita i nivoa aktivnosti, društveno povlačenje) [40].

Podrška podrazumeva maksimalno korišćenje razvojnog potencijala deteta za aktivno uključivanje u brigu o sopstvenom zdravlju, poštovanje privatnosti i stidljivosti, sticanje poverenja, razgovori o senzornim iskustvima, strahovima i svemu što ga zabrinjava, obezbeđivanje grupe za podršku, mogućnosti dodatnog učenja i postignuća [45, 46].

Prava deteta, a posebno prava hospitalizovane dece ratifikovana su u sledećim dokumentima: Svetska deklaracija o ljudskim pravima (član 25), Međunarodni pakt o ekonomskim, socijalnim i kulturnim pravima (član 12), Konvencija UN o pravima deteta, Evropska povelja o hospitalizovanoj deci (*engl. European charter for children in hospital, EACH povelja*) [11]. EACH povelja predstavlja korisni instrument za uvođenje standarda kvaliteta u dečje bolnice i do sada je uvedena u bolnicama u Velikoj Britaniji, Holandiji, Nemačkoj, Švajcarskoj i Italiji.

Iako je brojnim istraživanjima dokazano da hospitalizacija može da izazove ogromnu psihološku traumu za dete, usvajanje prakse koja smanjuje ovaj rizik i dalje je na niskom nivou u većini zemalja sveta.



Evropska asocijacija za hospitalizovanu decu jeste organizacija pod čijim se krovom okuplja 18 organizacija iz šesnaest evropskih zemalja i Japana. Podstiče aktivnost savetovanja, informisanja i podržavanja roditelja u unapređenju dobrobiti bolesne dece zajedno sa lekarima, medicinskim sestrama i drugim zdravstvenim radnicima, bez obzira na bolest deteta. Ona takođe radi u saradnji sa vladinim zvaničnicima na poboljšanju nege deteta u zdravstvenim ustanovama.

Podstaknut Konvencijom UN o pravima deteta, stvoren je program Međunarodnog zastupanja dece pod nazivom „Inicijativa bolnice usmerene ka detetu koje pružaju zdravstvenu zaštitu prilagođenu potrebama deteta i porodice“ (*engl. child-friendly and family-centered care*), a koju podržavaju UNICEF i SZO [46, 51, 52]. Ovaj pristup je zasnovan na razumevanju i osnovnom poštovanju dečjih potreba i prava, i daje zdravstvenim radnicima veštine kojim će pomoći deci i njihovim porodicama da prođu kroz bolno iskustvo lečenja [45, 46, 52].

### 3 Primarne imunodeficijencije

Primarne imunodeficijencije (PID) su grupa najčešće monogenских bolesti imunskog sistema [53-56]. Primarne označavaju genetičku etiologiju poremećaja, i razlikuju se od sekundarnih ili stečenih imunodeficijencija koje nastaju usled malnutricije, infekcije (kao što je na primer HIV infekcija), hemoterapije, ili delovanja nekog drugog spoljnog agensa. Primarne imunodeficijencije se razlikuju u odnosu na težinu kliničke slike i spektar simptoma, a ukoliko se ne započne rano i efektivno lečenje mogu se završiti letalno. Brzo postavljena dijagnoza sa rano započetim lečenjem sprečava prerani smrtni ishod i poboljšava kvalitet života obolelih. PID mogu biti povezane sa drugim imunskim poremećajima, kao što su autoimunske bolesti. Oboleli mogu imati povećani rizik za razvoj malignih bolesti, naročito malignih limfoma [55].

Opisano je oko 100 različitih bolesti, a verovatno je svega 20 entiteta zastupljeno u više od 90% bolesnika [56]. Do danas je metodama molekularne genetike identifikovana mutacija u oko 140 gena [57].

#### 3.1 Epidemiološke karakteristike PID

Prevalencija PID u opštoj populaciji je nepoznata. Prevalencija na rođenju je procenjena na 1 na 10 000 živorođene dece dok je poređenja radi, procenjena incidencija za cističnu fibrozu 1 na 2 500, a za fenilketonuriju 1 na 16 000 kod belaca [58].

Pojedine zemlje kao što su Sjedinjene američke države [59], Australija [60], Norveška [61], Švedska [62], Švajcarska [63] i Španija [64] imaju procenjene podatke za pojedine regione na osnovu registrovanih slučajeva u nacionalnim registrima. Prevalencija PID procenjena na osnovu podataka iz nacionalnih registara kreće se u rasponu od 2,1 na 100 000 u Australiji [60] do 6,8 na 100 000 u Norveškoj [61]. Validnost procenjenih podataka značajno smanjuju neprepoznavanje bolesti od strane lekara, nedostatak izveštavanja o registrovanim slučajevima, nedostatak standardizovane definicije bolesti i umiranje dece pre nego što se bolest prepozna [56]. Prevelika zastupljenost pojedinih referentnih centara koji prijavljuju sve svoje slučajeve takođe utiče na reprezentativnost uzorka dobijenog iz registra obolelih. Prevalencija SCID-a na rođenju je procenjena na 1 na 100 000 živorođene dece, međutim prava

učestalost je veća jer određeni broj odojčadi umire pre nego što se bolest dijagnostikuje [65]. Prevalencija najčešće imunodeficijencije, selektivne IgA deficijencije, je 1 na 328 zdravih davalaca krvi [66].

Etiologija PID može biti vrlo raznolika, pri čemu monogenske mutacije mogu da prouzrokuju nedostatak pojedinih enzima, nedostatak strukturnih komponenti, zastoj u razvoju imunskog sistema, ili sintezu nefunkcionalnog proteina. Pojedine PID mogu da se nasleđuju preko hromozoma X ili autosomno, bilo da se radi o dominantnom ili recesivnom načinu nasleđivanja ili *de novo* mutaciji, dok druge imaju složenije načine nasleđivanja koji nisu dovoljno poznati. Oko 80% obolelih su uzrasta mlađeg od 20 godina, a s obzirom da se određeni broj ovih bolesti X-vezano nasleđuje, u 70% slučajeva su oboleli muškog pola [67].

Napredak u proučavanju humanog genoma doveo je do identifikacije gena odgovornih za nastanak više od 60% PID, brzog razvoja novih dijagnostičkih i terapijskih metoda i mogućnosti primene genske terapije [56, 68-70]. Nove metode molekularne genetike omogućavaju identifikaciju različitih tipova mutacija odgovornih za nastanak ovih oboljenja. Napredak u rasvetljavanju genetičkih mehanizama koji dovode do nastanka PID doprineo je boljem poznavanju imunskog sistema i procesa koji su u osnovi bolesti koje se javljaju sa većom učestalošću od PID [71].

## **3.2 Kliničke karakteristike PID**

Glavna klinička odlika PID je povećana sklonost ka infekcijama, čija težina varira u zavisnosti od vrste poremećaja [56, 67]. U zavisnosti od primarno zahvaćene komponente imunskog sistema, sve imunodeficijencije se mogu podeliti na: PID usled nedostatka antitela, PID sa poremećajem ćelijskog imuniteta, kombinovane imunodeficijencije sa poremećajem i ćelijskog i humoralnog imuniteta, imunodeficijencije usled poremećaja fagocita i deficijencije komplementa [54, 56].

### **3.2.1 Imunodeficijencije usled nedostatka antitela**

Oko polovina PID je povezana sa nedovoljnom ili poremećenom sintezom antitela zbog premalog broja B produkujućih limfocita ili B limfocita koji ne sintetišu antitela na odgovarajući način [72]. Ovi poremećaji se karakterišu ponavljanim

sinuzitisima, plućnim infekcijama i bakterijskim septikemijama [67, 73]. U ovoj grupi poremećaja najteže oboljenje je X-vezana agamaglobulinemija (*engl. X-linked agammaglobulinemia, XLA*), a tu još spadaju i imunodeficijencije sa različitim početkom (*engl. common variable immunodeficiency, CVID*), selektivni nedostatak IgA i deficiti IgG potklasa.

### 3.2.1.1 X-vezana agamaglobulinemija

X-vezana agamaglobulinemija ili Brutonova bolest predstavlja retko X-vezano recesivno nasledno oboljenje. Majke, zdravi heterozigoti su prenosioci bolesti, a verovatnoća je 50% da se mutacija prenese svakom sinu. Prenosi se u “cik-cak” (koso) sa obolelog dede preko ćerke prenosioca na obolelog unuka. Porodična anamneza je shodno tome, značajna pošto se očekuje da dve trećine bolesnika ima muške srodnike sa majčine strane (ujaci) kod kojih je bolest ispoljena. U oko 30-50% slučajeva radi se o *de novo* mutaciji. Bolest nastaje usled mutacije u genu za Brutonovu tirozin-kinazu (btk), što dovodi do potpunog ili skoro potpunog bloka u sazrevanju B limfocita iz pro-B stadijuma u pre-B stadijum [74]. Do sada je opisano više od 500 različitih mutacija u genu za btk [75]. Incidencija XLA se procenjuje na oko 1 na 100 000 muške novorođenčadi [76].

Kod 10 do 15% bolesnika, sa ranim prekidom sazrevanja B limfocita u kosnoj srži i potpunim odsustvom B limfocita u perifernoj krvi, nije moguće utvrditi mutacije u genu za btk, već se radi o agamaglobulinemiji sa autosomno-recesivnim tipom nasleđivanja (ARA) [73].

Kod bolesnika sa XLA opisuju se ponavljane infekcije na mukoznim membranama respiratornog sistema, kao što su otitis, rinosinuzitis i pneumonija, koje se javljaju od druge polovine prve godine života usled potrošnje transplacentarno stečenih antitela majke i izostanka sopstvene sinteze imunoglobulina [77, 78]. Infekcije kože, impetigo, celulitis, abscesi i furunkuli čiji su uzročnici *Staphylococcus aureus* i *Streptococcus* grupe A se takođe opisuju kod ovih bolesnika. Gastrointestinalne infekcije mogu predstavljati problem, posebno one koje su uzrokovane protozom *Giardiom lamblia* ili *Campilobacter species*. Infestacija *Giardiom lamblia* klinički se odlikuje dijarejom, povraćanjem, bolovima u stomaku i može dovesti malapsopcije

što uslovljava usporeni rast i razvoj deteta. Septični artritis, sepsa, osteomijelitis se ređe ispoljavaju. Učestalost i tok većine virusnih infekcija kod obolelih od XLA je podjednaka kao i kod zdravih osoba. Ipak, ovi bolesnici su izuzetno osetljivi na infekcije uzrokovane enterovirusima (Polio, Echo, Cocksackie) [79].

Kod bolesnika sa XLA se može razviti hronični, ehovirusni meningoencefalitis kao teška perzistentna infekcija centralnog nervnog sistema (CNS) [80, 81]. Konvulzije ili neurološki deficit su najčešći klinički znaci ehovirusnog meningoencefalitisa, ali se progresivni encefalitis može manifestovati i zastojem u psihomotornom razvoju ili gluvoćom. Do skora ishod hroničnog meningoencefalitisa je bio često letalan, a preživeli bolesnici su po pravilu imali teške neurološke sekvele [80].

Na ovu imunodeficijenciju treba posumnjati ukoliko je u pitanju muško odojče koje ima ponavljane infekcije respiratornog sistema, otitis media ili stafilokoknu infekciju kože i konjunktivitis koji ne reaguju dobro na antibiotsku terapiju, a mogu biti praćeni neutropenijom [77].

Kriterijumi Evropskog udruženja i Panameričke grupe za imunodeficijencije za dijagnozu XLA su [54]: muški pol, pojava ponavljanih bakterijskih infekcija u prvih 5 godina života, snižene koncentracije serumskih imunoglobulina (IgA, IgM, IgG) ispod 2 SD od proseka za uzrast, manje od 2% CD19+ (B limfocita) mereno protočnom citometrijom, odsutan titar serumskih izohemaglutinina, majčina braća (ujaci) sa dijagnozom XLA ili sa anamnezom o ponavljanim infekcijama. Definitivna dijagnoza se postavlja utvđivanjem mutacija btk. Bolesnici dobijaju doživotnu supstitucijsku terapiju imunoglobulina bilo u vidu intravenske ili subkutane infuzije.

### *3.2.1.2 Hipogamaglobulinemija sa različitim početkom*

Hipogamaglobulinemija sa različitim početkom predstavlja heterogenu grupu genetičkih sindroma izazvanih mutacijama u genima koji kodiraju komponente imunskog sistema uzrokujući široki spektar poremećaja funkcije B i T limfocita što za posledicu ima smanjenu produkciju antitela.

Pojam „različiti početak“ se odnosi na različiti uzrast u kome se CVID ispoljava, na raznolikost u težini kliničke slike i na različiti stepen u kome je sinteza

imunoglobulina snižena. Etiologija CVID nije poznata kod najvećeg broja bolesnika [73].

Prevalencija CVID je procenjena na 1: 50-100 000 [82]. Prosečni uzrast u kome se dijagnoza CVID postavlja je 25. godina života iako se u oko 20% slučajeva bolest klinički ispolji u detinjstvu, ali retko pre navršene dve godine života [82, 83].

CVID se odlikuje sniženim nivoima imunoglobulina G, M i A (IgG, IgM, i IgA), i neadekvatnim humoralnim imunskim odgovorom posle imunizacije. Kod manjeg broja bolesnika (10%) serumski IgM je normalnih koncentracija [84, 85]. B limfociti su prisutni u perifernoj krvi, ali se nakon antigene stimulacije ne transformišu u plazmocite.

Oboleli od CVID najčešće imaju ponavljane pneumonije prouzrokovane inkapsuliranim Gram-pozitivnim i Gram-negativnim bakterijama. Druge po učestalosti u CVID su gastrointestinalne infekcije (*Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni* i Gram-negativne enteralne bakterije). Recidivi infekcija uzrokovani herpes simplex virusom su česti. Perzistentne infekcije dovode do oštećenja organa, često uzrokujući onesposobljenost ili smrt zbog hronične plućne bolesti [83, 84].

Obolele od CVID-a, pored pridruženih atopijskih ili autoimunskih bolesti, odlikuje i povećana sklonost ka razvoju malignih neoplazmi (limfomi ili adenokarcinom želuca). Osobe ženskog pola obolele od CVID imaju 400 puta veći rizik da obole od malignih limfoma u četvrtoj ili petoj deceniji života u odnosu na rizik u opštoj populaciji [84]. Pored maligniteta, čest nalaz je i benigna limfoidna proliferacija. Oko 30% bolesnika ima difuznu ili lokalizovanu limfadenopatiju, intestinalnu nodularnu hiperplaziju ili plućne limfoidne infiltrate [86].

### *3.2.1.3 Deficijencija serumskog imunoglobulina A*

Deficijencija serumskog imunoglobulina A označava stanje sa značajno sniženom serumskom koncentracijom IgA koji je manji od 0,05g/L, uz normalne serumske koncentracije IgM i IgG [87]. IgA deficijencija je najčešća urođena imunodeficijencija, a prevalencija je procenjena na 1:500 [88, 89]. Selektivni nedostatak IgA u mukoznim membranama respiratornog i digestivnog sistema može biti kod nekih

osoba asimptomatski, dok se kod drugih javljaju ponavljane infekcije. Bolest se klinički manifestuje kod 25-50% osoba sa IgA deficijencijom.

Osobe sa IgA deficitom proizvode ostale klase imunoglobulina i imaju očuvanu funkciju T limfocita, fagocitnih ćelija i sistema komplementa. Genetski lokusi koji su odgovorni za razvoj IgA deficijencije se nalaze unutar hromozoma za treći region glavnog kompleksa histokompatibilnosti [90]. Kod pojedinih bolesnika sa selektivnim nedostatkom IgA utvrđen je i deficit potklasa IgG, na primer potklasa IgG<sub>2</sub> i/ili IgG<sub>4</sub> što može delimično da objasni zašto su ove osobe osetljivije na infekcije u odnosu na druge osobe sa IgA deficijencijom [88].

#### *3.2.1.4 Deficit potklasa imunoglobulina G*

Deficit potklasa imunoglobulina G predstavlja raznoliku grupu poremećaja usled potpunog nedostatka ili veoma niskih nivoa jedne ili dve potklase imunoglobulina G, dok su vrednosti drugih imunoglobulina, uključujući i ukupni IgG normalne [91]. Najčešća klinička prezentacija deficita potklasa IgG su ponavljane respiratorne infekcije kao što su sinuzitis, otitis, rinitis ili pneumonija [92, 93].

IgG klasa imunoglobulina se sastoji od četiri različite potklase, a to su: IgG<sub>1</sub>, IgG<sub>2</sub>, IgG<sub>3</sub> i IgG<sub>4</sub> potklasa od kojih svaka ima određenu funkciju u odbrani organizma od infekcije. Imunoglobulini IgG<sub>1</sub> i IgG<sub>3</sub> potklasa predstavljaju antitela protiv proteinskih antigena ili toksina bakterija kao što su *Clostridium tetani* i *diphtheriae*, ili proteina koje proizvode virusi. Antitela IgG<sub>2</sub> potklase su usmerena protiv polisaharidnih antigena koji se nalaze u ćelijskom zidu inkapsuliranih bakterija, kao što su *Pneumococcus* ili *Haemophilus influenzae* [91, 94]. Od ukupne količine IgG koja cirkuliše u krvotoku 60-70% čine IgG<sub>1</sub>, 20-30% IgG<sub>2</sub>, 5-8% IgG<sub>3</sub> i 1-3% IgG<sub>4</sub> [77]. Količina različitih IgG potklasa u krvi varira sa godinama sa uzrastom. Na primer, IgG<sub>1</sub> i IgG<sub>3</sub> dostižu nivo odraslih osoba već u uzrastu od 5-7 godina života, dok nivoi IgG<sub>2</sub> i IgG<sub>4</sub> rastu malo sporije, tako da tek sa 10 godina života dostižu nivo odraslih osoba, što se mora uzeti u obzir pre nego što se dijagnostikuje nedostatak potklasa IgG.

Nedostatak potklase IgG<sub>1</sub> je veoma redak poremećaj. Kod dece je najčešći nedostatak IgG<sub>2</sub> potklase, dok je nedostatak IgG<sub>3</sub> najčešći kod odraslih [95]. Nedostatak IgG<sub>4</sub> se uglavnom javlja u kombinaciji sa nedostatkom IgG<sub>2</sub> potklase. Nedostatak IgG

potklasa treba razmatrati uzimajući u obzir klinički status bolesnika i njegovu sposobnost da produkuje zaštitujuće količine/nivo antitela nakon imunizacije vakcinama u detinjstvu odnosno polisaharidnim vakcinama protiv *Streptococcus pneumoniae* ili *Haemophilus influenzae*.

### **3.2.2 Kombinovane imunodeficijencije**

Kombinovane imunodeficijencije čine oko 20% svih PID [72]. Kod teške kombinovane imunodeficijencije preživljavanje posle prve godine života je retko bez brzog oporavka imunskog sistema transplantacijom matičnih ćelija hematopoeze [65, 96, 97]. Druge kombinovane imunodeficijencije su deo dobro definisanih sindroma imunodeficijencije, kao što je na primer Wiskott-Aldrichev sindrom (WAS), ataksija-telangiektazija, i hiper IgE sindrom. Svi su povezani sa ponavljanim infekcijama koje smanjuju očekivanu dužinu života.

#### *3.2.2.1 Wiskott-Aldrichov sindrom*

Wiskott-Aldrich sindrom (WAS) je primarna imunodeficijencija koja se nasleđuje vezano za hromozom X [56, 98]. Wiskott je prvi opisao WAS 1937. godine kod dečaka sa krvavom dijarejom i trombocitopenijom. Trijas u sindromu čine ekcematoidni dermatitis, česte infekcije i trombocitopenija. WAS je klinički potpuno ispoljen u samo 30% bolesnika [98, 99]. Blaže forme WAS se danas dijagnostikuju kao X-vezana trombocitopenija.

Infekcije u vidu recidivnog otitisa, pneumonije i meningitis izazvani piogenim bakterijama se javljaju u prvoj godini života.

Kod bolesnika sa WAS se mogu razviti autoimunske bolesti [56]. Maligna oboljenja se mogu javiti kod bolesnika sa WAS u svim uzrastima [98]. Sklonost ka razvoju malignih limfoma je izrazitija kod bolesnika starijih od 8 godina.

### **3.2.3 Imunodeficijencije sa poremećajem reparacije DNK**

Imunodeficijencije sa poremećajem reparacije dezoksiribonukleinske kiseline (DNK) predstavljaju grupu oboljenja koju karakteriše poremećaj normalnih ćelijskih procesa koji prepoznaju i otklanjaju oštećenja DNK. Ovu grupu oboljenja, pored



imunodeficijencije, odlikuju i povećana sklonost ka razvoju malignih bolesti usled odsustva normalnih kontrolnih mehanizma, neurodegenerativne ili razvojne promene.

### *3.2.3.1 Ataksija-telangiektazija*

Ataksija-telangiektazija (AT) je retko autosomno-recesivno oboljenje. Prevalencija AT iznosi od 1:40 000 do 1:100 000 u različitim populacijama [100]. AT odlikuje nastanak progresivne ataksije trupa i ekstremiteta, najčešće između prve i četvrte godine života [101]. Ataksija je praćena progresivno otežanim govorom i okulomotornom apraksijom, odnosno nemogućnošću bolesnika da prati objekte u vidnom polju. Telangiektazije, odnosno proširenja kapilarne mreže postaju uočljiva posle navršene pete godine života. Horeoatetozna je sledeći neurološki simptom koji može biti ispoljen. Inteligencija je normalna, ali postoje poremećaji u učenju. Česte infekcije i sklonost ka razvoju leukemije ili limfoma se viđaju u klasičnoj formi AT. Druge odlike su prevremeno starenje i endokrini poremećaji kao što je dijabetes melitus sa povećanom rezistencijom na delovanje insulina.

Imunodeficijencija u AT je prisutna kod 60% do 80% bolesnika, ali nije iste težine kod svih bolesnika. Utvrđeni stepen laboratorijskih poremećaja ne korelira sa učestalošću, težinom i oblicima infekcija. Imunodeficijencija nije progresivna i odlikuje je smanjena produkcija antitela na polisaharidne antigene [101-104]. Serumske koncentracije imunoglobulina IgA, IgE i potklase IgG<sub>2</sub> su snižene. Oko 30% obolelih ima i poremećaje funkcije T limfocita.

Bolesnici sa AT imaju česte respiratorne infekcije. Učestalost i težina infekcija su u boljoj korelaciji sa stanjem uhranjenosti nego sa deficitom imunskog sistema [105].

Rizik za razvoj malignih neoplazmi kod bolesnika s AT iznosi 38%, a leukemije i limfomi su od svih neoplazmi najčešće, oko 85% svih maligniteta [100, 101]. Usled produženog preživljavanja bolesnika u odraslo doba solidni tumori kao što su leiomiomi i sarkomi, zatim karcinomi ovarijuma, želuca i dojke, kao i melanomi se češće registruju.

Gen za AT je mapiran na hromozomu 11 (11q22-23) [106, 107]. Produkt ovog gena je nazvan ATM protein koji je važan u kontroli normalnog ćelijskog ciklusa ili reparacije DNK posle oštećenja noksama kao što je jonizujuće zračenje [106]. Mutacija

u genu za ATM protein dovodi do povećane sklonosti ka programiranoj ćelijskoj smrti (apoptozi) što između ostalog može objasniti prevremeno izumiranje Purkinjeovih ćelija cerebeluma.

### 3.2.3.2 *Nijmegen breakage sindrom*

Nejmejhen sindrom (Nijmegen breakage sindrom, NBS) je retko autosomno-recesivno oboljenje koje se odlikuje mikrocefalijom, imunodeficijencijom i povećanom sklonošću za razvoj malignih bolesti [105]. NBS je bolest hromozomske nestabilnosti sa karakterističnim rearanžmanima hromozoma 7 i 14 u vidu inverzija ili translokacija, kao i povećanom osetljivošću ćelija bolesnika na jonizujuće zračenje.

Nejmejhen sindrom je opisan po prvi put od strane holandskih autora kod bolesnika sa mikrocefalijom, deficitom serumskog IgA i opisanim hromozomskim poremećajima [108].

NBS je retko oboljenje, ali je od značaja s obzirom na potencijalni klinički tok. Najveća učestalost NBS je u centralnoj i istočnoj Evropi, među Slovenima [109]. Razlog visoke učestalosti je značajno prisustvo najčešće mutacije nibrina (c.657-661del5) kod zdravih heterozigota, koja iznosi 1:177 kod zdrave novorođene dece u Češkoj [110].

Mikrocefalija je prisutna od rođenja, progresivna je i može biti blaga sve do težih oblika. Osim toga kod bolesnika se opisuje dismorfičan izgled lica, koji im daje karakterističan „ptičji izgled“. Psihomotorni razvoj je uredan, ali razvoj govora može biti usporen. Inteligencija je normalna, ili je prisutna blaga mentalna retardacija. Rast i razvoj su blago usporeni, ali bolesnici sa NBS obično dostignu normalnu visinu i težinu.

Od pridruženih anomalija za NBS su karakteristične kožne promene, skeletne anomalije, kao i anomalije CNS ili urinarnog trakta.

Imunodeficijencija nije iste težine kod svih bolesnika [105, 108]. Veliki broj bolesnika ima limfopeniju, kao i poremećaj funkcije B limfocita. Koncentracije serumskih imunoglobulina sa sniženjem sve tri klase imunoglobulina se registruje kod oko jedne četvrtine, a jedan deo bolesnika ima normalne koncentracije IgM, sa sniženim IgA i IgG [108]. Koncentracije IgG su normalne kod 20% bolesnika, ali ti bolesnici

često imaju deficit potklasa IgG<sub>2</sub> ili IgG<sub>4</sub>. Produkcija specifičnih antitela posle infekcija ili imunizacija izostaje.

Većina bolesnika sa Nejmejhenovim sindromom sklona je čestim respiratornim infekcijama zbog deficita humoralnog imuniteta. Druge česte piogene infekcije su otitis ili meningitis. Imunodeficijencija nije iste težine kod svih bolesnika sa NBS. Oportunističke infekcije su retke kod ovih bolesnika [111, 112]. Infekcije limfotropnim virusima (EBV, CMV, HBV) mogu imati težak tok. Takođe, ovi virusi mogu imati udela u nastanku malignih hemopatija.

Bolesnici sa NBS imaju takođe značajan rizik za razvoj maligniteta. Do kraja druge decenije života, oko 40% bolesnika razvije malignu bolest, najčešće limfom [111], a opisani su i bolesnici sa leukemijama i solidnim tumorima.

### **3.2.4 PID usled poremećaja fagocita**

Imunodeficijencije usled poremećaja fagocita čine oko 18% PID [56, 72]. Hronična granulomatozna bolest (skr. HGB) je raznolika grupa poremećaja fagocitne funkcije usled disfunkcije membranske NADPH oksidaze [113]. Zbog mutacija gena koji kodira komponente membranske NADPH oksidaze izostaje intraćelijsko ubijanje mikroorganizama fagocitozom. Bolest se nasleđuje vezano za X- hromozom u oko 65% slučajeva ili autosomno recesivno u oko 30-35% slučajeva [113]. Pošto je oksidativni metabolizam fagocita teško poremećen ili potpuno odsutan bolesnici nisu u stanju da eradikiraju katalaza-pozitivne bakterije (*Staphylococcus aureus*, *Serratia marcescens*) i katalaza-pozitivne gljivice iz roda *Candida* i *Aspergillus* [113].

HGB se najčešće pojavljuje u detinjstvu, ali blaži oblici mogu se pojaviti u drugoj ili trećoj dekadi života. Oboleli imaju ozbiljne infekcije kože, limfnih čvorova, pluća, jetre i kostiju katalaza pozitivnim mikroorganizmima. Kao posledica dugotrajne inflamacije usled nemogućnosti eliminacije infekcije nastaju tumorima slične mase koje se nazivaju granulomima unutrašnjih organa [114].

### **3.2.5 Deficijencije komplementa**

Deficijencije komplementa se najređe javljaju od svih PID. Povezane su sa nefunkcionalnim proteinom i odsustvom celih molekula komplementa sposobnih da

prikače antitelom prekrivene strane agense i opsonizirane bakterije. Najčešći poremećaj je deficijencija C<sub>2</sub> komponente koja nastaje zbog mutacija u genu za protein komplementa C<sub>2</sub> i nasleđuje se autosomno recesivno [56]. Oboleli imaju ponavljane i teške infekcije inkapsuliranim bakterijama, česte meningitise, i sklonost autoimunskim bolestima. Nedostatak krajnjeg proteina komplementa C<sub>6-8</sub> je povezana sa teškim infekcijama Neisseriom meningitidis i Neisseriom gonorrhoeae.

### **3.2.6 Celularne imunodeficijencije**

Celularne imunodeficijencije nastaju zbog poremećaja u sazrevanju T limfocita, ili u njihovoj funkciji, i čine oko 10% svih PID [72]. Primer je DiGeorgeov sindrom koji se odlikuje urođenim srčanim manama, agenezijom paratiroidne žlezde i timusa. Agenezija timusa dovodi do malog broja T limfocita i snižene funkcije, stepen imunskog oštećenja može da bude veoma različit [115, 116]. Oko 90% ovih bolesnika imaju mikroleciju na dugom kraku hromozoma 22, u regionu 22q11.2.

## **4 Metod istraživanja**

Metod istraživanja obuhvata šest poglavlja u kojima se opisuju: tip, mesto i vreme istraživanja, način formiranja grupa ispitanika, varijable i instrumenti istraživanja, kao i statističke metode koje su korišćene u analizi podataka.

### **4.1 Tip istraživanja**

Istraživanje je po tipu studije preseka sa kontrolnom grupom.

### **4.2 Mesto i vreme istraživanja**

Istraživanje je obavljeno u periodu od 1. jula 2011. do 31. januara 2012. godine u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“, Institutu za reumatologiju Kliničkog centra Srbije, u osnovnim i srednjim školama na teritoriji grada Beograda.

### **4.3 Formiranje grupe ispitanika**

Grupu ispitanika sačinjavaju deca i adolescenti koji su oboleli od primarnih imunodeficijencija i njihovi roditelji koji su dolazili u Dnevnu bolnicu Pedijatrijske klinike Instituta da prime intravenske imunoglobuline. Osim toga, uzorku obolelih priključena su i tri bolesnika koja su bila na redovnom kontrolnom pregledu u Ambulanti za imunologiju Instituta.

Kriterijumi za uključivanje ispitanika bili su: 1) postavljena definitivna dijagnoza PID na osnovu zajedničkih kriterijuma koje su dali Evropsko udruženje i Panamerička grupa za imunodeficijencije, 2) uzrast dece od 5 do 18 godina, 3) dobro opšte zdravstveno stanje bez prijema na bolničko lečenje u poslednjih mesec dana pre uključivanja u studiju [53, 54].

Kontrolnu grupu obolelih čine oboleli od juvenilnog idiopatskog artritisa i njihovi roditelji, a uzorak zdrave dece i omladine i njihovih roditelja je izabran metodom slučajnog izbora.

Od roditelja obolelih, odnosno zdrave dece, kao i od adolescenata starijih od 14 godina dobijen je pristanak u pisanoj formi za učešće u studiji.

## 4.4 Varijable istraživanja

U dva poglavlja opisuju se zavisne i nezavisne varijable.

### 4.4.1 Zavisne varijable:

- ✓ Skorovi upitnika PedsQL – Emocionalno funkcionisanje, Socijalno funkcionisanje, Školsko funkcionisanje, Fizičko funkcionisanje, Psihosocijalno zdravlje i Ukupni PedsQL skor;
- ✓ Ukupni SCARED skor;
- ✓ Ukupni MFQ skor.

### 4.4.2 Nezavisne varijable:

#### Socijalno-demografske karakteristike

- ✓ pol deteta – muški (M), ženski (Ž);
- ✓ uzrast deteta (5-18 godina);
- ✓ razred;
- ✓ uspeh u školi;
- ✓ mesto stanovanja deteta;
- ✓ uzrast roditelja;
- ✓ zaposlenost roditelja;
- ✓ ukupni mesečni prihodi porodice.

## 4.5 Instrument istraživanja

Glavni kriterijumi za izbor upitnika bili su: jednostavnost i konciznost upitnika, prilagođenost upitnika za merenje određenog koncepta u uzrastu 5-18 godina, da upitnik ima verziju za samoprocenu, kao i procenu od strane roditelja/staratelja, da ima visok stepen pouzdanosti i validnosti merenja ispitivanog koncepta i da je dostupan na srpskom jeziku.

U našem istraživanju analizirali smo podatke dobijene korišćenjem: opšteg upitnika koji je sadržao podatke o bolesniku, antropometrijske mere, podatke o bolesti (prilog 1); pedijatrijskog upitnika o kvalitetu života, upitnika za pretragu anksioznih poremećaja kod dece i upitnika za procenu raspoloženja i osećanja.

Prikazaćemo upitnike onim redosledom kako smo ih ponudili ispitanicima.

#### **4.5.1 Pedijatrijski upitnik o kvalitetu života (Pediatric Quality of Life Inventory™ – PedsQL)**

Kvalitet života ispitanika procenjuje se Pedijatrijskim upitnikom o kvalitetu života – PedsQL (prilog 2) [17-19]. Ovo je generički upitnik koji služi za procenu kvaliteta života (QOL) dece i adolescenata uzrasta od 5-18 godina. Postoje verzije za tri uzrasne grupe 5-7, 8-12 i 13-18 godina. Svaka verzija ima 23 pitanja razvrstanih u 4 skale, a odgovori su graduisani od 1-5. Skale su: *Emocionalno funkcionisanje* (8 pitanja), *Socijalno funkcionisanje* (5 pitanja), *Školsko funkcionisanje* (5 pitanja) i *Fizičko funkcionisanje* (5 pitanja).

Srednja vrednost zbira odgovora na pitanja iz prve tri skale daje skor *Psihosocijalno zdravlje*, dok je poslednja skala i skor *Fizičkog zdravlja*. Srednja vrednost zbira odgovora svih pitanja daje ukupan *PedsQL* skor. Svi skorovi su transformisani u 0-100 skalu, gde veći skor označava bolji QOL. Analiziraju se samo pitanja na koje je dobijen odgovor.

PedsQL je jedan od najopštijih upitnika za procenu QOL, sa visokim stepenom pouzdanosti, validnosti i senzitivnosti merenja. Konceptijski, PedsQL meri opšte blagostanje i funkcionisanje u svakodnevnom životu nezavisno od zdravstvenog stanja deteta. On je kulturološki adaptiran i validiran za srpski jezik [19].

#### **4.5.2 Pretraga anksioznih poremećaja kod dece (Screen for Child Anxiety Related Disorder – SCARED)**

Za procenu stepena anksioznosti kod dece i adolescenata uzrasta 5-18 godina korišćen je upitnik Pretraga anksioznih poremećaja kod dece – SCARED (prilog 3) [117]. SCARED sadrži 41 pitanje, sa odgovorima graduisanim 0-1-2 („netačno“- „delimično tačno“- „tačno“). Pitanja su razvrstana u skale: Generalizovana anksioznost (8 pitanja), Separacijska anksioznost (8 pitanja), Socijalna anksioznost (7 pitanja), Izbegavanje škole (4 pitanja) i Panično-somatski poremećaj (13 pitanja). Zbir određenih pitanja predstavlja ukupan skor skale, a zbir svih pitanja ukupni SCARED skor (mogući raspon 0-82). Veći skor ukazuje na prisustvo određenog anksioznog problema u većem stepenu. Ukoliko je ukupni SCARED skor  $\geq 25$  smatra se da postoji anksiozni poremećaj u klinički značajnom stepenu koji zahteva stručnu pomoć. SCARED je

pouzdan, validan i senzitivn upitnik. Ovo je sveobuhvatni upitnik za samoprocenu anksioznih problema, koji uključuje simptome svih anksioznih poremećaja, a koji se mogu javiti u dečijem i adolescentnom periodu. Upitnik je kulturološki adaptiran za srpski jezik [28].

#### **4.5.3 Upitnik o raspoloženju i osećanjima (Mood and Feelings Questionnaire Short – MFQ)**

Za procenu raspoloženja i otkrivanja depresivnih simptoma kod dece i adolescenata uzrasta 5-18 godina korišćen je Upitnik o raspoloženju i osećanjima (prilog 4) [118]. Roditeljska verzija upitnika (MFQ-Parent) sadrži 34 pitanja, dečja verzija (MFQ-Child) sadrži 33 pitanja. Odgovori su graduisani 0-1-2 („netačno“- „ponekad“-„tačno“), a zbir odgovora svih pitanja daje ukupni MFQ skor (raspon skora: 0–66 za dečju verziju i 0–68 za roditeljsku verziju). Veća vrednost skora znači veću verovatnoću da ispitanik ima depresivne simptome. Vrednost MFQ skora 21 i veća u roditeljskoj verziji, i vrednost MFQ skora 27 i veća u dečjoj verziji označava da su depresivni simptomi prisutni u klinički relevantnom opsegu. MFQ je kao i SCARED psihometrijski pouzdan, validan i senzitivn upitnik. MFQ upitnik je kulturološki adaptiran za srpski jezik [28].

### **4.6 Statistička analiza**

Podaci su obrađeni korišćenjem sledećih statističkih metoda.

Za testiranje značajnosti razlika između grupa u odnosu na socijalno-demografske varijable korišćena je analiza varijanse (ANOVA) za kontinuirana obeležja i Pearsonov  $hi^2$  test za prekidna obeležja.

U statističkoj obradi skorova upitnika korišćene su deskriptivne metode za sve tri grupe (primarne imunodeficijencije, juvenilni idiopatski artritis, kontrolna grupa zdravih), kao i metode inferencijalne statistike.

#### **4.6.1 Deskriptivne metode**

Izračunati su srednja vrednost i standardna devijacija (M, SD) sa 95% intervalom poverenja (95% IP) za svaki skor u upitnicima PedsQL, SCARED i MFQ.



Prikazani su procenti za sve upitnike u odnosu na skorove koji su se nalazili u kliničkom opsegu, odnosno granične vrednosti koje govore u prilog postojanja anksioznih i depresivnih simptoma.

#### 4.6.2 Metode inferencijalne statistike

Metode inferencijalne statistike uključivale su:

- ✓ Analizu kovarijanse (ANCOVA, Bonferoni-korigovana), korišćena je za poređenje razlika u skorovima upitnika PedsQL među grupama (intervalna obeležja) korigovana za socijalno-demografske varijable koje su se značajno razlikovale među grupama.
- ✓ Pearsonov hi-kvadrat test upotrebljen je da se testiraju razlike u graničnim skorovima upitnika za procenu mentalnog zdravlja između grupa (dihotomna obeležja).

Personov  $\rho$  koeficijent korišćen je za testiranje povezanosti između skorova upitnika.

Koenov  $d$  koeficijent izražava veličinu efekta (effect size) i korišćen je za analizu povezanosti mentalnih problema i kvaliteta života dece sa PID. Veličina efekta 0,20-0,50 označena je kao mala, 0,51-0,80 kao srednja i preko 0,81 kao visoka [119].

Multivarijantna regresiona analiza (stepwise metod) upotrebljena je da bi se otkrili faktori rizika kvaliteta života. Kao zavisna varijabla korišćen je PedsQL totalni skor.

Analizirani su svi skorovi na upitnicima pojedinačno, a ne kao set upitnika, što je podrazumevalo da se uključe samo adekvatno popunjeni upitnici. Vrednosti  $p < 0,05$  su uzete kao statistički značajne.

## 5 Rezultati rada

Rezultati rada su prikazane u četiri poglavlja: opšte karakteristike ispitivane dece i omladine, i njihovih roditelja, kliničke karakteristike obolelih od PID, i kvalitet života.

### 5.1 Opšte karakteristike ispitivane dece i omladine

U okviru ovog poglavlja su prikazane opšte karakteristike ispitivane dece i omladine koje obuhvataju uzrast, pol, mesto stanovanja, socijalne aktivnosti i broj godina školovanja.

#### 5.1.1. Uzrast ispitivane dece i omladine

Prosečan uzrast anketirane dece je 11 godina i 11 meseci sa standardnom devijacijom 4 godine i 2 meseca. Za analizu povezanosti grupa ispitanika i uzrasta dece (kontinuirano obeležje) korišćena je ANOVA (Tabela 1). Ne postoji statistički značajna razlika u uzrastu dece između različitih grupa ispitanika ( $F_{(2)} = 1,37$ ;  $p = 0,26$ ).

TABELA 1 - UZRAST DECE (GODINE): BROJ DECE (N), PROSEČNA VREDNOST (M), RASPON VREDNOSTI, STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U ODNOSU NA GRUPU ISPITANIKA

| Grupa ispitanika | Uzrast |       |      |       |      |                          |       |
|------------------|--------|-------|------|-------|------|--------------------------|-------|
|                  | N      | M     | min  | max   | SD   | Interval poverenja (95%) |       |
| <b>PID</b>       | 25     | 11,33 | 5,00 | 18,00 | 4,23 | 9,59                     | 13,07 |
| <b>JIA</b>       | 50     | 11,36 | 5,00 | 18,00 | 4,30 | 10,14                    | 12,58 |
| <b>Kontrola</b>  | 89     | 12,44 | 5,00 | 18,00 | 4,16 | 11,56                    | 13,32 |
| <b>Ukupno</b>    | 164    | 11,94 | 5,00 | 18,00 | 4,22 | 11,29                    | 12,59 |

$F_{(2)} = 1,4$ ;  $p = 0,258$

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

#### 5.1.2 Pol ispitivane dece i omladine

Od ukupno 164 anketirane dece, muške je bilo 98 (59,8%), a ženske 66 (40,2%).

Tabela 2 prikazuje broj i odnos muške i ženske dece u grupama ispitanika koji su obuhvaćeni našim istraživanjem. Postoji statistički značajna razlika u polu dece između različitih grupa ispitanika ( $\chi^2_{(2)} = 8,99$ ;  $p = 0,01$ ).

TABELA 2 – STRUKTURA ISPITIVANE DECE I OMLADINE PREMA POLU

| <b>Grupa ispitanika</b>            | <b>Pol</b>   |              |               |
|------------------------------------|--------------|--------------|---------------|
|                                    | Muški        | Ženski       | Ukupno        |
| <b>PID</b>                         | 21<br>21,4%  | 4<br>6,1%    | 25<br>15,2%   |
| <b>JIA</b>                         | 24<br>24,5%  | 26<br>39,4%  | 50<br>30,5%   |
| <b>Kontrola</b>                    | 53<br>54,1%  | 36<br>54,5%  | 89<br>54,3%   |
| <b>Ukupno</b>                      | 98<br>100,0% | 66<br>100,0% | 164<br>100,0% |
| $\chi^2_{(2)} = 8,99$ ; $p = 0,01$ |              |              |               |

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

### 5.1.3 Mesto stanovanja dece i adolescenata

Među anketiranim na selu živi 33 (20,1%), a u gradu 131 (79,9%). Tabela 3 prikazuje broj i odnos dece u grupama ispitanika u odnosu na mesto stanovanja. Postoji statistički značajna razlika između grupa ispitanika u odnosu na mesto stanovanja ( $\chi^2_{(2)} = 25,20$ ;  $p = 0,000$ ).

TABELA 3 – STRUKTURA ISPITIVANE DECE I OMLADINE U ODNOSU NA MESTO STANOVANJA

| <b>Grupa ispitanika</b> | <b>Mesto stanovanja</b> |            |             |
|-------------------------|-------------------------|------------|-------------|
|                         | Selo                    | Grad       | Ukupno      |
| <b>PID</b>              | 13<br>39,4%             | 12<br>9,2% | 25<br>15,2% |

| <b>Grupa ispitanika</b>           | <b>Mesto stanovanja</b> |               |               |
|-----------------------------------|-------------------------|---------------|---------------|
|                                   |                         |               |               |
| <b>JIA</b>                        | 13<br>39,4%             | 37<br>28,2%   | 50<br>30,5%   |
| <b>Kontrola</b>                   | 7<br>21,2%              | 82<br>62,6%   | 89<br>54,3%   |
| <b>Ukupno</b>                     | 33<br>100,0%            | 131<br>100,0% | 164<br>100,0% |
| $\chi^2_{(2)} = 25,20; p = 0,000$ |                         |               |               |

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

#### 5.1.4 Socijalne aktivnosti dece i omladine

Predškolsku ustanovu pohađa 25 (15,2%), a školu 139 (84,8%) dece. U tabeli 4 prikazan je broj i odnos dece u grupama ispitanika prema socijalnim aktivnostima, odnosno pohađanju škole ili vrtića. Postoji statistički značajna razlika u broju dece koja pohađaju predškolske ustanove odnosno idu u školu između različitih grupa ispitanika ( $\chi^2_{(2)} = 9,20; p = 0,01$ ).

TABELA 4 – STRUKTURA ISPITIVANE DECE I OMLADINE U ODNOSU NA SOCIJALNE AKTIVNOSTI

| <b>Grupa ispitanika</b>         | <b>Socijalne aktivnosti</b> |               |               |
|---------------------------------|-----------------------------|---------------|---------------|
|                                 | Predškolsko                 | Škola         | Ukupno        |
| <b>PID</b>                      | 3<br>12,0%                  | 22<br>15,8%   | 25<br>15,2%   |
| <b>JIA</b>                      | 14<br>56,0%                 | 36<br>25,9%   | 50<br>30,5%   |
| <b>Kontrola</b>                 | 8<br>32,0%                  | 81<br>58,3%   | 89<br>54,3%   |
| <b>Ukupno</b>                   | 25<br>100,0%                | 139<br>100,0% | 164<br>100,0% |
| $\chi^2_{(2)} = 9,20; p = 0,01$ |                             |               |               |

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

### 5.1.5 Broj godina školovanja

Prosečan broj godina školovanja anketirane dece je 5 godina i 6 meseci sa standardnom devijacijom 4 godine i 2 meseca. Za analizu povezanosti grupa ispitanika i broja godina školovanja korišćena je ANOVA (Tabela 5). Ne postoji statistički značajna razlika u broju godina školovanja između različitih grupa ispitanika ( $F_{(2)} = 2,17$ ;  $p = 0,12$ ).

TABELA 5 - BROJ GODINA ŠKOLOVANJA DECE (GODINE): BROJ DECE (N), PROSEČNA VREDNOST, RASPON VREDNOSTI (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U ODNOSU NA GRUPU ISPITANIKA

| Grupa ispitanika              | Broj godina školovanja |      |     |     |      |                          |
|-------------------------------|------------------------|------|-----|-----|------|--------------------------|
|                               | N                      | M    | min | max | SD   | Interval poverenja (95%) |
| <b>PID</b>                    | 25                     | 4,76 | 0   | 12  | 4,19 | 3,03   6,49              |
| <b>JIA</b>                    | 50                     | 4,78 | 0   | 12  | 3,83 | 3,69   5,87              |
| <b>Kontrola</b>               | 89                     | 6,11 | 0   | 12  | 4,23 | 5,22   7,00              |
| <b>Ukupno</b>                 | 164                    | 5,50 | 0   | 12  | 4,13 | 4,86   6,14              |
| $F_{(2)} = 2,17$ ; $p = 0,12$ |                        |      |     |     |      |                          |

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

## 5.2 Opšte karakteristike roditelja ispitivane dece i omladine

U okviru ovog poglavlja su prikazane opšte karakteristike roditelja ispitivane dece i omladine koje obuhvataju uzrast, zaposlenost roditelja, mesečni prihodi porodice.

### 5.2.1 Uzrast roditelja

Prosečan uzrast majki anketirane dece je 40 godina i 6 meseci sa standardnom devijacijom 6 godina i 7 meseci (Tabela 6). Postoji statistički značajna razlika u uzrastu majki anketirane dece između različitih grupa ispitanika ( $F_{(2)} = 7,93$ ;  $p = 0,001$ ).

TABELA 6 – UZRASST MAJKI (GODINE): BROJ MAJKI (N), PROSEČNA VREDNOST (M), RASPON VREDNOSTI, STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U ODNOSU NA GRUPU ISPITANIKA

| <b>Grupa ispitanika</b> | <b>Uzrast majke</b> |          |            |            |           |                                 |       |
|-------------------------|---------------------|----------|------------|------------|-----------|---------------------------------|-------|
|                         | <b>N</b>            | <b>M</b> | <b>min</b> | <b>max</b> | <b>SD</b> | <b>Interval poverenja (95%)</b> |       |
| <b>PID</b>              | 25                  | 40,40    | 27,00      | 59,00      | 8,07      | 37,07                           | 43,73 |
| <b>JIA</b>              | 50                  | 37,72    | 23,00      | 51,00      | 6,09      | 35,99                           | 39,45 |
| <b>Kontrola (K)</b>     | 89                  | 42,16    | 29,00      | 59,00      | 5,87      | 40,92                           | 43,39 |
| <b>Ukupno</b>           | 164                 | 40,54    | 23,00      | 59,00      | 6,57      | 39,52                           | 41,55 |

$F_{(2)} = 7,93$ ;  $p = 0,001$ ; Bonferoni post-hoc: PID vs. JIA  $p = 0,25$ ; PID vs. K  $p = 0,66$ ; JIA vs. K  $p = 0,000$

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Prosečan uzrast očeva je 44 godine i 3 meseca sa standardnom devijacijom 7 godina i 9 meseci (Tabela 7). Ne postoji statistički značajna razlika u uzrastu očeva između različitih grupa ispitanika ( $F_{(2)} = 2,57$ ;  $p = 0,08$ ).

TABELA 7 - UZRASST OČEVA (GODINE): BROJ OČEVA (N), PROSEČNA VREDNOST (M), OPSEG VREDNOSTI, STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA, I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U ODNOSU NA GRUPU ISPITANIKA

| <b>Grupa ispitanika</b> | <b>Uzrast oca</b> |          |            |            |           |                                 |       |
|-------------------------|-------------------|----------|------------|------------|-----------|---------------------------------|-------|
|                         | <b>N</b>          | <b>M</b> | <b>min</b> | <b>max</b> | <b>SD</b> | <b>Interval poverenja (95%)</b> |       |
| <b>PID</b>              | 25                | 45,00    | 35,00      | 71,00      | 9,01      | 41,28                           | 48,72 |
| <b>JIA</b>              | 50                | 42,22    | 27,00      | 62,00      | 7,10      | 40,20                           | 44,24 |
| <b>Kontrola (K)</b>     | 89                | 45,22    | 28,00      | 84,00      | 7,63      | 43,62                           | 46,83 |
| <b>Ukupno</b>           | 164               | 44,27    | 27,00      | 84,00      | 7,77      | 43,08                           | 45,47 |

$F_{(2)} = 2,57$ ;  $p = 0,08$ ; Bonferoni post-hoc: PID vs. JIA  $p = 0,43$ ; PID vs. K  $p = 1,000$ ; JIA vs. K  $p = 0,09$

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

### 5.2.2 Zaposlenost roditelja

U našem uzorku roditelja, od 164 majke zaposleno je 117 (71,3%), a nezaposleno 47 (28,7%) majki (Tabela 8). Postoji statistički značajna razlika u broju majki koje su zaposlene odnosno nezaposlene između različitih grupa ispitanika ( $\chi^2_{(2)} = 41,97$ ;  $p = 0,000$ ).

TABELA 8 – STRUKTURA MAJKI U ODNOSU NA RADNI STATUS

| <b>Grupa ispitanika</b>              | <b>Zaposlenost majke</b> |              |               |
|--------------------------------------|--------------------------|--------------|---------------|
|                                      | Da                       | Ne           | Ukupno        |
| <b>PID</b>                           | 10<br>8,5%               | 15<br>31,9%  | 25<br>15,2%   |
| <b>JIA</b>                           | 25<br>21,4%              | 25<br>53,2%  | 50<br>30,5%   |
| <b>Kontrola</b>                      | 82<br>70,1%              | 7<br>14,9%   | 89<br>54,3%   |
| <b>Ukupno</b>                        | 117<br>100,0%            | 47<br>100,0% | 164<br>100,0% |
| $\chi^2_{(2)} = 41,97$ ; $p = 0,000$ |                          |              |               |

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

U grupi očeva 122 (74,4%) je zaposleno, a 42 (25,6%) nezaposleno (Tabela 9). Ne postoji statistički značajna razlika u broju zaposlenih odnosno nezaposlenih očeva između različitih grupa ispitanika ( $F_{(2)} = 3,25$ ;  $p = 0,20$ ).

TABELA 9 – STRUKTURA OČEVA U ODNOSU NA RADNI STATUS

| <b>Grupa ispitanika</b>         | <b>Zaposlenost oca</b> |              |               |
|---------------------------------|------------------------|--------------|---------------|
|                                 | Da                     | Ne           | Ukupno        |
| <b>PID</b>                      | 15<br>12,3%            | 10<br>23,8%  | 25<br>15,2%   |
| <b>JIA</b>                      | 38<br>31,1%            | 12<br>28,6%  | 50<br>30,5%   |
| <b>Kontrola</b>                 | 69<br>56,6%            | 20<br>47,6%  | 89<br>54,3%   |
| <b>Ukupno</b>                   | 122<br>100,0%          | 42<br>100,0% | 164<br>100,0% |
| $\chi^2_{(2)} = 3,25; p = 0,20$ |                        |              |               |

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

### 5.2.3 Mesečni prihodi porodice

Prosečni mesečni prihodi porodica anketirane dece iznose 783,2 Eura sa standardnom devijacijom 525,3 Eura. Imajući u vidu da je vrednost standardne devijacije velika, može se zaključiti da je naš skup podataka bio vrlo heterogen zbog čega je podesnije koristiti medijanu mesečnih prihoda porodice koja iznosi 615,0 Eura. Za analizu povezanosti grupa ispitanika i mesečnih prihoda porodice (kontinuirano obeležje) korišćena je ANOVA (Tabela 10). Postoji statistički značajna razlika u prosečnim mesečnim prihodima porodice između različitih grupa ispitanika ( $F_{(2)} = 30,09; p = 0,000$ ).



TABELA 10 - MESEČNI PRIHODI PORODICE (EURO): N (BROJ ANKETIRANIH RODITELJA), PROSEČNA VREDNOST (M), RASPON VREDNOSTI, STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U ODNOSU NA GRUPU ISPITANIKA

| <b>Grupa ispitanika</b> | <b>Mesečni prihodi porodice</b> |          |            |            |           |               |         |
|-------------------------|---------------------------------|----------|------------|------------|-----------|---------------|---------|
|                         | <b>N</b>                        | <b>M</b> | <b>min</b> | <b>max</b> | <b>SD</b> | <b>95% IP</b> |         |
| <b>PID</b>              | 25                              | 427,60   | 100,00     | 1000,00    | 251,52    | 323,78        | 531,42  |
| <b>JIA</b>              | 50                              | 517,00   | 100,00     | 2000,00    | 359,51    | 414,83        | 619,17  |
| <b>Kontrola (K)</b>     | 89                              | 1032,58  | 200,00     | 2500,00    | 531,85    | 920,55        | 1144,62 |
| <b>Ukupno</b>           | 164                             | 783,17   | 100,00     | 2500,00    | 525,33    | 702,17        | 864,17  |

$F_{(2)} = 30,09$ ;  $p = 0,000$ ; Bonferoni post-hoc: PID vs. JIA  $p = 1,00$ , PID vs. K  $p = 0,000$ , JIA vs. K  $p = 0,000$

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

#### 5.2.4 Članstvo u udruženju roditelja

Među anketiranim je ukupno 15 od 60 ili 20,00% dece čiji su roditelji članovi udruženja roditelja (Tabela 11). Ne postoji statistički značajna razlika u broju roditelja koji su članovi udruženja roditelja između različitih grupa ispitanika ( $F_{(2)} = 3,38$ ;  $p > 0,05$ ).

TABELA 11 – STRUKTURA ISPITIVANIH U ODNOSU NA PODATAK O ČLANSTVU U UDRUŽENJU RODITELJA

| <b>Grupa ispitanika</b> | <b>Član udruženja</b> |             |              |
|-------------------------|-----------------------|-------------|--------------|
|                         | Da                    | Ne          | Ukupno       |
| <b>PID</b>              | 8                     | 17          | 25           |
| <b>JIA</b>              | 7                     | 43          | 50           |
| <b>Ukupno</b>           | 15<br>20,0%           | 60<br>80,0% | 75<br>100,0% |

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

### 5.3 Kliničke karakteristike ispitanika obolelih od primarnih imunodeficijencija

Kliničke karakteristike ispitanika obolelih od primarnih imunodeficijencija sadrže: telesnu visinu i težinu, BMI, prosečne vrednosti nivoa serumskih imunoglobulina, CRP, leukocita, hemoglobina, eritrocita, parametara plućnih funkcija (FVC i FEV1), prosečni uzrast pri prvoj infekciji, prvoj hospitalizaciji, postavljanju dijagnoze, vreme do postavljanja dijagnoze, trajanje bolesti, težinu bolesti, trajanje terapije intravenskih imunoglobulina, vrstu prve infekcije, komplikacije bolesti.

#### 5.3.1 Kliničke karakteristike ispitanika

U Tabeli 12 prikazana je distribucija obolelih od primarnih imunodeficijencija u odnosu na pripadnost određenoj podgrupi.

TABELA 12 – DISTRIBUCIJA ISPITIVANE DECE I OMLADINE U ODNOSU NA PID PODGRUPU (N = 25)

| <i>PID podgrupa</i>                | <i>N (%)</i> |
|------------------------------------|--------------|
| <i>X-vezana agamaglobulinemija</i> | 7 (28,0%)    |
| <i>IgA deficijencija</i>           | 3 (12,0%)    |
| <i>CVID</i>                        | 5 (20,0%)    |
| <i>HGB</i>                         | 2 (8,0%)     |
| <i>Ataxia-telangiectasia</i>       | 2 (8,0%)     |
| <i>IgG deficijencija</i>           | 4 (16,0%)    |
| <i>Nijmegen breakage sindrom</i>   | 1 (4,0%)     |
| <i>Di Georgeov sindrom</i>         | 1 (4,0%)     |

U Tabeli 13 prikazane su prosečne vrednosti i mere varijabiliteta kliničkih parametara obolelih od primarnih imunodeficijencija.

TABELA 13 – STRUKTURA ISPITIVANE DECE I OMLADINE U ODNOSU NA KLINIČKE KARAKTERISTIKE

| <b>Klinička varijabla</b>           | <b>Prosečna vrednost</b> | <b>Standardna devijacija</b> | <b>min</b> | <b>max</b> |
|-------------------------------------|--------------------------|------------------------------|------------|------------|
| <i>Telesna visina (cm)</i>          | 139,7                    | 24,5                         | 95,0       | 178,0      |
| <i>Telesna težina (kg)</i>          | 38,1                     | 19,2                         | 15,0       | 72,0       |
| <i>BMI (kg/m<sup>2</sup>)</i>       | 18,2                     | 4,2                          | 12,3       | 30,2       |
| <i>UPH (godine)</i>                 | 3,5                      | 3,7                          | 0,0        | 14,9       |
| <i>UPD (godine)</i>                 | 5,5                      | 3,2                          | 0,5        | 15,0       |
| <i>VPD (godine)</i>                 | 2,0                      | 2,3                          | 0,0        | 7,8        |
| <i>UPI (godine)</i>                 | 2,1                      | 2,4                          | 0,0        | 8,9        |
| <i>DTI (godine)</i>                 | 5,2                      | 4,8                          | 0,0        | 17,0       |
| <i>CRP (mg/l)</i>                   | 8,0                      | 8,1                          | 0,0        | 24,0       |
| <i>IgA (g/l)</i>                    | 0,5                      | 1,0                          | 0,06       | 4,6        |
| <i>IgG (g/l)</i>                    | 9,9                      | 8,3                          | 0,2        | 40,4       |
| <i>IgM (g/l)</i>                    | 0,6                      | 0,9                          | 0,02       | 3,1        |
| <i>Leukociti (x 10<sup>9</sup>)</i> | 9,9                      | 6,1                          | 4,1        | 34,0       |
| <i>FVC (%)</i>                      | 74,2                     | 17,8                         | 44,0       | 103,0      |
| <i>FEV 1 (%)</i>                    | 82,4                     | 20,2                         | 43,4       | 109,6      |
| <i>Hemoglobin (g/l)</i>             | 132,4                    | 12,5                         | 114,0      | 158,0      |
| <i>Eritrociti (10<sup>12</sup>)</i> | 4,9                      | 0,7                          | 2,3        | 5,9        |

*Legenda:* UPH - uzrast pri prvoj hospitalizaciji; UPD – uzrast pri postavljanju dijagnoze bolesti

VPD – vreme do postavljanja dijagnoze

UPI – uzrast pri prvoj infekciji

DTI – dužina trajanja terapije intravenskim imunoglobulinima

CRP – reaktivni protein C

FVC – forsirani vitalni kapacitet; FEV 1 – forsirani ekspiratorni volumen u prvoj sekundi

### 5.3.2 Trajanje bolesti

Prosečna dužina trajanja bolesti u grupi ispitanika obolelih od PID iznosi 5 godina i 10 meseci sa standardnom devijacijom 4 godine i 6 meseci, dok je u grupi obolelih od

JIA 3 godine i 11 meseci sa standardnom devijacijom 2 godine i 7 meseci (Tabela 14). Razlika u dužini trajanja bolesti između posmatranih grupa ispitanika je statistički značajna ( $t_{(73)} = 2,32$ ;  $p = 0,02$ ).

TABELA 14 - DUŽINA TRAJANJA BOLESTI (GODINE): BROJ ISPITANIKA (N), PROSEČNA VREDNOST, STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U ODNOSU NA GRUPU ISPITANIKA

| Grupa ispitanika | N  | Prosečna dužina trajanja bolesti | SD   | Interval poverenja (95%) |      | t (p vrednost) |
|------------------|----|----------------------------------|------|--------------------------|------|----------------|
|                  |    |                                  |      |                          |      |                |
| <b>PID</b>       | 25 | 5,84                             | 4,46 | 3,99                     | 7,68 | 2,32<br>0,02   |
| <b>JIA</b>       | 50 | 3,94                             | 2,62 | 3,19                     | 4,69 |                |

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

### 5.3.3 Težina bolesti

Obolela dece su razvrstana u odnosu na težinu bolesti u tri kategorije (Tabela 15). Razlika u težini bolesti između grupa ispitanika statistički je visoko značajna ( $\chi^2_{(2)} = 10,74$ ;  $p = 0,005$ ).

TABELA 15 – STRUKTURA ISPITIVANE DECE I OMLADINE U ODNOSU NA TEŽINU BOLESTI

| Grupa ispitanika | Težina bolesti |             |             |              |
|------------------|----------------|-------------|-------------|--------------|
|                  | Blaga          | Umerena     | Teška       | Ukupno       |
| <b>PID</b>       | 1<br>4,0%      | 18<br>72,0% | 6<br>24,0%  | 25<br>100,0% |
| <b>JIA</b>       | 20<br>40,0%    | 23<br>46,0% | 7<br>14,0%  | 50<br>100,0% |
| <b>Ukupno</b>    | 21<br>28,0%    | 41<br>54,7% | 13<br>17,3% | 75<br>100,0% |

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

### 5.3.4 Prva infekcija

U našem uzorku od ukupnog broja obolelih od primarnih imunodeficijencija 19 ispitanika ili 76,0% je navelo da im je prva infekcija bila pneumonija. U tabeli 16 prikazan je broj i proporcija ispitanika u odnosu na vrstu prve infekcije.

TABELA 16 – STRUKTURA ISPITIVANE DECE I OMLADINE U ODNOSU NA PRVU INFEKCIJU

| <b>Vrsta infekcije</b>     | <b>Broj ispitanika</b> | <b>% ispitanika</b> |
|----------------------------|------------------------|---------------------|
| <i>Otitis media acuta</i>  | 2                      | 8                   |
| <i>Pneumonia</i>           | 19                     | 76                  |
| <i>Sepsis</i>              | 1                      | 4                   |
| <i>Meningitis</i>          | 1                      | 4                   |
| <i>Gastroenterocolitis</i> | 1                      | 4                   |
| <i>Infekcija kože</i>      | 1                      | 4                   |
| <b>Ukupno</b>              | 25                     | 100                 |

### 5.3.5 Infekcija u poslednje četiri nedelje

Interesovalo nas je da li su oboleli od primarne imunodeficijencije imali infekciju u poslednje četiri nedelje u odnosu na momenat kada su intervjuisani. U tabeli 17 prikazan je broj i proporcija ispitanika u odnosu na podatak o tome da li su imali infekciju u poslednje četiri nedelje pred anketu.

TABELA 17 – STRUKTURA ISPITIVANE DECE I OMLADINE U ODNOSU NA PODATAK O INFEKCIJI U POSLEDNJE 4 NEDELJE PRED INTERVJU

| <b>Infekcija</b> | <b>Broj ispitanika</b> | <b>% ispitanika</b> |
|------------------|------------------------|---------------------|
| <b>Da</b>        | 4                      | 16                  |
| <b>Ne</b>        | 21                     | 84                  |
| <b>Ukupno</b>    | 25                     | 100                 |

### 5.3.6 Komplikacije bolesti

U grupi obolelih od PID 21 ili 84% ispitanika ima bar jednu komplikaciju bolesti. Tabela 18 prikazuje strukturu obolelih od PID u odnosu na prirodu komplikacije bolesti.

TABELA 18 – STRUKTURA ISPITIVANE DECE I OMLADINE U ODNOSU NA KOMPLIKACIJU BOLESTI

| Priroda komplikacije                 | Broj ispitanika | % ispitanika |
|--------------------------------------|-----------------|--------------|
| <i>Pulmološka</i>                    | 7               | 28           |
| <i>Gastroenterološka</i>             | 2               | 8            |
| <i>Pulmološka + ORL</i>              | 5               | 20           |
| <i>Pulmološka + neurološka</i>       | 4               | 16           |
| <i>Pulmološka + neurološka + ORL</i> | 3               | 12           |
| <i>Bez komplikacija</i>              | 4               | 16           |
| <b>Ukupno</b>                        | 25              | 100          |

## 5.4 Kvalitet života povezan sa zdravljem

Rezultati procene kvaliteta života povezanog sa zdravljem prikazani su za svaku pojedinačnu skalu, i to najpre za verzije upitnika za decu i adolescente, a potom za roditelje.

### 5.4.1 Analiza pojedinačnih skala Pedijatrijskog upitnika o kvalitetu života

(*Pediatric Quality of life Inventory<sup>TM</sup> – PedsQL<sup>TM</sup>*) – verzije upitnika za decu

Za poređenje razlika u skorovima upitnika za decu među grupama ispitanika korišćena je analiza kovarijanse (ANCOVA) u kojoj su kao kovarijate uzeti pol i mesto stanovanja deteta. Ove varijable su se statistički značajno razlikovale između tri grupe ispitanika i stoga je njihov uticaj kontrolisan u analizi varijanse.

#### 5.4.1.1 Skala fizičkog zdravlja

Srednje vrednosti skora na skali Fizičkog zdravlja PedsQL upitnika sa standardnim devijacijama, 95% intervalom poverenja i nivoom statističke značajnosti ispitivanih razlika po grupama, prikazani su u tabeli 19. Prema iskazu dece i

adolescenata, najniži skor na skali Fizičkog zdravlja PedsQL upitnika imali su oboleli od PID (77, 47), i to na nivou statistički značajne razlike ( $p = 0,05$ ). Međutim, razlike u vrednostima skora između ispitivanih grupa (PID i JIA, PID i kontrolna grupa zdravih, JIA i kontrolna grupa zdravih) nisu bile statistički značajne ( $p > 0,05$ ).

TABELA 19 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPA ZA PEDSQL UPITNIK

| PedsQL  | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F*<br>(p vrednost) |
|---|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------|
|   |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                    |
| <b>Fizičko zdravlje</b>   | PID, N = 19      | 77,47 | 16,85 | 69,35         | 85,59          | 2,55<br>(0,05)     |
|   | JIA, N = 35      | 77,50 | 18,79 | 71,04         | 83,96          |                    |
|   | Kontrola, N = 77 | 83,40 | 11,68 | 80,75         | 86,05          |                    |
|   | Ukupno, N = 131  | 80,96 | 14,83 | 78,39         | 83,53          |                    |
| ANCOVA korigovana za pol deteta i mesto stanovanja deteta.  |                  |       |       |               |                |                    |
| Bonferoni-korigovani: PID vs. JIA, $p = 1,00$ ; PID vs. Kontrola, $p = 1,00$ ; JIA vs. Kontrola, $p = 0,48$ |                  |       |       |               |                |                    |

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

#### 5.4.1.2 Skala emocionalnog funkcionisanja

U tabeli 20 prikazane su srednje vrednosti skora na skali Emocionalnog funkcionisanja PedsQL upitnika sa standardnim devijacijama, 95% intervalom poverenja i nivoom statističke značajnosti ispitivanih razlika po grupama. Najniži skor na skali Emocionalnog funkcionisanja imaju oboleli od PID (69,21) što je statistički značajno niže u odnosu na obolele od JIA ( $p = 0,03$ ). Ostale razlike u vrednostima skora između ispitivanih grupa nisu bile statistički značajne ( $p > 0,05$ ).

TABELA 20 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPA ZA PEDSQL UPITNIK

| PedsQL                            | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F*<br>(p vrednost) |
|-----------------------------------|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------|
|                                   |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                    |
| <b>Emocionalno funkcionisanje</b> | PID, N = 19      | 69,21 | 20,36 | 59,40         | 79,03          | 2,25<br>(0,07)     |
|                                   | JIA, N = 35      | 82,43 | 20,84 | 75,27         | 89,59          |                    |
|                                   | Kontrola, N = 77 | 75,32 | 16,47 | 71,58         | 79,06          |                    |
|                                   | Ukupno, N = 131  | 76,33 | 18,64 | 73,11         | 79,56          |                    |

ANCOVA korigovana za pol deteta i mesto stanovanja deteta.  
Bonferoni-korigovani: PID vs. JIA, p = 0,03; PID vs. Kontrola, p = 0,54; JIA vs. Kontrola, p = 0,15

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

#### 5.4.1.3 Skala socijalnog funkcionisanja

Srednje vrednosti skora na skali Socijalnog funkcionisanja sa standardnim devijacijama, 95% intervalom poverenja i nivoom statističke značajnosti ispitivanih razlika po grupama, prikazani su u tabeli 21. Najniži skor na skali Socijalnog funkcionisanja ima grupa ispitanika obolelih od PID (79,74). Vrednosti skora između ispitivanih grupa PID i JIA, kao i PID i kontrolne grupe zdravih se statistički značajno razlikuju.

TABELA 21 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPA ZA PEDSQL UPITNIK

| PedsQL                          | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F*<br>(p vrednost) |
|---------------------------------|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------|
|                                 |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                    |
| <b>Socijalno funkcionisanje</b> | PID, N = 19      | 79,74 | 24,52 | 67,92         | 91,56          | 4,29<br>(0,003)    |
|                                 | JIA, N = 35      | 89,14 | 15,46 | 83,83         | 94,45          |                    |
|                                 | Kontrola, N = 77 | 93,63 | 8,09  | 91,79         | 95,47          |                    |
|                                 | Ukupno, N = 131  | 90,41 | 14,39 | 87,93         | 92,91          |                    |

ANCOVA korigovana za pol deteta i mesto stanovanja deteta.  
Bonferoni-korigovani: PID vs. JIA, p = 0,03; PID vs. Kontrola, p < 0,001; JIA vs. Kontrola, p = 0,28

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis



## 5.4.1.4 Skala školskog funkcionisanja

U tabeli 22 prikazane su srednje vrednosti skora na skali Školskog funkcionisanja PedsQL upitnika sa standardnim devijacijama, 95% intervalom poverenja i nivoom statističke značajnosti ispitivanih razlika po grupama. Najniži skor imaju deca i adolescenti oboleli od PID (72,37), što je na nivou statistički značajne razlike ( $p = 0,05$ ). Razlike u vrednostima skora između grupa PID i JIA, PID i kontrolne grupe zdravih, kao ni između grupe JIA i kontrolne grupe zdravih nisu bile statistički značajne ( $p > 0,05$ ).

TABELA 22 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPA ZA PEDSQL UPITNIK

| PedsQL                 | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F*<br>(p vrednost) |
|------------------------|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------|
|                        |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                    |
| Školsko funkcionisanje | PID, N = 19      | 72,37 | 23,36 | 61,11         | 83,63          | 2,41<br>(0,05)     |
|                        | JIA, N = 35      | 84,71 | 14,90 | 79,60         | 89,83          |                    |
|                        | Kontrola, N = 77 | 82,27 | 15,97 | 78,64         | 85,89          |                    |
|                        | Ukupno, N = 127  | 81,48 | 17,26 | 78,51         | 84,47          |                    |

ANCOVA korigovana za pol deteta i mesto stanovanja deteta.  
Bonferoni-korigovani: PID vs. JIA,  $p = 0,19$ ; PID vs. Kontrola,  $p = 0,56$ ; JIA vs. Kontrola,  $p = 1,00$

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

## 5.4.1.5 Skala psihosocijalnog zdravlja

Srednje vrednosti skora na skali Psihosocijalnog zdravlja sa standardnim devijacijama, 95% intervalom poverenja i nivoom statističke značajnosti ispitivanih razlika po grupama, prikazani su u tabeli 23.

Deca i adolescenti oboleli od primarnih imunodeficijencija su imali najniži skor i na skali Psihosocijalnog zdravlja (73,77). Razlika u vrednostima skora na skali Psihosocijalnog zdravlja između grupa PID i JIA, kao i PID i kontrolne grupe zdravih je statistički značajna

TABELA 23 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPA ZA PEDSQL UPITNIK

| PedsQL                         | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F*<br>(p vrednost) |
|--------------------------------|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------|
|                                |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                    |
| <b>Psihosocijalno zdravlje</b> | PID, N = 19      | 73,77 | 16,53 | 65,81         | 81,74          | 3,16<br>(0,02)     |
|                                | JIA, N = 35      | 85,43 | 13,70 | 80,72         | 90,14          |                    |
|                                | Kontrola, N = 77 | 83,75 | 10,16 | 81,44         | 86,05          |                    |
|                                | Ukupno, N = 131  | 82,75 | 12,71 | 80,55         | 84,95          |                    |

ANCOVA korigovana za pol deteta i mesto stanovanja deteta.  
Bonferoni-korigovani: PID vs. JIA, p = 0,006; PID vs. Kontrola, p = 0,02; JIA vs. Kontrola, p = 1,00

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

#### 5.4.1.6 Ukupni QOL skor

U tabeli 24 prikazane su srednje vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika sa standardnim devijacijama, 95% intervalom poverenja i nivoom statističke značajnosti ispitivanih razlika po grupama.

TABELA 24 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPA ZA PEDSQL UPITNIK

| PedsQL             | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F*<br>(p vrednost) |
|--------------------|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------|
|                    |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                    |
| <b>Ukupni skor</b> | PID, N = 19      | 74,70 | 15,61 | 67,17         | 82,22          | 2,67<br>(0,04)     |
|                    | JIA, N = 35      | 83,45 | 13,85 | 78,69         | 88,20          |                    |
|                    | Kontrola, N = 77 | 83,66 | 9,38  | 81,53         | 85,79          |                    |
|                    | Ukupno, N = 131  | 82,30 | 12,05 | 80,22         | 84,39          |                    |

ANCOVA korigovana za pol deteta i mesto stanovanja deteta.  
Bonferoni-korigovani: PID vs. JIA, p = 0,05; PID vs. Kontrola, p = 0,05; JIA vs. Kontrola, p = 1,00

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Prema iskazu dece i adolescenata, najniži ukupni skor PedsQL upitnika imala su

deca i adolescenti sa primarnim imunodeficijencijama (74,70). Vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika su se statistički značajno razlikovale između ispitivanih grupa ( $p < 0,05$ ). Razlika u vrednostima ukupnog skora PedsQL upitnika između grupa PID i JIA, kao i između PID i kontrolne grupe zdravih je na nivou statistički značajne razlike ( $p = 0,05$ ).

#### 5.4.2 Analiza pojedinačnih skala Pedijatrijskog upitnika o kvalitetu života (Pediatric Quality of life Inventory<sup>TM</sup> –PedsQL<sup>TM</sup>) – verzije upitnika za roditelje

Za poređenje razlika u skorovima upitnika za roditelje među grupama ispitanika korišćena je analiza kovarijanse (ANCOVA) u kojoj su kao kovarijate uzete sledeće varijable: uzrast majke, zaposlenost majke i prosečni mesečni prihodi porodice. Ove varijable su se statistički značajno razlikovale između tri grupe ispitanika i stoga je njihov uticaj kontrolisan u analizi varijanse.

##### 5.4.2.1 Skala fizičkog zdravlja

U tabeli 25 prikazane su srednje vrednosti skora na skali Fizičkog zdravlja roditeljske verzije PedsQL upitnika sa standardnim devijacijama, 95% intervalom poverenja i nivoom statističke značajnosti ispitivanih razlika po grupama.

TABELA 25 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPE ZA PEDSQL UPITNIK

| PedsQL                  | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F <sup>*</sup><br>(p vrednost) |
|-------------------------|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------------------|
|                         |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                                |
| <b>Fizičko zdravlje</b> | PID, N = 25      | 66,00 | 24,09 | 56,06         | 75,95          | 2,41<br>(0,09)                 |
|                         | JIA, N = 50      | 75,31 | 20,51 | 69,48         | 81,14          |                                |
|                         | Kontrola, N = 89 | 83,25 | 16,51 | 79,77         | 86,73          |                                |
|                         | Ukupno, N = 164  | 78,20 | 19,96 | 75,12         | 81,28          |                                |

ANCOVA korigovana za godine starosti majke, zaposlenost majke i mesečna primanja roditelja.

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Prema iskazu roditelja, deca i adolescenti oboleli od PID imaju najniži skor (66,00) na skali Fizičkog zdravlja, ali razlika nije statistički značajna ( $p > 0,05$ ).

## 5.4.2.2 Skala emocionalnog funkcionisanja

Srednje vrednosti skora na skali Emocionalnog funkcionisanja PedsQL upitnika sa standardnim devijacijama, 95% intervalom poverenja i nivoom statističke značajnosti ispitivanih razlika po grupama, prikazani su u tabeli 26.

TABELA 26 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPA ZA PEDSQL UPITNIK

| PedsQL   | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F*<br>(p vrednost) |
|--|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------|
|  |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                    |
| <b>Emocionalno funkcionisanje</b>  | PID, N = 25      | 63,00 | 21,70 | 54,04         | 71,96          | 3,51<br>(0,005)    |
|  | JIA, N = 50      | 75,50 | 19,85 | 69,86         | 81,14          |                    |
|  | Kontrola, N = 89 | 76,63 | 16,78 | 73,09         | 80,17          |                    |
|  | Ukupno, N = 164  | 74,21 | 19,05 | 71,27         | 77,15          |                    |
| ANCOVA korigovana za godine starosti majke, zaposlenost majke, i mesečna primanja roditelja<br>Bonferoni-korigovani: PID vs. JIA, p = 0,03; PID vs. Kontrola, p = 0,28; JIA vs. Kontrola, p = 1,00 |                  |       |       |               |                |                    |

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Emocionalno funkcionisanje deca i adolescenata obolelih od primarnih imunodeficijencija se nije razlikovalo od zdrave dece ( $p > 0,05$ ), a bilo je značajno lošije u odnosu na obolele od JIA ( $p < 0,05$ ).

## 5.4.2.3 Skala socijalnog funkcionisanja

U tabeli 27 prikazane su srednje vrednosti skora na skali Socijalnog funkcionisanja PedsQL upitnika sa standardnim devijacijama, 95% intervalom poverenja i nivoom statističke značajnosti ispitivanih razlika po grupama.

Prema iskazu roditelja, deca i adolescenti oboleli od PID imaju statistički značajno najlošije socijalno funkcionisanje ( $p < 0,01$ ). ANCOVA je pokazala da je razlika u skorovima statistički značajna između grupa PID i JIA, kao i PID i kontrolne grupe zdravih ( $p < 0,01$ ).

TABELA 27 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPA ZA PEDS QL UPITNIK

| PedsQL                          | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F*<br>(p vrednost) |
|---------------------------------|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------|
|                                 |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                    |
| <b>Socijalno funkcionisanje</b> | PID, N = 25      | 77,40 | 20,87 | 68,78         | 86,02          | 4,77<br>(0,000)    |
|                                 | JIA, N = 50      | 92,10 | 11,25 | 88,90         | 95,30          |                    |
|                                 | Kontrola, N = 89 | 92,42 | 13,17 | 89,64         | 95,19          |                    |
|                                 | Ukupno, N = 164  | 90,03 | 14,99 | 87,72         | 92,34          |                    |

ANCOVA korigovana za godine starosti majke, zaposlenost majke, i mesečna primanja roditelja.  
Bonferoni-korigovani: PID vs. JIA,  $p < 0,001$ ; PID vs. Kontrola,  $p < 0,001$ ; JIA vs. Kontrola,  $p = 1,00$

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

#### 5.4.2.4 Skala školskog funkcionisanja

Srednje vrednosti skora na skali Školskog funkcionisanja PedsQL upitnika sa standardnim devijacijama, 95% intervalom poverenja i nivoom statističke značajnosti ispitivanih razlika po grupama, prikazani su u tabeli 28.

TABELA 28 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPA ZA PEDS QL UPITNIK

| PedsQL                        | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F*<br>(p vrednost) |
|-------------------------------|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------|
|                               |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                    |
| <b>Školsko funkcionisanje</b> | PID, N = 25      | 61,00 | 27,31 | 49,73         | 72,27          | 9,34<br>(0,000)    |
|                               | JIA, N = 50      | 84,20 | 15,27 | 79,86         | 88,54          |                    |
|                               | Kontrola, N = 89 | 83,65 | 15,75 | 80,33         | 86,97          |                    |
|                               | Ukupno, N = 164  | 80,37 | 19,54 | 77,35         | 83,38          |                    |

ANCOVA korigovana za godine starosti majke, zaposlenost majke, i mesečna primanja roditelja.  
Bonferoni-korigovani: PID vs. JIA,  $p < 0,001$ ; PID vs. Kontrola,  $p < 0,001$ ; JIA vs. Kontrola,  $p = 0,62$

Legenda: PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Najniži skor na skali Školskog funkcionisanja, prema izjavi roditelja, ima grupa ispitanika obolelih od PID (61,00), što je statistički značajna razlika ( $p < 0,01$ ). Razlike

u vrednostima skora između grupa PID i JIA, kao i PID i kontrolne grupe zdravih su takođe statistički značajne ( $p < 0,01$ ).

#### 5.4.2.5 Skala psihosocijalnog zdravlja

U tabeli 29 prikazane su prosečne vrednosti skora na skali Psihosocijalnog zdravlja ispitivanih grupa, sa merama varijabiliteta i nivoom statističke značajnosti razlika.

TABELA 29 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPE ZA PEDSQL UPITNIK

| PedsQL                         | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F*<br>(p vrednost) |
|--------------------------------|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------|
|                                |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                    |
| <b>Psihosocijalno zdravlje</b> | PID, N = 25      | 67,13 | 17,92 | 59,74         | 74,53          | 8,49<br>(0,000)    |
|                                | JIA, N = 50      | 83,93 | 12,13 | 80,49         | 87,38          |                    |
|                                | Kontrola, N = 89 | 84,23 | 12,66 | 81,57         | 86,90          |                    |
|                                | Ukupno, N = 164  | 81,54 | 14,68 | 79,27         | 83,80          |                    |

ANCOVA korigovana za godine starosti majke, zaposlenost majke, i mesečna primanja roditelja.  
Bonferoni-korigovani: PID vs. JIA,  $p < 0,001$ ; PID vs. Kontrola,  $p < 0,001$ ; JIA vs. Kontrola,  $p = 0,93$

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Najniži skor na skali Psihosocijalnog zdravlja ima grupa ispitanika obolelih od PID (67,13), što je statistički značajna razlika ( $p < 0,01$ ). Razlike u vrednostima skora između grupa PID i JIA, kao i PID i kontrolne grupe zdravih su takođe statistički značajne ( $p < 0,01$ ).

#### 5.4.2.6 Ukupni QOL skor

Srednje vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika sa standardnim devijacijama, 95% intervalom poverenja i nivoom statističke značajnosti ispitivanih razlika po grupama, prikazani su u tabeli 30.

TABELA 30 – SREDNJA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), INTERVAL POVERENJA (IP) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) ISPITIVANIH GRUPA ZA PEDSQL UPITNIK

| PedsQL  | Grupa            | M     | SD    | 95% IP        |                | F <sup>*</sup><br>(p vrednost) |
|---|------------------|-------|-------|---------------|----------------|--------------------------------|
|   |                  |       |       | Donja granica | Gornja granica |                                |
| <b>Ukupni skor</b>  | PID, N = 25      | 66,85 | 17,51 | 59,62         | 74,08          | 8,47<br>(0,000)                |
|   | JIA, N = 50      | 81,78 | 13,15 | 78,04         | 85,51          |                                |
|   | Kontrola, N = 89 | 83,99 | 12,34 | 81,39         | 86,59          |                                |
|   | Ukupno, N = 164  | 80,70 | 14,66 | 78,44         | 82,96          |                                |
| ANCOVA korigovana za godine starosti majke, zaposlenost majke, i mesečna primanja roditelja.<br>Bonferoni-korigovani: PID vs. JIA, p < 0,001; PID vs. Kontrola, p < 0,001; JIA vs. Kontrola, p = 1,00 |                  |       |       |               |                |                                |

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Prema iskazu roditelja, deca i adolescenti sa primarnim imunodeficijencijama imaju statistički značajno najniži ukupni skor PedsQL upitnika (66,85). Razlike u vrednostima ukupnog skora između grupa PID i JIA, kao i PID i kontrolne grupe zdravih su takođe statistički značajne ( $p < 0,01$ ).

#### 5.4.3 Pedijatrijski upitnik o kvalitetu života (Pediatric Quality of life Inventory<sup>TM</sup> – PedsQL<sup>TM</sup>) i Pretraga anksioznih poremećaja (Screen for Child Anxiety Related Disorder –SCARED)

U grupi obolelih od PID značajne anksiozne simptome prema izjavi dece imalo je 27,8% ispitanika odnosno 24,0% prema izjavi roditelja. Značajne depresivne simptome prema iskazu dece imalo je 11,8% ispitanika odnosno 20,0% na osnovu roditeljskog iskaza. Raspodela ispitanika iz različitih grupa u odnosu na vrednost ukupnog skora SCARED i MFQ upitnika iznad graničnih vrednosti prikazana je u tabeli 31.

TABELA 31 – RASPODELA DECE I OMLADINE U ISPITIVANIM GRUPAMA U ODNOSU NA UKUPNI SKOR SCARED I MFQ UPITNIKA IZNAD GRANIČNIH VREDNOSTI

| <b>Skale</b>              | <b>Verzije upitnika</b> | <b>PID (%)</b> | <b>JIA (%)</b> | <b>Kontrola (%)</b> | <b><math>\chi^2</math> test (p)</b> |
|---------------------------|-------------------------|----------------|----------------|---------------------|-------------------------------------|
| <b>Ukupni SCARED skor</b> | Roditelji               | 6 (24,0)       | 4 (8,0)        | 7 (7,9)             | 5,90 (0,05)                         |
|                           | Deca                    | 5 (27,8)       | 5 (14,3)       | 8 (10,5)            | 3,61 (0,16)                         |
| <b>Ukupni MFQ skor</b>    | Roditelji               | 5 (20,0)       | 3 (6,0)        | 5 (5,6)             | 5,90 (0,05)                         |
|                           | Deca                    | 2 (10,5)       | 3 (10,0)       | 4 (6,00)            | 0,71 (0,70)                         |

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Na osnovu dečjeg iskaza, ne postoji statistički značajna razlika u broju dece sa klinički značajnim anksioznim i depresivnim simptomima među ispitivanim grupama ( $\chi^2_{\text{SCARED}} = 3,61$ ;  $p = 0,16$ ;  $\chi^2_{\text{MFQ}} = 0,87$ ;  $p = 0,65$ ), dok je prema roditeljskom iskazu statistički značajno više dece sa PID koja imaju anksioznost i depresivnost u klinički relevantnom opsegu u odnosu na preostale dve grupe ispitanika ( $\chi^2_{\text{SCARED}} = 5,90$ ;  $p = 0,05$ ;  $\chi^2_{\text{MFQ}} = 5,90$ ;  $p = 0,05$ ).

Interesovalo nas je da li se kvalitet života povezan sa zdravljem procenjivan preko vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika razlikuje u grupama ispitanika u odnosu na to da li je ispitanik identifikovan da ima značajan anksiozni problem (cut-off point  $\geq 25$ ).

U tabeli 32 su prikazane srednje vrednosti (sa standardnim devijacijama) ukupnih skorova PedsQL upitnika za decu i adolescente posmatranih grupa ispitanika u odnosu na prisustvo anksioznih simptoma merenih ukupnim SCARED skorom iznad graničnih vrednosti.



TABELA 32 - KVALITET ŽIVOTA (PEDSQTOTAL) I ANKSIOZNI SIMPTOMI (SCAREDTOTAL): N (BROJ ANKETIRANE DECE), PROSEČNA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U ODNOSU NA GRUPU ISPITANIKA

| <b>Grupa ispitanika</b> | <b>Anksiozni simptomi</b> | <b>PedsQLtotal</b> |          |           |
|-------------------------|---------------------------|--------------------|----------|-----------|
|                         |                           | <b>N</b>           | <b>M</b> | <b>SD</b> |
| <b>PID</b>              | Ne                        | 14                 | 80,70    | 12,28     |
|                         | Da                        | 5                  | 57,88    | 11,25     |
| <b>JIA</b>              | Ne                        | 30                 | 87,48    | 9,28      |
|                         | Da                        | 5                  | 59,25    | 12,29     |
| <b>Kontrola</b>         | Ne                        | 68                 | 84,53    | 8,58      |
|                         | Da                        | 8                  | 74,24    | 10,18     |
| <b>Ukupno</b>           | Ne                        | 112                | 84,97    | 9,36      |
|                         | Da                        | 18                 | 65,53    | 13,13     |

F=6,13; p< 0,01; Bonferoni post-hoc: PID vs. JIA, p < 0,01; PID vs. Kontrola, p < 0,01; JIA vs. Kontrola p = 1,00

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Deca i adolescenti sa anksioznim problemom u značajnom stepenu (cut-off point  $\geq 25$ ) su imali statistički značajno niže vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika u svim grupama ispitanika ( $p < 0,01$ ). Postoji statistički značajna razlika u vrednostima ukupnog skora PedsQL upitnika dece i adolescenata sa značajnim anksioznim problemima između grupa PID i JIA, kao i između grupe obolelih od PID i kontrolne grupe zdravih ( $p < 0,01$ ).

U tabeli 33 su prikazane srednje vrednosti (sa standardnim devijacijama) ukupnih skorova PedsQL roditeljskih verzija upitnika posmatranih grupa ispitanika, u odnosu na prisustvo anksioznih simptoma merenih ukupnim SCARED skorom iznad graničnih vrednosti.

TABELA 33 - KVALITET ŽIVOTA (PEDSQTOTAL) I ANKSIOZNI SIMPTOMI (SCAREDTOTAL): N (BROJ ANKETIRANIH RODITELJA), PROSEČNA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U ODNOSU NA GRUPU ISPITANIKA

| <b>Grupa ispitanika</b> | <b>Anksiozni simptomi</b> | <b>PedsQLtotal</b> |          |           |
|-------------------------|---------------------------|--------------------|----------|-----------|
|                         |                           | <b>N</b>           | <b>M</b> | <b>SD</b> |
| <b>PID</b>              | Ne                        | 19                 | 70,70    | 16,78     |
|                         | Da                        | 6                  | 54,66    | 14,93     |
| <b>JIA</b>              | Ne                        | 46                 | 83,78    | 11,37     |
|                         | Da                        | 4                  | 58,75    | 10,77     |
| <b>Kontrola</b>         | Ne                        | 82                 | 85,54    | 10,28     |
|                         | Da                        | 7                  | 65,78    | 19,65     |
| <b>Ukupno</b>           | Ne                        | 147                | 83,07    | 12,52     |
|                         | Da                        | 17                 | 60,20    | 16,18     |

F=0,56; p=0,57; Bonferoni post-hoc: PID vs. JIA, p < 0,000; PID vs. Kontrola, p < 0,000; JIA vs. Kontrola p = 0,91

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Deca i adolescenti sa značajnim anksioznim problemom (cut-off point  $\geq 25$ ) su i prema roditeljskoj izjavi imali u proseku niže vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika u svim grupama ispitanika, ali ta razlika nije bila statistički značajna. U roditeljskim verzijama upitnika postoji statistički značajna razlika u vrednostima ukupnog skora PedsQL upitnika dece i adolescenata sa značajnim anksioznim problemima i to kako između grupa PID i JIA, tako i između grupe obolelih od PID i kontrolne grupe zdravih ( $p < 0,01$ ).

Zanimalo nas je da li se kvalitet života povezan sa zdravljem procenjuvan preko vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika razlikuje u grupi obolelih od primarne imunodeficijencije u odnosu na to da li je ispitanik identifikovan da ima anksiozni problem u značajnom stepeni (cut-off point  $\geq 25$ ).

U tabeli 34 su prikazane srednje vrednosti (standardna devijacija) ukupnih skorova PedsQL upitnika verzija za roditelje i decu u grupi obolelih od PID u odnosu na

prisustvo anksioznih simptoma merenih ukupnim SCARED skorom iznad graničnih vrednosti i veličina efekta (d).

TABELA 34 - KVALITET ŽIVOTA (PEDSQLTOTAL) I ANKSIOZNI SIMPTOMI (SCAREDTOTAL): N (BROJ ANKETIRANIH RODITELJA I DECE), PROSEČNA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD), NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) I VELIČINA EFEKTA (D) U GRUPI OBOLELIH OD PID

|                    | <i>Anksiozni simptomi</i> |    | <i>N</i> | <i>M</i> | <i>SD</i> | <i>t, df</i><br><i>(p vrednost), d</i> |
|--------------------|---------------------------|----|----------|----------|-----------|--|
| <i>PedsQLtotal</i> | <i>PID (deca)</i>         | Ne | 14       | 80,70    | 12,28     | 3,64, 17<br>(0,002),<br>d = 1,95       |
|                    |                           | Da | 5        | 57,88    | 11,25     |  |
|                    | <i>PID (roditelji)</i>    | Ne | 19       | 70,70    | 16,78     | 2,09, 23<br>(0,05),<br>d = 1,01        |
|                    |                           | Da | 6        | 54,66    | 14,93     |  |

Deca i adolescenti oboleli od PID sa značajnim anksioznim problemima (cut-off point  $\geq 25$ ) imaju značajno lošiji kvalitet života, kako na osnovu roditeljske procene, tako i na osnovu samoprocene ( $p < 0,01$ ). Na osnovu veličine efekta (d) zapažamo da postoji visoka povezanost vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika i ukupnog skora SCARED upitnika. Takođe, deca ( $d = 1,95$ ) pridaju veći značaj svojim anksioznim tegobama koje im narušavaju kvalitet života nego roditelji ( $d = 1,01$ ).

#### 5.4.4. Pedijatrijski upitnik o kvalitetu života (Pediatric Quality of life Inventory<sup>TM</sup> –PedsQL<sup>TM</sup>) i MFQ

Na osnovu cut-off vrednosti skora MFQ upitnika, 21 i više u roditeljskoj i 27 i više u dečjoj verziji, identifikovani su ispitanici koji su imali depresivne simptome u klinički relevantnom opsegu. Želeli smo da vidimo da li se kvalitet života povezan sa zdravljem procenjivan preko vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika razlikuje u grupama ispitanika u odnosu na to da li je ispitanik identifikovan da ima značajne depresivne simptome.

U tabeli 35 su prikazane srednje vrednosti (standardna devijacija) ukupnih skorova PedsQL upitnika verzija za decu i adolescente posmatranih grupa ispitanika u odnosu na prisustvo depresivnih simptoma merenih ukupnim MFQ skorom iznad graničnih vrednosti.

TABELA 35 - KVALITET ŽIVOTA (PESQLTOTAL) I DEPRESIVNI SIMPTOMI (MFQTOTAL): N (BROJ ANKETIRANE DECE), PROSEČNA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U ODNOSU NA GRUPU ISPITANIKA

| <b>Grupa ispitanika</b> | <b>Depresivni simptomi</b> | <b>PedsQLtotal</b> |          |           |
|-------------------------|----------------------------|--------------------|----------|-----------|
|                         |                            | <b>N</b>           | <b>M</b> | <b>SD</b> |
| <b>PID</b>              | Ne                         | 17                 | 75,82    | 16,17     |
|                         | Da                         | 2                  | 65,16    | 0,22      |
| <b>JIA</b>              | Ne                         | 27                 | 83,66    | 12,35     |
|                         | Da                         | 3                  | 61,46    | 13,08     |
| <b>Kontrolna</b>        | Ne                         | 63                 | 82,80    | 8,24      |
|                         | Da                         | 4                  | 73,20    | 13,85     |
| <b>Ukupno</b>           | Ne                         | 107                | 81,78    | 11,17     |
|                         | Da                         | 9                  | 67,50    | 12,08     |

F=1,26; p=0,29; Bonferoni post-hoc: PID vs. JIA, p = 1,00; PID vs. Kontrola, p = 0,28 ; JIA vs. Kontrola p = 0,64

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Deca i adolescenti sa depresivnim simptomima u značajnom stepenu imali su u proseku niže vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika u svim grupama ispitanika, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ).

U tabeli 36 su prikazane srednje vrednosti (standardna devijacija) ukupnih skorova PedsQL upitnika verzije za roditelje posmatranih grupa ispitanika u odnosu na prisustvo depresivnih simptoma merenih ukupnim MFQ skorom iznad graničnih vrednosti.

TABELA 36 - KVALITET ŽIVOTA (PedsQLtotal) I DEPRESIVNI SIMPTOMI (MFQtotal): N (BROJ ANKETIRANIH RODITELJA), PROSEČNA VREDNOST (M), STANDARDNA DEVIJACIJA (SD) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U ODNOSU NA GRUPU ISPITANIKA

| <b>Grupa ispitanika</b> | <b>Depresivni simptomi</b> | <b>PedsQLtotal</b> |          |           |
|-------------------------|----------------------------|--------------------|----------|-----------|
|                         |                            | <b>N</b>           | <b>M</b> | <b>SD</b> |
| <b>PID</b>              | Ne                         | 20                 | 69,24    | 16,65     |
|                         | Da                         | 5                  | 57,28    | 19,46     |
| <b>JIA</b>              | Ne                         | 47                 | 83,13    | 11,92     |
|                         | Da                         | 3                  | 60,68    | 16,06     |
| <b>Kontrolna</b>        | Ne                         | 84                 | 84,76    | 10,28     |
|                         | Da                         | 5                  | 71,03    | 19,65     |
| <b>Ukupno</b>           | Ne                         | 151                | 82,20    | 13,31     |
|                         | Da                         | 13                 | 60,35    | 18,74     |

F=0,60; p=0,55; Bonferoni post-hoc: PID vs. JIA, p < 0,001; PID vs. Kontrola, p < 0,001; JIA vs. Kontrola p = 0,91.

*Legenda:* PID – primarne imunodeficijencije; JIA – juvenilni idiopatski artritis

Deca i adolescenti sa značajnim depresivnim simptomima (cut-off point  $\geq 21$ ) imali su proseku niže vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika u svim grupama ispitanika, ali razlika nije bila statistički značajna ( $p > 0,05$ ). Međutim, postoji statistički značajna razlika u vrednostima ukupnog skora PedsQL upitnika kod ove dece i adolescenata i to, kako između grupe obolelih od PID i JIA, tako i između grupe obolelih od PID i kontrolne grupe zdravih ( $p < 0,01$ ).

Kvalitet života povezan sa zdravljem procenjivan preko vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika razlikovao se u grupi obolelih od primarne imunodeficijencije u odnosu na to da li je ispitanik imao anksiozni problem u značajnom stepenu (cut-off point  $\geq 25$ ).

Procenjivali smo kvalitet života povezan sa zdravljem (iskazan preko vrednosti ukupnog skora PedsQL upitnika) u grupi obolelih od primarne imunodeficijencije u odnosu na to da li je ispitanik identifikovan da ima značajne depresivne simptome (cut-off point  $\geq 27$ ).

U tabeli 37 su prikazane srednje vrednosti (standardna devijacija) ukupnih skorova PedsQL upitnika verzija za roditelje i decu u grupi obolelih od PID u odnosu na prisustvo depresivnih simptoma merenih ukupnim MFQ skorom iznad graničnih vrednosti.

TABELA 37 - KVALITET ŽIVOTA (PedsQLTOTAL) I DEPRESIVNI SIMPTOMI (MFQTOTAL) : N (BROJ ANKETIRANIH RODITELJA I DECE), PROSEČNA VREDNOST, STANDARDNA DEVIJACIJA (SD) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U GRUPI OBOLELIH OD PID

|                    | <b>Depresivni simptomi</b> |    | <b>N</b> | <b>M</b> | <b>SD</b> | <b>t, df<br/>(p vrednost)</b> |
|--------------------|----------------------------|----|----------|----------|-----------|-------------------------------|
| <b>PedsQLtotal</b> | <b>PID (deca)</b>          | Ne | 17       | 75,82    | 16,17     | 0,91, 17<br>(0,46)            |
|                    |                            | Da | 2        | 65,16    | 0,22      |                               |
|                    | <b>PID<br/>(roditelji)</b> | Ne | 20       | 69,24    | 16,65     | 1,39, 23<br>(0,18)            |
|                    |                            | Da | 5        | 57,28    | 19,46     |                               |

Deca i adolescenti oboleli od PID sa značajnim depresivnim simptomima (cut-off point  $\geq 21$  i više u roditeljskoj i 27 i više u dečjoj verziji) imaju niži ukupni skor PedsQL upitnika, ali to nije bilo statistički značajno niti prema izjavi roditelja niti na osnovu dečje samoprocene.

Interesovalo nas je da li postoji povezanost kvaliteta života i mentalnog zdravlja. Ukupni skorovi PedsQL upitnika i ukupni skorovi SCARED i MFQ upitnika su bili statistički značajno povezani, povezanost je obrnuta i iznosi od  $-0,57$  do  $-0,64$  (Tabela 38).

TABELA 38 - POVEZANOST KVALITETA ŽIVOTA (PEDSQTOTAL) I MENTALNOG ZDRAVLJA (ANSIOZNOST-SCAREDTOTAL, DEPRESIVNOST-MFQTOTAL); PEARSONOV KOEFICIJENT KORELACIJE (PK) I NIVO STATISTIČKE ZNAČAJNOSTI RAZLIKA (P) U GRUPI OBOLELIH OD PID

| <b>Skale</b>              | <b>Ukupni PedsQL skor</b> |       |       |
|---------------------------|---------------------------|-------|-------|
|                           | Verzije upitnika          | PK    | p     |
| <b>Ukupni SCARED skor</b> | Roditelji                 | -0,61 | 0,000 |
|                           | Deca                      | -0,64 | 0,000 |
| <b>Ukupni MFQ skor</b>    | Roditelji                 | -0,61 | 0,000 |
|                           | Deca                      | -0,57 | 0,000 |

## 6 Diskusija

Diskusija rezultata istraživanja sastoji se iz diskusije metoda istraživanja i diskusije rezultata istraživanja. Diskusija rezultata obuhvata rezultate dobijene iz opšteg upitnika koji je sadržao socijalno-demografske podatke o ispitanicima i kliničke karakteristike obolelih od PID, pedijatrijskog upitnika o kvalitetu života, upitnika za pretragu anksioznih poremećaja kod dece i upitnika za procenu raspoloženja i osećanja, što je prikazano kroz odgovarajuća poglavlja u diskusiji.

### 6.1 Diskusija metoda istraživanja

Instrument istraživanja su činili sledeći upitnici: opšti upitnik, upitnici za procenu kvaliteta života, i pretragu anksioznih poremećaja, raspoloženja i osećanja, a koji su imali dečju i roditeljsku verziju za decu različitog uzrasta 5-7, 8-12, i 13-18 godina.

Opšti upitnik je sadržao pitanja koja se odnose na demografske karakteristike porodica ispitanika, socijalno-ekonomske uslove života porodica, stavove i odnos okoline, braće, sestara, bliže familije prema obolelom, lična finansijska ulaganja u lečenje, teškoće u nabavci lekova, članstvo u udruženju roditelja.

Pri konstruisanju upitnika u delu kojim su prikupljani socijalno-demografski podaci, forma pitanja je skoro u potpunosti bila zatvorenog tipa što je olakšavalo davanje odgovora, omogućavalo definisanje odgovora i skraćivalo vreme potrebno da se upitnik popuni.

Osim toga, zatvoreni tip pitanja smanjuje mogućnost pojave grešaka, omogućava jednostavnije šifriranje, tačniji unos u bazu podataka, kao i lakšu dalju obradu podataka.

U drugom delu opšteg upitnika koji su popunjavali samo oboleli od PID, su bila pitanja i zatvorenog i otvorenog tipa, a odgovori su prikupljani bilo direktno od ispitanika u toku ankete, bilo iz dostupne medicinske dokumentacije. Na kraju ankete ostavljen je prostor za predloge, sugestije i primedbe na samu anketu i upitnik, ili za generalni stav o problemima sa kojima se oboleli od PID i njihovi roditelji suočavaju, da bi se dobili što potpuniji odgovori. Zahvaljujući mogućnosti slobodnog formulisanja odgovora na pojedina pitanja došli smo do saznanja da je za roditelje dece sa PID posebno važan razgovor sa pedijatrom tokom jednodnevnih hospitalizacija u Dnevnoj



bolnici radi supstisucijske IVIg terapije i naročito značajno dobijanje informacija o zdravstvenom stanju njihovog deteta i efektivnosti terapije.

Procena kvaliteta života povezanog sa zdravljem izvedena je na osnovu rezultata dobijenih primenom pedijatrijskog upitnika o kvalitetu života. Obradom rezultata upitnika PedsQL dobijene su vrednosti odgovarajućih skorova za pet domena: Fizičko zdravlje, Emocionalno funkcionisanje, Socijalno funkcionisanje, Školsko funkcionisanje i Psihosocijalno zdravlje. Za procenu mentalnog zdravlja korišćeni su Upitnik za pretragu ansioznih poremećaja i Upitnik o raspoloženju i osećanjima, koji predstavljaju specifične upitnike za navedene mentalne poremećaje. Od važnosti za ovu studiju je bilo da se izvrši procena stepena anksioznosti i depresivnosti, te da se identifikuju deca i adolescenti sa prisustvom anksioznih poremećaja (vrednost ukupnog SCARED skora  $\geq 25$ ) i depresivnih simptoma (vrednost ukupnog MFQ skora  $\geq 21/27$ ) u značajnom stepenu koja zahtevaju stručnu pomoć. Zbog malog broja ispitanika koji imaju anksiozne probleme u klinički relevantnom opsegu nije bila moguća analiza pojedinačnih skala SCARED upitnika niti preciznije utvrđivanje prirode anksioznog problema. Upitnike su samostalno popunjavala deca i adolescenti uzrasta 8-18 godina, i po jedan roditelj za svako dete uzrasta 5-18 godina.

Kvalitet života povezan sa zdravljem kao multidimenzionalni koncept obuhvata fizičku, emocionalnu, mentalnu, socijalnu, bihejvioralnu komponentu blagostanja i funkcionisanja, predstavlja jednu od najvažnijih ishodnih mera tretmana hronično obolele dece. Do sada je nekoliko studija ispitivalo kvalitet života povezan sa zdravljem dece obolele od primarnih imunodeficijencija. Prva studija je publikovana 2004. godine [37]. Zebracki i saradnici su koristili roditeljsku verziju upitnika za procenu kvaliteta života dece (*engl. Child Health Questionnaire-Parent Report version, CHQ-PF50*). Uzorak je bio vrlo heterogen, sastavljen od 28 bolesnika sa različitim tipovima imunskih oboljenja (16 sa CVID, 9 sa hipogamaglobulinemijom i po jedan sa XLA, DiGeorgeovim sindromom (DGS) i X-vezanim hiper-IgM sindromom).

Mozaffari i saradnici su ispitivali kvalitet života 50 dece sa PID (pri čemu je 12 bilo sa XLA). Autori su koristili samo dečju verziju PedsQL upitnika, bez razmatranja roditeljske procene, a nisu imali ni kontrolnu grupu obolelih niti kontrolnu grupu zdrave dece [120].

Soresina i saradnici su ispitivali kvalitet života povezan sa zdravljem kod 25 dece i adolescenata obolelih od XLA upotrebom italijanske verzije Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 [121]. Upoređivana je procena dece sa procenom roditelja i lekara. Rezultati su upoređivani sa podacima 80-oro zdrave dece, kao i podacima obolelih od reumatskih bolesti iz literature [18]. Socijalno-ekonomski status je procenjivan korišćenjem Hollingshedovog indeksa, u čiji proračun ulazi roditeljski nivo obrazovanja i njihovo zaposlenje. Osim toga, ova studija je ispitivala uticaj socijalno-demografskih i pojedinih kliničkih karakteristika ispitanika na kvalitet života. Nije utvrđena značajna povezanost nijedne od ispitivanih varijabli kao što su: uzrast deteta, bračni status roditelja i socijalno-ekonomski status, dužina bolesti, prisustvo komplikacija sa dimenzijama (skalama) kvaliteta života.

Publikovano je još nekoliko studija sličnog dizajna na adultnim bolesnicima [122, 123].

Nijedna od ranijih studija koje su se bavile kvalitetom života kod dece sa PID nije ispitivala emocionalne probleme.

## **6.2 Diskusija rezultata istraživanja**

Cilj našeg istraživanja je bio da se izvrši samoprocena i roditeljska procena kvaliteta života dece sa primarnim imunodeficijencijama u Srbiji, odredi nivo anksioznosti i depresivnosti, i kako ovi emocionalni problemi utiču na HRQOL.

Primarne imunodeficijencije predstavljaju heterogenu grupu retkih naslednih poremećaja imunskog sistema koje karakteriše sklonost ka čestim, ponavljanim infekcijama [53, 54]. Zajedničke odlike obolelih predstavljaju: teška klinička slika infekcija, infekcije uzrokovane oportunističkim mikroorganizmima, i infekcije povezane sa specifičnim sindromima [67].

Naš uzorak dece sa PID je u odnosu na kliničke karakteristike bio heterogen, a s obzirom da se radi o retkim bolestima, kao i da je istraživanje sprovedeno po tipu studije preseka uzorak je i relativno mali. Međutim, naš uzorak je reprezentativan za populaciju dece sa PID koja se leče u našoj ustanovi. Među obolelim je prema očekivanju najviše bilo dece sa poremećajem produkcije antitela, i to: XLA 28%, CVID 20%, sa deficitom potklase imunoglobulina G 16%, i deficitom serumskog

imunoglobulina A 12%. U ispitivanoj grupi bolesnika sa PID po dvoje ili 8% imalo je hroničnu granulomatoznu bolest i ataksija-telangiektaziju, dok je po jedno dete ili 4% bolovalo od Nejmejhenovog i DiGeorgeovog sindroma. Zajedničko svim ispitanicima je da su dobijali intravensku terapiju imunoglobulina u pravilnim razmacima od 3-4 nedelje u Dnevnoj bolnici Pedijatrijske klinike Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić“.

Efikasnost i bezbednost primene kako intravenske tako i subkutane IgG supstitucijske terapije je do sada dobro dokumentovana kod bolesnika sa različitim tipovima imunodeficijencija, i to sa: poremećajem produkcije antitela, celularnim i kombinovanim imunodeficijencije, imunodeficijencijama sa poremećajem reparacije DNK, i poremećajima funkcije fagocita [124-127].

Da bismo prevazišli ograničenja zbog malog i heterogenog uzorka dece i dobili validne rezultate i zaključke, u naše istraživanje smo uključili i decu i roditelje, kao i dve kontrolne grupe, obolele sa JIA i zdravu decu. Ukupno je učestvovalo 131 dete i 164 roditelja.

Za kontrolnu grupu obolelih izabrani su oboleli od juvenilnog idiopatskog artritisa iz nekoliko razloga.

Prvo, juvenilni idiopatski artritis slično primarnim imunodeficijencijama spada u grupu bolesti imunskog sistema koje su hroničnog toka i nemaju kauzalnu terapiju, već se primenjuje samo simptomatska terapija.

Drugo, hronične bolesti koje nastaju u detinjstvu utiču na svakodnevno funkcionisanje dece, i to kako na fizičko zdravlje, tako i na psihosocijalno funkcionisanje, kao i na opšte zdravstveno stanje deteta.

Konačno, lečenje obolelih od ovih bolesti podrazumeva pored primene simptomatske terapije permanentno savladavanje ograničenja koja proizilaze iz ovih bolesti.

### **6.2.1 Socijalno-demografske karakteristike ispitanika**

Među anketiranim je bilo više dečaka nego devojčica ( $p < 0,05$ ), i to kako u grupi obolelih od imunodeficijencija tako i u kontrolnoj grupi zdravih, dok je u kontrolnoj grupi obolelih od JIA skoro podjednak broj muške i ženske dece.

Prosečan uzrast anketirane dece je 11 godina i 11 meseci sa standardnom

devijacijom 4 godine i 2 meseca. Deca iz različitih grupa ispitanika se nisu statistički značajno razlikovala u pogledu uzrasta ( $p > 0,05$ ).

Deca su se razlikovala po mestu stanovanja ( $p < 0,01$ ). Među anketiranim na selu živi 33 (20,1%), a u gradu 131 (79,9%).

Grupe ispitanika razlikovale su se i u broju dece predškolskog uzrasta (šesta i sedma godina života) ( $p < 0,05$ ). Predškolsku ustanovu je pohađalo 25 (15,2%), a školu 139 (84,8%) dece. U grupi sa primarnim imunodeficijencijama troje (12%) dece je predškolskog uzrasta, u kontrolnoj grupi zdravih 8 (9%), a u kontrolnoj grupi obolelih od juvenilnog idiopatskog artritisa 14 (28%).

Prosečan uzrast majki anketirane dece je 40 godina i 6 meseci sa standardnom devijacijom 6 godina i 7 meseci. Postoji statistički visoko značajna razlika u prosečnom uzrastu majki između ispitivanih grupa ( $p < 0,01$ ). Majke zdravih ispitanika su statistički visoko značajno starije od majki dece obolele od juvenilnog idiopatskog artritisa čime se može objasniti dobijena statistička značajnost razlika u prosečnom uzrastu majki između različitih grupa ispitanika.

U grupi roditelja dece obolele od primarnih imunodeficijencija, 15 (60%) majki je nezaposleno, a 10 (40%) zaposleno. U kontrolnoj grupi obolelih od juvenilnog reumatoidnog artritisa je podjednak broj majki koje su zaposlene i nezaposlene, dok je u kontrolnoj grupi zdravih mnogo veći broj zaposlenih majki 117 (92,1%). Razlika u broju zaposlenih majki između grupa ispitanika je statistički visoko značajna ( $p < 0,01$ ).

Prosečan uzrast očeva je 44 godine i 2 meseca sa standardnom devijacijom 7 godina i 9 meseci. Ne postoji statistički značajna razlika u prosečnom uzrastu očeva između različitih grupa ispitanika ( $p > 0,05$ ). U svim grupama ispitanika je bilo više zaposlenih nego nezaposlenih očeva. Međutim, razlika u broju zaposlenih očeva između grupa ispitanika nije statistički značajna ( $p > 0,05$ ).

Kao značajan socijalno-demografski faktor razmatrani su prosečni mesečni prihodi porodica ispitivane dece. Prosečni mesečni prihodi porodica iznose 783,2 Eura sa standardnom devijacijom 525,3 Eura. Imajući u vidu da je vrednost standardne devijacije velika, može se zaključiti da je naš skup podataka bio vrlo heterogen u pogledu ove varijable zbog čega je podesnije koristiti medijanu prosečnih mesečnih prihoda porodice koja iznosi 615,0 Eura. Osim toga, grupe ispitivane dece i roditelja su

se veoma razlikovale u pogledu prosečnih mesečnih prihoda porodice ( $p < 0,01$ ). Postoji statistički visoko značajna razlika u visini prosečnih mesečnih prihoda porodica između grupe zdravih i ostalih grupa ispitanika, pa tako u grupi zdravih ona iznosi 1032,6 Eura, u grupi obolelih od JIA 517,0 Eura, i u grupi bolesnika sa PID 427,6 Eura. Ova razlika se može objasniti činjenicom da je broj zaposlenih majki u grupi zdrave dece statistički visoko značajno veći u odnosu na preostale dve grupe dece, dok se ispitivane grupe nisu statistički značajno razlikovale u broju zaposlenih očeva.

S obzirom da su se grupe ispitivane dece razlikovale u odnosu na pol i mesto stanovanja, a grupe ispitivanih roditelja u pogledu prosečnih mesečnih prihoda porodice, prosečnog uzrasta majki, kao i u odnosu na zaposlenost majki, ove činjenice su uzete u obzir tokom dalje statističke analize podataka. Stoga je prilikom poređenja razlika u skorovima PedsQL upitnika o kvalitetu života među ispitivanim grupama korišćena analiza kovarijanse (ANCOVA, Bonferoni-korigovana) korigovana upravo za te socijalno-demografske varijable u odnosu na koje su se grupe ispitanika značajno razlikovale.

## **6.2.2 Kliničke karakteristike bolesnika sa PID**

U našem istraživanju smo želeli da ispitamo uticaj različitih kliničkih faktora na kvalitet života dece sa PID. Stoga smo konstruisali upitnik kojim je trebalo prikupiti neophodne podatke o socijalno-demografskim karakteristikama (I deo - opšti upitnik), i kliničkim karakteristikama obolelih (II deo upitnika) (Prilog 1).

Pregledom dostupne medicinske literature formirali smo listu pitanja koja se odnose na potencijalno značajne kliničke faktore koje je trebalo prikupiti bilo direktno od ispitanika u toku ankete, bilo iz dostupne medicinske dokumentacije. Pored stanja uhranjenosti, rasta i razvoja i procene opšteg zdravlja dece, značajno nam je bilo da u vezi primarne imunodeficijencije prikupimo podatke o: prvoj infekciji, hospitalizacijama, terapiji, komplikacijama i pridruženim bolestima.

Uzorak obolelih od PID se veoma razlikovao u pogledu anamnestičkih podataka koje su roditelji davali vezano za uzrast pri prvoj infekciji, prvoj hospitalizaciji, kao i u odnosu na podatak o uzrastu kada je postavljena dijagnoza bolesti i o dužini intravenske terapije imunoglobulinima. Poslednja dva podatka su preuzeta iz medicinske dokumentacije.

Zapaža se da je vreme prve infekcije u uzrastu od 2,1 godine, pri čemu je velika varijabilnost uzrasta pri kojem se javlja prva infekcija ( $SD = 2,4$  godine). Može se pretpostaviti da su deca i ranije imala infekcije, ali ih roditelji nisu pomenuli prilikom popunjavanja upitnika jer deca najverovatnije nisu imala infekciju sa teškom kliničkom slikom. Na primer, poznato je da deca u drugoj godini života imaju i do 8 infekcija gornjeg respiratornog trakta što se smatra normalnim i predstavlja važan proces upoznavanja imunskog sistema sa antigenima.

U našem uzorku je 19 ispitanika ili 76,0% navelo da im je prva infekcija bila pneumonija, dok su ostale vrste infekcija prijavljivane značajno ređe kao prva infekcija.

Prosečni uzrast deteta pri prvoj hospitalizaciji u našem uzorku je 3,5 godine sa standardnom devijacijom 3,7 godina. Našim bolesnicima je dijagnoza postavljena u proseku pri uzrastu od 5,5 godina, što je u skladu sa podacima koji su publikovani u izveštaju Centra za kontrolu bolesti iz SAD, a može se objasniti retkošću i kompleksnošću kliničkog ispoljavanja PID [56]. U sličnoj studiji italijanskih autora, ali na homogenom uzorku, prosečan uzrast u kome je postavljena dijagnoza XLA njihovim ispitanicima iznosio je 2 godine [121]. Pomenuta dva obeležja, uzrast pri prvoj hospitalizaciji i uzrast u kome je postavljena dijagnoza, su sa velikom varijabilnošću javljanja, što se može objasniti heterogenošću našeg uzorka ali i činjenicom da imunodeficijencije predstavljaju grupu oboljenja u koje spadaju različite grupe kliničkih entiteta. Samim tim, bolest se klinički ispoljava u različitom uzrastu u zavisnosti od toga koji je deo imunskog sistema oštećen. Retkost i kompleksnost imunodeficijencija s jedne strane, i nedostatak znanja i svesti lekara i javnosti uopšte s druge strane, objektivno otežavaju kliničko prepoznavanje ranih simptoma i postavljanje dijagnoze ovih bolesti [56, 121].

Vremenska razlika između prve hospitalizacije ispitanika i postavljanja dijagnoze je oko 2 godine. Razlog za hospitalizacijom je najčešće infekcija sa ozbiljnom kliničkom slikom koja nije mogla biti lečena ambulantno. Širenje informacija i podizanje svesti o primarnim imunodeficijencijama, naročito među lekarima iz primarne zdravstvene zaštite, je veoma značajno za rano dijagnostikovanje i obezbeđivanje adekvatnog lečenja obolelih, što im daje šansu za bolju prognozu i kvalitetniji život.

Tokom istraživanja „Eurordis care 2 & 3“ sprovedenog u 20 evropskih zemalja

koje je imalo za cilj da ispita dijagnostikovanje, pristup uslugama zdravstvenog sistema i socijalnim službama utvrđeno je da 40% retkih bolesti inicijalno bude pogrešno dijagnostikovano što dovodi do primene neadekvatnih i neretko skupih medicinskih procedura [128].

Takođe je značajno skratiti vreme od prvih „ozbiljnih“ infekcija do postavljanja dijagnoze što je presudno u prevenciji ponavljanih infekcija i trajnih oštećenja organa.

Prvi korak u postavljanju dijagnoze primarne imunodeficiencije je obično anamnestički podatak o čestim, ponavljanim infekcijama, teškim za lečenje, ili prouzrokovanim neuobičajenim mikroorganizmima. Bakterijske infekcije na mukoznim membranama respiratornog sistema prouzrokovane piogenim inkapsuliranim bakterijama kao što su *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* i *Pseudomonas species* su najčešće kod imunodeficiencija usled nedostatka antitela [77, 83, 84]. Kod bolesnika sa XLA i CVID se često opisuju i gastrointestinalne infekcije (*Giardia lamblia*, *Campylobacter jejuni* i Gram-negativne enteralne bakterije) [83, 84].

Najčešća klinička prezentacija kod bolesnika sa humoralnom imunodeficijencijom su ponavljane respiratorne infekcije kao što su sinuzitis, otitis, rinitis ili pneumonija [92, 93].

Ponavljani sinuzitisi i pneumonije kod bolesnika sa humoralnim deficitom mogu dovesti do razvoja bronhiektazija sa mogućim letalnim ishodom. Ipak, letalni ishod usled hronične plućne bolesti se danas retko sreće, jer većina ovih bolesnika dobija redovnu supstitucijsku terapiju imunoglobulina.

Prosečna dužina trajanja bolesti u grupi ispitanika obolelih od PID iznosila je 5 godina i 10 meseci sa standardnom devijacijom 4 godine i 6 meseci. Prosečna dužina trajanja bolesti u kontrolnoj grupi obolelih od JIA iznosila je 3 godine i 11 meseci sa standardnom devijacijom 2 godine i 7 meseci i bila je statistički značajno različita u odnosu na grupu obolelih od PID ( $p < 0,05$ ). Osim toga, grupa obolelih od PID i kontrolna grupa obolelih od JIA su se statistički značajno razlikovale u odnosu na težinu bolesti ( $p < 0,01$ ). Naime, oboleli su u odnosu na težinu bolesti razvrstani u tri kategorije, blagu, umerenu i tešku. Procena težine bolesti je bila bazirana na osnovu kliničkog pregleda, laboratorijskih analiza i opšteg utiska. U grupi obolelih od PID je najviše bilo dece sa umerenim (72,0%) i teškim (24,0%) oblikom bolesti, dok su oboleli



od JIA češće imali umereno teški (46,0%) i blagi (40,0%) oblik bolesti.

S obzirom da se PID često nasleđuju, pozitivna porodična anamneza je važan podatak [129]. U seriji od 70 bolesnika sa PID lečenih u jednoj imunološkoj klinici, 18,6% je imalo pozitivnu porodičnu anamnezu [56]. U našem uzorku jedan ispitanik sa XLA i jedna ispitanica sa CVID imali su pozitivnu porodičnu anamnezu, u prvom slučaju je naš ispitanik ujak dečaka koji takođe boluje od XLA ali se leči u drugoj zdravstvenoj ustanovi, dok je druga devojčica imala stariju sestru koja je takođe lečena u našoj ustanovi pod dijagnozom CVID-a, ali je na žalost egzistirala. Osim toga, 16% naših ispitanika je navelo da su pojedini članovi njihove porodice imali ponavljane bakterijske infekcije u detinjstvu.

Primarne imunodeficijencije mogu biti udružene sa atopijskim ili autoimunskim bolestima. Kod obolelih od XLA se sa većom učestalošću javljaju idiopatska trombocitopenijska purpura, autoimunska neutropenija, autoimunska hemolizna anemija, reumatoidni artritis, i inflamacijska bolest creva (ulcerozni kolitis i Morbus Chron), dok su kod bolesnika sa CVID pored već navedenih opisani još sistemski eritemski lupus, dermatomiozitis, sklerodermija, autoimunski tireoiditis [83, 85, 130].

Deficijencija IgA takođe može biti udružena sa reumatoidnim artritismom, sistemskim eritemskim lupusom i autoimunskom trombocitopenijskom purpurom i one su zabeležene u 25-33% slučajeva [88]. U 10-15% obolelih mogu se javiti astma, kao i alergijske reakcije na hranu [88]. Izvestan broj osoba sa IgA deficitom mogu da imaju ozbiljne ili fatalne anafilaktičke reakcije na krv ili krvne proizvode koji sadrže IgA [56].

U našem uzorku je kod dva bolesnika utvrđena i pridružena autoimunska bolest, i to artritis sličan reumatoidnom kod bolesnika sa IgA deficitom, i idiopatska trombocitopenijska purpura kod bolesnika sa CVID-om.

Obolele, pored pridruženih atopijskih ili autoimunskih bolesti, odlikuje i povećana sklonost ka razvoju malignih bolesti. Bolesnici sa CVID-om, AT-om i NBS-om imaju značajan rizik za razvoj maligniteta (oko 40% kod druge dve grupe bolesnika) [84, 102, 103, 110].

Nijedan od naših ispitanika nije imao malignu bolest.

Komplikacije bolesti je imalo 84% dece sa PID. Najviše dece je imalo pulmološke komplikacije bolesti. Pulmološku komplikaciju bolesti je imalo 14 (56%)



dece. Deca su najčešće imala bronhiektazije (44%). Sedmero dece je imalo hronični rinitis i/ili sinuzitis (28%). Troje dece (12%) je uz pulmološku komplikaciju bolesti imalo i neurološki deficit, a još troje (12%) uz pulmološku komplikaciju, neurološki deficit i zastoj u psihomotornom razvoju. Četvoro (16%) dece sa PID je bilo bez komplikacija bolesti.

Zdravstveno stanje naših ispitanika sa PID se veoma razlikovalo na šta ukazuju različite kliničke karakteristike, ali i registrovane varijacije vrednosti pojedinih parametara učinjenih laboratorijskih analiza. Klasični parametri infekcije su laboratorijski nalazi SE, CRP, KKS. Međutim oni samo upućuju na dijagnozu, ali nemaju veliku specifičnost. Vrednosti parametara plućnih funkcija su niže od očekivanih što je najverovatnije u vezi sa stanjem bolesti, plućnim infekcijama, prisustvom bronhoopstrukcije kod nekih, kao i umanjenom fizičkom aktivnošću zbog prirode bolesti.

Osim pulmoloških komplikacija kod bolesnika sa XLA, a ređe i kod bolesnika sa drugim urođenim imunodeficijencijama, se mogu razviti neurološke komplikacije zbog hronične, perzistentne ehovirusne infekcije CNS-a [80, 81].

Bolesnici sa imunodeficijencijama usled nedostatka antitela koji redovno primaju imunoglobuline, ili bolesnici sa deficitom fagocitne funkcije koji redovno dobijaju antibiotsku profilaksu, i imaju zdrav stil života uglavnom mogu ostvariti normalan život bogat aktivnostima i sadržajima. Ovu decu nije potrebno izolovati niti im ograničavati aktivnosti. Naprotiv, treba podržavati njihovo redovno pohađanje škole, uključivanje u vanastavne aktivnosti i timske sportove. Kao odrasli mogu razvijati svoju karijeru i osnivati porodice.

Međutim, prognoza bolesti kod obolelih od CVID je u korelaciji sa stepenom imunodeficijencije u vreme postavljanja dijagnoze. Primećeno je da bolesnici kod kojih je posle imunizacije specifičnim antigenima registrovan porast vrednosti memorijskih B limfocita imaju povoljniji klinički tok u odnosu na bolesnike koji nemaju takav odgovor posle imunizacije. Faktori kao što su niske vrednosti serumskog IgG i oslabljena funkcija T limfocita u vreme postavljanja dijagnoze predstavljaju značajan rizik za prevremeni letalni ishod [84].

Iako je selektivni nedostatak IgA jedan od blažih oblika urođenih imunodeficijencija, kod nekih osoba može rezultovati razvojem ozbiljnih udruženih bolesti ili u razvoj neke druge primarne imunodeficijencije [88]. Primera radi, zabeleženo je da selektivni nedostatak IgA evoluirao u imunodeficijenciju sa raznolikim početkom sa deficitom IgG i/ili IgM antitela [88]. Zbog toga je teško predvideti dugoročni ishod kod ovih bolesnika. Generalno, prognoza selektivnog nedostatka IgA zavisi od prognoze udruženih bolesti, stoga je veoma važno da lekari kontinuirano procenjuju i reevaluiraju zdravstveno stanje bolesnika sa IgA deficijencijom.

Nedostatak IgG potklasa treba razmatrati uzimajući u obzir klinički status bolesnika i njegovu sposobnost da produkuje zaštićujuće količine/nivo antitela nakon imunizacije vakcinama u detinjstvu odnosno polisaharidnim vakcinama protiv *Streptococcus pneumoniae* ili *Haemophilus influenzae*. Kod ovih bolesnika je teško predvideti da li će trajno imati nedostatak potklase IgG ili će bolest evoluirati u "ozbiljniju" imunodeficijenciju kao što je CVID. Stoga je neophodna periodična reevaluacija rezultata serumskih imunoglobulina i potklasa IgG.

Prognoza kod bolesnika sa AT i NBS je loša. Rano prepoznavanje i adekvatna nega ovih bolesnika uz lečenje infekcija su značajni za duže preživljavanje bolesnika sa AT i NBS.

AT odlikuje progresivna ataksija trupa i ekstremiteta te je bolesnicima adolescentnog uzrasta zbog nepokretnosti potrebna nega i pomoć pri oblačenju, ishrani ili korišćenju toaleta. Zbog poremećaja akta gutanja, hranjenje treba sprovoditi sa pažnjom da bi se izbegla moguća aspiracija hrane u disajne puteve. Mišićna snaga je u početku očuvana, ali kasnije nastupa atrofija mišića. Kontrakture prstiju na rukama i nogama usled nekorišćenja mogu se sprečiti fizikalnom terapijom. U poslednjih 20 godina, preživljavanje ovih bolesnika je produženo, većina bolesnika živi duže od 25 godina, a pojedine osobe i više od 50 godina. Progresivna respiratorna insuficijencija vodeći je uzrok smrti u odraslih bolesnika [131].

Preživljavanje bolesnika sa NBS u treću deceniju života je manje od jedne polovine svih bolesnika. Efikasnije lečenje malignih limfoma, uključujući i mogućnost alogene transplantacije kostne srži, može doprineti boljem preživljavanju ovih bolesnika [99].

### 6.2.3 Kvalitet života povezan sa zdravljem

Procena kvaliteta života povezanog sa zdravljem se sve više prepoznaje kao veoma važna mera ukupnog ishoda lečenja. Samoizveštavanje o kvalitetu života omogućava sagledavanje faktora koji utiču na bolest i lečenje sa dečjeg aspekta.

U našoj studiji smo ispitivali kvalitet života povezan sa zdravljem i prisustvo anksioznih i depresivnih simptoma kod dece sa PID.

Prema našim saznanjima ovo je prva studija koja je procenjivala mentalno zdravlje dece sa PID i njihov uticaj na HRQOL. U našem istraživanju došli smo do sledećih saznanja.

Deca sa PID su imala značajno niži ukupni HRQOL u odnosu na zdravu decu, i to kako na osnovu samoprocene tako i na osnovu roditeljske procene, što je u skladu sa prethodna tri istraživanja [37, 120, 121]. U našem istraživanju deca sa PID su imala značajno niži ukupni HRQOL u odnosu na decu sa JIA što je u suprotnosti sa rezultatima studije sprovedene u SAD u kojoj su deca sa PID imala ukupni HRQOL sličan deci sa reumatskim bolestima [37], kao i rezultatima studije italijanskih autora u kojoj su deca sa XLA imala ukupni HRQOL bolji od dece sa reumatskim bolestima [121].

Osim toga, u našoj studiji smo utvrdili da su različiti domeni kvaliteta života povezanog sa zdravljem kod dece sa PID kompromitovani na različit način u odnosu na decu sa JIA i zdravu decu. Ukoliko razmatramo pojedinačne domene HRQOL, primetićemo sledeće.

Fizičko zdravlje dece sa PID u našem uzorku je slično deci sa JIA, ali lošije u odnosu na zdravu decu, što je u saglasnosti sa studijom Zebracke i saradnika [37]. Ipak, deca sa XLA iz italijanske studije su imala fizičko zdravlje slično zdravoj deci, i značajno bolje od dece sa reumatskim bolestima [121].

Deca sa PID u našem uzorku su pokazala značajno lošije socijalno funkcionisanje u poređenju sa kontrolnim grupama. Osim toga, imali su i lošije emocionalno funkcionisanje u odnosu na obolele od JIA. U italijanskoj studiji, deca sa XLA su imala lošije emocionalno i socijalno funkcionisanje u odnosu na zdravu decu, a slično deci sa reumatskim bolestima [121]. Zebracki i saradnici su utvrdili značajno lošije socijalno i školsko funkcionisanje dece sa PID u odnosu na zdravu decu i obolele

od reumatskih bolesti. Istovremeno su roditelji dece sa PID iskazali i veći emotivni distres i veće ograničenje svog slobodnog vremena i porodičnih aktivnosti u odnosu na roditelje dece obolele od JIA i zdrave dece [37].

Deca sa PID se, prema sopstvenom iskazu, nisu značajno razlikovala u školskim aktivnostima u odnosu na decu iz kontrolnih grupa. To se može objasniti činjenicom da deca sa PID imaju normalne dnevne aktivnosti i regularno pohađaju školu i to najviše zahvaljujući redovnoj supstitucijskoj terapiji intravenskim imunoglobulinima. Naime, postoje brojni dokazi da redovna primena IVIg smanjuje učestalost infekcija i prevenira „ozbiljne“ infekcije sa teškom kliničkom slikom i sprečava, to jest, prolongira nastanak komplikacija koje značajno umanjuju HRQOL. Međutim, roditeljska procena je pokazala da deca sa XLA imaju lošije školsko funkcionisanje u odnosu na zdravu decu i decu sa JIA.

Slično studiji Zebracke i njenih kolega, naša studija je utvrdila razlike u kvalitetu života povezanim sa zdravljem specifične za određenu bolest i to između dece sa PID i dece sa JIA [37]. Time smo potvrdili senzitivnost PedsQL upitnika da utvrdi razlike u HRQOL između obolelih od dve različite hronične bolesti i indirektno potvrdili multidimenzionalni koncept HRQOL.

Razmatrajući pojedinačne domene kvaliteta života povezanog sa zdravljem i upoređujući rezultate našeg istraživanja sa rezultatima drugih studija, došli smo do zaključka da postoje konzistentni podaci koji ukazuju da postoji manja verovatnoća da dođe do oštećenja fizičkog zdravlja u odnosu na psihosocijalno funkcionisanje koje u značajnoj meri može da bude kompromitovano kod dece sa PID. To se delimično može objasniti karakteristikama bolesti, odnosno činjenicom da kada je u pitanju većina PID, bolest ne utiče u značajnijoj meri na kretanje ili sposobnost obolelog da brine o sebi. S druge strane, i u dečjem uzrastu se mogu javiti bolesti koje u značajnoj meri kompromituju sve domene HRQOL (fizičku, emocionalnu i socijalnu komponentu), kao što je to slučaj sa epilepsijom ili malignim bolestima ili da u većoj meri utiču na fizičko funkcionisanje, kao što je to slučaj sa cerebralnom paralizom, ili da u značajnijoj meri kompromituju psihološko funkcionisanje kao što je to slučaj sa emocionalnim poremećajima [132-135].

#### 6.2.4 Emocionalni problemi

Napredak u dijagnozi i lečenju dece i omladine sa PID omogućio je bolje preživljavanje i duži životni vek u odraslom dobu, zbog čega oboleli moraju da se suoče sa svojim hroničnim oboljenjem tokom svog rasta i razvoja i da nauče kako da žive s njim [123]. Hronična bolest koja se javlja kod dece tokom njihovog rasta i razvoja može da utiče na psihosocijalni razvoj, samopercepciju, samopoštovanje, međuljudske odnose i socijalno funkcionisanje i konačno na kvalitet života. Osim toga, deca sa hroničnim bolestima su u većem riziku da imaju različite emocionalne poremećaje [136, 137].

Osvrćući se na rezultate skrininga emocionalnih problema, u našoj studiji smo utvrdili da svaki 4 ili 5 oboleli od PID ima anksiozne ili depresivne simptome u klinički relevantnom opsegu. Osim toga, oboleli od PID su 2-3 puta češće prijavljivala anksiozne simptome u odnosu na decu sa JIA ili zdravu decu. Dalje, deca sa PID su češće prijavljivala anksiozne od depresivnih simptoma. Međutim, roditelji dece sa PID prijavljivali su depresivne simptome kod svoje dece češće nego sama deca.

Interesovalo nas je da li postoji povezanost kvaliteta života i mentalnog zdravlja. Ukupni skorovi PedsQL upitnika i ukupni skorovi SCARED upitnika su bili statistički značajno povezani, povezanost je obrnuta i kretala se u rasponu od -0,57 do -0,64. Na osnovu vrednosti Cohenovog koeficijenta za veličinu efekta može se zaključiti da deca sa PID koja imaju klinički značajne anksiozne simptome imaju i značajno niži ukupni HRQOL. U nekoliko ranijih studija je takođe utvrđeno da anksiozni poremećaji značajno utiču na HRQOL hronično obolele dece, češće nego depresivni simptomi [136-139].

Iako se do ovih rezultata došlo ispitivanjem malog broja dece sa PID, korišćenjem upitnika za skrining emocionalnih poremećaja, oni ukazuju da su deca sa PID u većem riziku da razviju internalizujuće psihosocijalne probleme, i to anksiozne poremećaje češće nego depresiju. Viši rizik za anksiozne poremećaje se može samo delimično objasniti kao reakcija deteta na saznanje o hroničnoj i teškoj bolesti, zatim anksiozni simptomi se mogu javiti kao neželjeni efekat terapije ili se može pretpostaviti da primarna imunodeficijencija sama po sebi nosi povećani rizik za psihopatologiju, i to pre za anksiozne nego za depresivne poremećaje.

Međutim, zbog malog uzorka dece sa PID nismo mogli da na statistički validan

način procenjujemo koje od socijalno-demografskih i kliničkih varijabli doprinose varijacijama u kvalitetu života odnosno da odredimo faktore HRQOL.

Zbog malog broja ispitanika koji imaju značajne anksiozne probleme nije bila moguća analiza pojedinačnih skala SCARED upitnika niti preciznije utvrđivanje prirode anksioznosti.

Uzorak dece sa PID u našoj studiji je bio heterogen, a oboleli su imali kliničke karakteristike različite od obolelih iz prethodnih studija, a koje se mogu razvrstati u nekoliko podtipova poremećaja imunskog sistema [37, 121]. Razlike u kvalitetu života mogu se objasniti razlikama između obolelih, a što najverovatnije zavisi od težine bolesti i kliničkog entiteta, te se može pretpostaviti da je u našem uzorku bilo više bolesnika sa težim oblikom bolesti ili da je naš uzorak bio heterogeniji od uzoraka iz prethodnih studija.

Za roditelje obolelih od PID je veoma značajno da dobijaju informacije o bolesti od pedijatra koji je zadužen za njihovo dete tokom redovnih poseta radi supstitucijske terapije imunoglobulinima i periodične reevaluacije zdravstvenog stanja. Tokom ovih poseta uobičajeno se procenjuje zdravstveno stanje deteta, i prate se rezultati lečenja.

Međutim, multimodalna procena zdravstvenog stanja, delotvornosti i napretka primenjenog tretmana ne podrazumeva obaveznu psihosocijalnu evaluaciju od strane eksperta. Imajući sve ovo u vidu s jedne strane, i zahvaljujući rezultatima istraživanja kod dece sa drugim hroničnim bolestima, pre svega JIA [138] sa druge strane, može se zaključiti da multidimenzionalna procena kvaliteta života povezanog sa zdravljem treba da uključi procenu fizičkog i emocionalnog funkcionisanja, mentalnog zdravlja, socijalne i bihejvioralne komponente blagostanja, i kao takva predstavlja važnu meru ishoda lečenja primarnih imunodeficijencija.

## 7 Zaključak

Primarne imunodeficijencije predstavljaju veoma heterogenu grupu retkih genetičkih poremećaja imunskog sistema, a povećana sklonost infekcijama kao zajednička odlika, ali i veći rizik za nastanak autoimunskih i malignih bolesti kod pojedinih podtipova, dovode do povećanog morbiditeta i skraćenja životnog veka obolelih. Heterogenost primarnih imunodeficijencija i neprepoznavanje obolelih zbog nedostatka znanja i svesti među zdravstvenim radnicima i javnosti predstavljaju osnovne prepreke i teškoće u blagovremenom postavljanju dijagnoze i primeni odgovarajuće i efikasne terapije.

Mali broj bolesnika i velika heterogenost kliničkog ispoljavanja ovih poremećaja u našoj studiji mogli bi da umanje značaj rezultata i zaključaka dobijenih na osnovu sprovedenog istraživanja kvaliteta života dece i omladine sa primarnim imunodeficijencijama.

Međutim, naše istraživanje je sprovedeno po tipu studije preseka na uzorku koji je reprezentativan za kliničku populaciju obolelih od primarnih imunodeficijencija koji se leče u našoj ustanovi. Svesni ovih ograničavajućih faktora, a u nameri da obezbedimo prihvatljivu i sveobuhvatniju sliku kvaliteta života obolelih od primarnih imunodeficijencija, u naše istraživanje smo uključili i decu i roditelje, kao i dve kontrolne grupe, grupu obolelih od juvenilnog idiopatskog artritisa i zdravu decu.

Ukratko, u našem istraživanju smo utvrdili da je kvalitet života povezan sa zdravljem dece sa primarnim imunodeficijencijama značajno ugrožen, i da ova deca imaju povećan rizik za razvoj anksioznosti i depresivnih simptoma. Osim toga, utvrdili smo da postoje razlike između samoprocene i roditeljske procene kvaliteta života povezanog sa zdravljem, kao i razlike između dece i roditelja u prijavljivanju emocionalnih problema.

Postoji nekoliko potencijalnih mogućnosti za dalja istraživanja.

Procena kvaliteta života povezanog sa zdravljem je važna ishodna mera funkcionisanja i blagostanja dece i njihovih porodica. Skrining emocionalnih problema posebno anksioznih simptoma bi trebalo da postane rutinska procedura kod dece sa primarnim imunodeficijencijama, zajedno sa drugim ispitivanjima, kao što su laboratorijske analize, parametri plućnih funkcija i drugi.

Dalje, neophodna su istraživanja sa većim brojem dece sa klinički sličnim podtipovima imunskih poremećaja, kao i procena uticaja različitih socijalno-demografskih i kliničkih faktora, kao što su: težina i dužina trajanja bolesti, dužina primene supstitucijske intravenske terapije imunoglobulina, uzrast pri prvoj hospitalizaciji, uzrast pri prvoj infekciji, uzrast pri postavljanju dijagnoze, pojava komplikacija bolesti kako bi se identifikovali prediktivni faktori, odnosno faktori rizika za loš kvalitet života. Ovo bi jedino bilo moguće ukoliko bi se ovakva studija organizovala po principu multicentričnih studija kako bi se uključio što veći broj dece i razmotrio što veći broj podataka.

Konačno, potrebno je da se anksioznost i depresivnost razmatraju nezavisno, kao komorbiditetna stanja, ali i bihevioralni problemi u korelaciji sa fizičkim funkcionisanjem i zdravstvenim stanjem, i sveukupnim funkcionisanjem i blagostanjem dece sa primarnim imunodeficijencijama.

S obzirom da smo u našem istraživanju utvrdili značajno lošiji kvalitet života povezan sa zdravljem, naročito psihosocijalnu i emocionalnu komponentu i školsko funkcionisanje, kao i povećani rizik za razvoj anksioznosti i depresivnih simptoma, potrebno je da procena kvaliteta života i skrining emocionalnih poremećaja postanu deo multimodalne procene zdravlja i ishoda lečenja dece sa primarnim imunodeficijencijama.



## 8 Literatura

1. Doward LC, McKenna SP. Defining patient-reported outcomes. *Value Health* 2004; 7:4-8.
2. Acquadro C, Berzon R, Dubois D, Leidy NK, Marquis P, Revicki D, et al. Incorporating the patient`s perspective into drug development and communication: an ad hoc task force report of the Patient-Reported Outcomes (PRO) Harmonization Group meeting at the Food and Drug Administration. *Value Health* 2003; 6:522-31.
3. World Health Organization. Measuring quality of life. Dostupno na: [http://www.who.int/mental\\_health/media/68.pdf](http://www.who.int/mental_health/media/68.pdf) preuzeto 12. maja 2013.
4. Wood-Dauphinee S. Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? *J Clin Epidemiol* 1999; 52:355-63.
5. Elkington J P. Medicine and quality of life. *Ann Intern Med* 1966; 64:711-14.
6. Patrick DL, Erickson P. Health status and health policy: Quality of life in health care evaluation and resource allocation. New York, NY: Oxford University Press; 1993.
7. Testa MA, Simpson DC. Assessing quality-of-life outcomes. *N Engl J Med* 1996; 334:834-45.
8. WhoQol Group. Study protocol for the World Health Organization project to develop a quality of life assessment instrument (WhoQol). *Qual Life Res* 1993; 2:152-9.
9. Schalock RL. Quality of life: what we know and do not know. *J Intellect Disabil Res* 2004; 48:203-16.
10. Ustav Republike Srbije. Beograd: Službeni glasnik RS broj 98/2006.
11. Svetska zdravstvena organizacija. Konvencija o pravima deteta. Beograd: Jugoslovenski centar za prava deteta; 1999.
12. Feeny DH, Furlong W, Barr RD, Torrance GW, Rosenbaum P, Weitzman S. A comprehensive multi-attribute system for classifying the health status of survivors of childhood cancer. *J Clin Oncol*, 1992; 40:836-42.
13. Rosenbaum PL, Saigal S. Measuring health related quality of life in pediatric populations: conceptual issues. In: Spilker B, editor. *Quality of life and*

- Pharmacoeconomics in Clinical Trials, 2<sup>nd</sup> ed. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers; 1996 p.793-801.
14. Starfield B, Bergner M, Ensminger M, Riley A, Ryan S, Green B, et al. Adolescent health status measurement. Development of child health and illness profile. *Pediatrics* 1993; 91:430-5.
  15. Smiljanić V. Razvojna psihologija. Beograd: Društvo psihologa SR Srbije; 1979.
  16. Cella FD. Quality of life: the concept. *J Palliat Care* 1992; 8:8-13.
  17. Varni JW, Seid MD, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care* 2001; 39:800-12.
  18. Varni JW, Seid M, Smith-Knight T, et al. The PedsQL in pediatric rheumatology. Reliability, validity, and responsiveness of the Pediatric Quality of Life Inventory Generic Core Scales and Rheumatology Module. *Arthritis Rheum* 2002; 46:714-25.
  19. Stevanović D, Lakić A, Damnjanović M. Some psychometric properties of the Pediatric Quality of Life Inventory™ Version 4.0 Generic Core Scales (PedsQL™) in the general Serbian population. *Qual Life Res* 2011; 20:945-9.
  20. Eiser C, Morse R. Quality of life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technol Assess* 2001; 5:1-157.
  21. Scientific Advisory Committee of the Medical Outcomes Trust. Assessing health status and quality of life instruments. Attributes and review criteria. *Qual Life Res* 2002; 11:193-205.
  22. Lohr KN. Health outcomes methodology symposium: summary and recommendations. *Med Care* 2000; 38:194-208.
  23. Beaton DE, Bombardier C, Katz JN, Wright JG. A taxonomy for responsiveness. *J Clin Epidemiol* 2001; 54:1204-17.
  24. Rajmil L, Herdman M, Fernandez de Sanmamed MJ, Detmar S, Bruil J, Ravens-Sieberer U, et al. Generic health-related quality of life instruments in children and adolescents: a qualitative analysis of content. *J Adolesc Health* 2004; 34:37-45.

25. Matzo LS, Swensen AR, Flood EM, Secnik K, Leidy NK. Assessment of health-related quality of life in children: a review of conceptual, methodological and regulatory issues. *Value Health* 2004; 7:79-92.
26. De Civita M, Regier D, Alamgir AH, et al. Evaluating health-related quality of life studies in paediatric populations: some conceptual, methodological and developmental considerations and recent applications. *Pharmacoeconomics* 2005; 23:659-85.
27. Stevanović D, Tadić I, Novaković T, Kisić-Tepavčević D, Ravens-Sieberer U. Evaluating the Serbian version of the KIDSCREEN quality of life questionnaires: Reliability, validity and agreement between children's and parent's ratings. *Quality of life and Research*, DOI: 10.1007/s11136-012-0286-45.
28. Stevanović D. Childhood depression and anxiety disorders in Serbia: A psychometric study of four screening questionnaires. *Epidemiol Psychiatr Sci* 2011; 21:111-6.
29. Stevanović D, Tepavčević DK, Jocić-Jakubi B, Jovanović M, Pekmezović T, Lakić A, Ronen GM. Health-Related Quality of Life Measure for Children with Epilepsy (CHEQOL-25): Preliminary data for the Serbian version. *Epilepsy Behav* 2009, 16: 599-602.
30. Stevanović D, Lozanović-Miladinović D, Jović N, Šarenac M. The Serbian QOLIE-AD-48: translation, cultural adaptation, and preliminary psychometric evaluation. *Epilepsy Behav* 2005; 7: 240-5.
31. Stevanović D, Lakić A, Vilotić J. The psychometric study of the serbian KINDL questionnaire for health-related quality of life assessment in children and adolescents. *Scand J Caring Sci* 2009; 23:361-8.
32. Stevanović D. Serbian KINDL questionnaire for quality of life assessments in healthy children and adolescents: reproducibility and construct validity. *Health Qual Life Outcomes* 2009; 7:79.
33. Cerović S, Živković Z, Milenković B, Stojanović J, Bajec AO, Vukašinović Z, Veković V. The Serbian version of the pediatric asthma quality of life questionnaire in daily practice. *J Asthma* 2009; 46:936-9.

34. Janković S, Vukićević J, Djordjević S, Janković J, Marinković J, Basra MK. The Cardiff Acne Disability Index (CADI): linguistic and cultural validation in Serbian. *Qual Life Res* 2013; 22:161-6.
35. Sušić G, Ruperto N, Stojanović R, Gacić D, Pilipović N, Pašić S, et al. The Serbian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheum* 2001; 19:168-72.
36. Ruperto N, Ravelli A, Pistorio A, Mallatía C, Cavuto S, Gado-West L, et al. Cross-cultural adaptation and psychometric evaluation of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheum* 2001; 19:1-9.
37. Zebracki K, Palermo TM, Hostoffer R, Duff K, Drotar D. Health-related quality of life of children with primary immunodeficiency disease: a comparison study. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 93: 557-61.
38. Ravens-Sieberer U, Gosch A, Rajmil L, Erhart M, Bruil J, Power M, et al. KIDSCREEN-52 quality of life measure for children and adolescents. Dostupno na: [http://www.ncl.ac.uk/sparcle/Publications\\_files/KIDSCREEN%2052%20Psychometrics.pdf](http://www.ncl.ac.uk/sparcle/Publications_files/KIDSCREEN%2052%20Psychometrics.pdf). Preuzeto 18. septembra 2012.
39. Landgraf JM, Abetz L, Ware JE. *The CHQ User's Manual*. 1<sup>st</sup> ed. Boston, Massachusetts: The Health Institute, New England Medical Center; 1996.
40. Simić M, Kovačević K. *Mentalna higijena*. Beograd: Grafopres Valjevo; 2004.
41. Bossert E. Factors influencing the coping of hospitalized school-age children. *J Pediatr Nurs* 1994; 9:299-306.
42. Child Life Council & Committee on Hospital Care. *Child life services. A policy statement of the American Academy of Pediatrics*. *Pediatrics* 2006; 118:1757-63.
43. Marić J. *Klinička psihijatrija*. Beograd: Data status; 2005.
44. Child Life Council Evidence-Based Practice Statement. *Child Life Assessment: Variables Associated with a Child's Ability to Cope with Hospitalization*. Dostupno na: <http://childlife.org/files/EBPAAssessmentStatement-Complete.pdf> preuzeto 12. maja 2013.

45. Nicholson S, Clarke A. Child friendly healthcare – a manual for health workers. Dostupno na: [http://www.cfhiuk.org/publications/cfhi\\_manual.htm](http://www.cfhiuk.org/publications/cfhi_manual.htm). preuzeto 12. maja 2013.
46. Maternal and child healthcare Initiative (MCHI) – a manual for health workers. Dostupno na [http://www.mcai.org.uk/assets/content/Maternal\\_and\\_Child\\_Healthcare\\_Initiative\\_December\\_2011.pdf](http://www.mcai.org.uk/assets/content/Maternal_and_Child_Healthcare_Initiative_December_2011.pdf) preuzeto 12. maja 2013.
47. Kane RL, Priester R, Totten AM. Meeting the challenge of chronic illness. Baltimore, Maryland: The Johns Hopkins University Press; 2005.
48. Rennick JE, Johnston CC, Dougherty G, Platt R, Ritchie JA. Children's psychological responses after critical illness and exposure to invasive technology. *J Dev Behav Pediatr* 2002; 23:133–44.
49. Bowlby J. Maternal care and mental health. Geneva: World Health Organization. Dostupno na: [http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO\\_MONO\\_2\\_\(part1\).pdf](http://whqlibdoc.who.int/monograph/WHO_MONO_2_(part1).pdf) preuzeto 12. maja 2013.
50. Fonagy P, Target M. Psychoanalytic theories; Perspectives from developmental psychopathology, Whurr Publishers Ltd, UK, 2003.
51. American Academy of Pediatrics. Committee on Hospital Care. Family-centered care and the pediatrician's role. *Pediatrics* 2003; 112:691–7.
52. Southall DP, Burr S, Smith RD, Bull DN, Radford A, Williams A, et al. The child-friendly healthcare initiative (CFHI): healthcare provision in accordance with the UN convention on the rights of the child. *Pediatrics* 2000; 106:1054–64.
53. Chapel H, Geha R, Rosen F, for the IUIS PID Classification Committee. Primary immunodeficiency diseases: an update. *Clin Exp Immunol* 2003; 132:9-15.
54. Conly ME, Notarangelo LD, Etzioni A. Diagnostic criteria for primary immunodeficiencies. *Clin Immunol* 1999; 93:190-7.
55. Smith CIE, Ochs HD, Puck JM. Genetically determined immunodeficiency diseases: a perspective. In: Ochs HD, Smith CIE, Puck JM, eds. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. New York, NY: Oxford University Press, 1999.

56. Lindegren ML, Kobrynski L, Rasmussen SA, Moore CA, Grosse SD, Vanderford ML, et al. Applying Public Health Strategies to Primary Immunodeficiency Diseases: A potential approach to genetic disorders. *MMWR Recomm Rep* 2004; 53:1-29.
57. Gathmann B, Grimbacher B, Beaute J, Dudoit Y, Mahlaoui N, Fischer A, et al. European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2006-08. *Clin Exp Immunol* 2009; 157:3-11.
58. Eades-Perner AM, Gathmann B, Knerr V, Guzman D, Veit D, Kindle G, et al. European internet-based patient and research database for primary immunodeficiencies: results 2004-06. *Clin Exp Immunol* 2007; 147:306-12.
59. Winkelstein JA, Marino MC, Johnson RB Jr, Boyle J, Curnutte J, Gallin JI, et al. Chronic granulomatous disease. Report on a national registry of 368 patients. *Medicine* 2000; 79:155-69.
60. Baumgart KW, Britton WJ, Kemp A, French M, Robertson D. The spectrum of primary immunodeficiency disorders in Australia. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100:415-23.
61. Stray-Pedersen A, Abrahamsen TG, Froland SS. Primary immunodeficiency diseases in Norway. *J Clin Immunol* 2000; 20:477-85.
62. Fasth A. Primary immunodeficiency disorders in Sweden: cases among children, 1974-79. *J Clin Immunol* 1982; 2:86-92.
63. Ryser O, Morell A, Hitzig WH. Primary immunodeficiencies in Switzerland: first report of the national registry in adults and children. *J Clin Immunol* 1988; 8:479-85.
64. Matamoros Flori N, Mila Llambi J, Espanol Boren T, Raga Borja S, Fontan Casariego G. Primary immunodeficiency syndrome in Spain: first report of the National Registry in Children and Adults. *J Clin Immunol* 1997; 17:333-9.
65. Buckley RH. Advances in the understanding and treatment of human severe combined immunodeficiency. *Immunol Res* 2000; 22:237-51.
66. Clark JA, Calliccoat PA, Brenner NA, Bradley CA, Smith DM. Selective IgA deficiency in blood donors. *Am J Clin Pathol* 1983; 80:210-3.
67. Puck JM. Primary immunodeficiency diseases. *JAMA* 1997; 278:1835-41.

68. Cavazzana-Calvo M, Hacein-Bey S, Yates F, de Villartay JP, Le Deist F, Fischer A. Gene therapy of severe combined immunodeficiencies. *J Gene Med* 2001; 3:201-6.
69. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2002; 99:872-8.
70. Hacein-Bey-Abina S, Le Deist F, Carlier F, Bouneaud C, Hue C, de Villartay JP, et al. Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. *N Engl J Med* 2002; 346:1185-93.
71. Guttmacher AE, Collins FS. Genomic medicine-a primer. *N Engl J Med* 2002; 347:1512-20.
72. Noroski LM, Shearer WT. Screening for primary immunodeficiencies in the clinical immunology laboratory. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 86:237-45.
73. Ballou M. Primary immunodeficiency disorders: antibody deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2002; 109:581-91.
74. Tsukada S, Saffran DC, Rawlings DJ, Parolini O, Allen RC, Klisak I, et al. Deficient expression of a B cell cytoplasmic tyrosine kinase in X-linked agammaglobulinemia. *Cell* 1993; 72:226-33.
75. Vihinen M, Kwan SP, Lester T. Mutations in BTK gene coding for Bruton tyrosine kinase in X-linked agammaglobulinemia. *Hum Mutat* 1999; 13:280-5.
76. Mahmoudi M. Allergy and Asthma: Practical Diagnosis and Management. McGraw-Hill Professional 2007.
77. Lederman H, Winkelstein J. X-linked agammaglobulinemia: an analysis of 96 patients. *Medicine* 1985; 64:145-56.
78. Plebani A, Soresina A, Rondelli R, Amato GM, Azzari C, Cardinale F, et al. Clinical, immunological, and molecular analysis in a large cohort of patients with X-linked agammaglobulinemia. *Clin Immunol* 2002; 104:221-30.
79. Halliday E, Winkelstein J, Webster ADB. Enteroviral infections in primary immunodeficiency: a survey of morbidity and mortality. *J Infect* 2003; 46:1-8.
80. Webster ADB. Echovirus disease in hypogammaglobulinemia patients. *Clin Rheum Dis* 1984; 10:189-203.

81. Quartier P, Foray S, Casanova JL, Hau-Rainsard I, Blanche S, Fischer A. Enteroviral meningoencephalitis in X-linked agammaglobulinemia: intensive immunoglobulin therapy and sequential viral detection in cerebrospinal fluid by polymerase chain reaction. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19:1106-8.
82. Common Variable Immunodeficiency: Article by Robert A Schwartz Dostupno na: (<http://www.emedicine.com/derm/topic870.htm#>) at eMedicine preuzeto 12. maja 2013.
83. Vukic EJ, Cunningham-Rundles C. Common variable immunodeficiency in children: clinical and immunological features of patients diagnosed before age of 13. *J All Clin immunol* 2003; 113:39.
84. Cunningham-Rundles C, Bodian C. Common variable immunodeficiency: clinical and immunological features of 248 patients. *Clin immunol* 1999; 92:34-48.
85. Kainulainen L, Nikoskelainen J, Ruuskanen O. Diagnostic findings in 95 Finnish patients with common variable immunodeficiency. *J Clin Immunol* 2001; 21:145-9.
86. Mechanic LJ, Dikman S, Cunningham-Rundles C. Granulomatous disease in common variable immunodeficiency. *Ann Intern Med* 1997; 127:613-7.
87. Cunningham-Rundles C. Disorders of IgA system. *Immunologic disorders in infants and children*. Ed. Stiehm ER, Philadelphia: WB Saunders 1996; 423-42.
88. Immunoglobulin A Deficiency: Article by Marina Y Dolina Dostupno na: (<http://www.emedicine.medscape.com/article/136580-overview> at eMedicine preuzeto 12. maja 2013.
89. Bonilla FA, Bernstein IL, Khan DA, Ballas ZK, Chinen J, Frank MM, et al. Practice parameter for the diagnosis and management of primary immunodeficiency. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005; 94:1-63.
90. Volanakis JE, Zhu Z-B, Schaffer FM, Macon KJ, Palermos J, Barger BO, et al. MHC class III genes and susceptibility to immunoglobulin A deficiency and common variable immunodeficiency. *J Clin Invest* 1992; 89: 1914-22.



91. Immunoglobulin G Deficiency: Article by Robert A Schwartz Dostupno na: (<http://www. emedicine.medscape.com/article/136897-overview> at eMedicine preuzeto 12. maja 2013.
92. Aucouturier P, Lacombe C, Bernard C, Lebranchu Y, Seligman M, Griscelli C, et al. Serum IgG subclass levels in patients with primary immunodeficiency syndromes or abnormal susceptibility to infections. *Clin Immunol Immunopathol* 1989; 51:22-37.
93. Sikora AG, Lee KC. Otolaryngologic Manifestations of Immunodeficiency. In: *Otolaryngologic Clinics of North America*. Vol 36. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2003:647.
94. Umetsu DT, Ambrosino DL, Quinti I, Siber GR, Geha RS. Recurrent sinopulmonary infections and impaired antibody response to bacterial capsular polysaccharide antigen in children with selective IgG-subclass deficiency. *N Engl J Med* 1985; 313:1247-51.
95. Oxelius VA, Hanson LA, Bjorkander J, Hammarstrom L, Sjöholm A. IgG<sub>3</sub> deficiency: common in chronic lung disease. Hereditary in families with immunodeficiency and autoimmune disease. *Monogr Allergy* 1986; 20:106-15.
96. Myers LA, Patel DD, Puck JM, Buckley RH. Hematopoietic stem cell transplantation for severe combined immunodeficiency in the neonatal period leads to superior thymic output and improved survival. *Blood* 2002; 99:872-8.
97. Buckley RH, Schiff SE, Schiff RI, Markert L, Williams LW, Roberts JL, et al. Hematopoietic stem-cell transplantation for the treatment of severe combined immunodeficiency. *N Engl J Med* 1999; 340:508-16.
98. Wiskott-Aldrich syndrome: Article by Dibbern DA Dostupno na:(<http://www. emedicine.medscape.com/article/137015-overview> at eMedicine. preuzeto 12. maja 2013.
99. Sullivan KE, Mullen CA, Blaese RM, Winkelstein JA. A multiinstitutional survey of the Wiskott-Aldrich syndrome. *J Pediatr* 1994; 125:876-85.
100. Gatti RA. Ataxia-telangiectasia. In: Vogelstein B, Kinzler KW, eds. *The Genetic Basis of Human Cancer*. New York: McGraw-Hill; 2002, 239-65.

101. Boder E. Ataxia-telangiectasia: an overview. In: RA Gatti, M Swift, eds. *Ataxia-telangiectasia: Genetics, Neuropathy, and Immunology of a Degenerative Disease of Childhood*. New York: Alan R Liss; 1985, 1-63.
102. Woods CG, Taylor AM. Ataxia telangiectasia in the British Isles: the clinical and laboratory features of 70 affected individuals. *Q J Med* 1992; 82:169–79.
103. Nowak-Wegrzyn A, Crawford TO, Winkelstein JA, Carson KA, Lederman HM. Immunodeficiency and infections in ataxia-telangiectasia. *J Pediatr* 2004; 144:505–11.
104. Sanal O, Ersoy F, Yel L, Tezcan I, Metin A, Ozyurek H, et al. Impaired IgG antibody production to pneumococcal polysaccharides in patients with ataxia-telangiectasia. *J Clin Immunol* 1999; 19:326–34.
105. Pašić S. Imunodeficijencije sa poremećajem reparacije dezoksiribonukleinske kiseline. U: Zdravković D urednik. *Problemi u pedijatriji 2012*, Beograd: Zavod za udžbenike; 2012. Str. 69-80.
106. Ataxia-Telangiectasia: Article by Sergiusz Jozwiak. Dostupno na: ([http:// www.emedicine.medscape.com/article/1113394-clinical#a0217](http://www.emedicine.medscape.com/article/1113394-clinical#a0217) at eMedicine preuzeto 18.09.2013.
107. Su Y, Swift M. Mortality rates among carriers of ataxia-telangiectasia mutant alleles. *Ann Intern Med* 2000; 133:770-8.
108. The International Nijmegen Breakage Syndrome Study Group: Nijmegen Breakage Syndrome. *Arch Dis Child* 2000; 82:400-6.
109. Chrzanowska KH, Gregorek H, Dembowska-Bagińska B, Kalina MA, Digweed M. Nijmegen breakage syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2012; 7:13-25.
110. Varon R, Seemanova E, Chrzanowska K, Hnatenko O, Piekutowska-Abramczuk D, Krajewska-Walasek M, et al. Clinical ascertainment of Nijmegen breakage syndrome (NBS) and prevalence of the major mutation, 657del5, in three Slav populations. *Eur J Hum Genet* 2000; 8:900-2.
111. Gregorek H, Chrzanowska KH, Michalkiewicz J, Syczewska M, Madalinski K. Heterogeneity of humoral immune abnormalities in children with Nijmegen breakage syndrome: an 8-year follow-up study in a single centre. *Clin Exp Immunol* 2002; 130:319-24.

112. Albert MH, Gennery AR, Greil J, et al. Successful SCT for Nijmegen breakage syndrome. *Bone Marrow Transplant* 2010; 45:622-6.
113. Chronic Granulomatous Disease: Article by Janusz Nowicki Dostupno na: (<http://www.emedicine.medscape.com/article/1116022-overview> at eMedicine preuzeto 18.09.2013.
114. Hauck F, Heine S, Beier R, et al. Chronic granulomatous disease (CGD) mimicking neoplasms: a suspected mediastinal teratoma unmasking as thymic granulomas due to X-linked CGD, and 2 related cases. *J Pediatr Hematol Oncol* 2008; 30:877-80.
115. Chinen J, Rosenblatt HM, Smith EO, et al. Long-term assessment of T-cell populations in DiGeorge syndrome. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 111:573-9.
116. Jawad AF, McDonald-McGinn DM, Zackai E, et al. Immunologic features of chromosome 22q11.2 deletion syndrome (DiGeorge syndrome/velocardiofacial syndrome). *J Pediatr* 2001; 139:715-23.
117. Birmaher B, Brent DA, Chiappetta L, et al. Psychometric properties of the Screen for Child Anxiety Related Emotional Disorders (SCARED): A replication study. *Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1999; 38:1230-6.
118. Wood A, Kroll L, Moore A, et al. Properties of the mood and feelings questionnaire in adolescent psychiatric outpatients: A research note. *J Child Psychol Psychiatr*. 1995; 36:327-34.
119. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences* (2nd ed.). Hillsdale, NJ: Lawrence Erlbaum Associates; 1988.
120. Mozaffari H, Pourpak Z, Pourseyed S, et al. Health-related quality of life in primary immune deficient patients. *Iranian Journal of Allergy, Asthma and Immunology* 2006; 5:23-7.
121. Soresina A, Nacinovich R, Bomba M, et al. The quality of life of children and adolescents with X-linked agammaglobulinemia. *J Clin Immunol* 2009; 29: 501-7.
122. Winkelstein JA, Conley ME, James C, Howard V, Boyle J. Adults with X-linked agammaglobulinemia: impact of disease on daily lives, quality of life, educational and socioeconomic status, knowledge of inheritance, and

- reproductive attitudes. *Medicine* 2008; 87:253-8. doi: 10.1097/MD.0b013e318187ed81
123. Sigstad HM, Stray-Pedersen A, Frøland SS. Coping, quality of life, and hope in adults with primary antibody deficiencies. *Health Qual Life Outcomes* 2005 DOI: 310.1186/1477-7525-3-31.
124. Buckley RH, Schiff RH. The use of intravenous immunoglobulin in immunodeficiency diseases. *N Engl J Med* 1991; 325:110-17.
125. Gardulf A, Nicolau U, Asensio O, et al. Rapid subcutaneous IgG replacement therapy is effective and safe in children and adults with primary immunodeficiencies – a prospective, multi-national study. *J Clin Immunol* 2006; 26:177-85.
126. Qunti I, Pierdominici M, Marziali M, et al. European surveillance of immunoglobulin safety-results of initial survey of 1243 patients with primary immunodeficiencies in 16 countries. *Clin Immunol* 2002; 104:231–6.
127. Boyle ML, Scalchunes C. Impact of intravenous immunoglobulin (IVIG) treatment among patients with Primary Immunodeficiency diseases. *Pharmaceuticals Policy and Law* 2008; 10:133-46. Available from [cited 2013 Jan 22]. ([http://www. primaryimmune.org/about-primary...diseases/idf-publications?aid...](http://www.primaryimmune.org/about-primary...diseases/idf-publications?aid...))
128. European Organization for Rare Diseases. The Voice of 12000 Patients. Available from [cited 2013 Jan 22]. [http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice\\_12000\\_patients/EURORDISCARE\\_FU\\_LLBOOKr.pdf](http://www.eurordis.org/IMG/pdf/voice_12000_patients/EURORDISCARE_FU_LLBOOKr.pdf)
129. Puck JM, eds. Primary immunodeficiency diseases: a molecular and genetic approach. New York, NY: Oxford University Press, 1999.
130. Fu JL, Shyur SD, Lin HY, et al. X-linked agammaglobulinemia presenting as juvenile chronic arthritis: report of one case. *Acta Paediatr Taiwan*. 1999; 40:280-3.
131. Dork T, Bendix-Waltes R, Wegner RD, Stumm M. Slow progression of ataxia-telangiectasia with double missense and in frame splice mutations. *Am J Med Genet* 2004; 126:272–7.

132. Stevanovic D, Tadic I, Novakovic T. Health-Related Quality of Life in Children and Adolescents with Epilepsy: A Systematic Review, *Epilepsy in Children - Clinical and Social Aspects*, Zeljka Petelin Gadze (Ed.), 2011, ISBN: 978-953-307-681-2, In Tech DOI: 10.5772/17558.
133. Sato I, Higuchi A, Yanagisawa T, et al.. Cancer-specific health-related quality of life in children with brain tumors. *Qual Life Res* 2013; DOI: 10.1007/s11136-013-0555-x.
134. Tantilipikorn P, Watter P, Prasertsukdee S. Comparison between utility of the Thai Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 Generic Core Scales and 3.0 Cerebral Palsy Module. *Int J Rehabil Res* 2013; DOI: 10.1097/MRR.0b013e32835692b8.
135. Stevanovic D, Tadic I, Knez R. Are antidepressants effective in quality of life improvement among children and adolescents? A systematic review. *CNS Spectrums* 2013; DOI:10.1017/S1092852913000576.
136. Lavigne J, Faier-Routman J. Psychological adjustment to pediatric physical disorders: a meta-analytic review. *J Pediatr Psychol* 1992; 17:133–57.
137. Lovell DJ, Passo MH, Beukelman T, et al. Measuring process of arthritis care: A proposed set of quality measures for the process of care in juvenile idiopathic arthritis. *Arthritis Care Res* 2011; 63:10–16.
138. Stevanovic D, Susic G. Health-related quality of life and emotional problems in juvenile idiopathic arthritis. *Qual life Res* 2012; DOI: 10.1007/s11136-012-0172-0.
139. Stevanovic D. Impact of emotional and behavioral symptoms on quality of life in children and adolescents. *Qual life Res* 2012; DOI: 10.1007/s11136-012-0158-y.

## 9. PRILOZI

### 9.1 Prilog 1

Broj ankete:

Ustanova\_\_\_\_\_

Broj istorije\_\_\_\_\_

Bolesnik 1      Kontrola B      Kontrola Z

#### UPITNIK I

##### *I OPŠTI PODACI*

1. Ime i prezime\_\_\_\_\_

2. Ime i prezime majke\_\_\_\_\_

3. Ime i prezime oca\_\_\_\_\_

4. Pol deteta:                      muško                       žensko

5. Pol roditelja koji je intervjuisan:      muško                       žensko

6. Datum i godina rođenja deteta \_\_\_\_\_

7. Mesto (i opština) rođenja deteta \_\_\_\_\_

8. Godina rođenja majke \_\_\_\_\_

9. Godina rođenja oca \_\_\_\_\_

10. Adresa roditelja \_\_\_\_\_

11. Telefon roditelja \_\_\_\_\_

NAPOMENE: \_\_\_\_\_

Datum popunjavanja upitnika:

Upitnik popunio:

/ / / / / / / / / / / /

\_\_\_\_\_

## ***II SOCIJALNO STANJE***

12. Školska sprema majke: bez škole i nepotpuna osnovna škola  osnovna škola   
zanat  srednja škola  viša škola  visoka škola
13. Zanimanje majke: domaćica  radnica  službenica  slobodna profesija   
penzionerka
14. Da li je majka u stalnom radnom odnosu: DA NE
15. Školska sprema oca: bez škole i nepotpuna osnovna škola  osnovna škola   
zanat  srednja škola  viša škola  visoka škola
16. Zanimanje oca: radnik  službenik  slobodna profesija  penzioner
17. Da li je otac u stalnom radnom odnosu: DA NE
18. Bračno stanje roditelja: oženjen/udata  razveden/razvedena  udovac/udovica   
vanbračna zajednica
19. Broj članova domaćinstva: \_\_\_\_\_
20. Po vašoj oceni kakvi su uslovi stanovanja : odlični  vrlo dobri  dobri  loši   
vrlo loši
21. Kolika su ukupna mesečna primanja roditelja: \_\_\_\_\_
22. Prihodi u odnosu na osnovne potrebe u porodici su: odlični  vrlo dobri  dobri   
loši  vrlo loši
23. Porodična situacija (stresni događaji): smrtni slučaj  preseljenje  razvod roditelja   
rođenje brata/sestre  drugo (finansijski, bolest u porodici) \_\_\_\_\_
24. Da li dete pohađa ili je pohađalo vrtić: DA NE
25. Da li dete pohađa ili je pohađalo školu: DA NE
26. Broj godina školovanja deteta: \_\_\_\_\_
27. Uspeh u školi deteta: nedovoljan  dovoljan  dobar  vrlo dobar  odličan
28. Gubitak razreda ili ponavljanje: DA NE
29. Da li dete ima brata ili/i sestru: DA NE
30. Ako DA upisati godinu rođenja i pol za svako dete:  
1. \_\_\_\_\_ 2. \_\_\_\_\_  
3. \_\_\_\_\_ 4. \_\_\_\_\_
31. Kakav je stav braće i sestara prema obolelom detetu?  
Izbegavaju suočavanje sa njegovom bolešću

Izbegavaju razgovor o tome

Prikrivaju problem pred svojim vršnjacima

Tretiraju ga kao svako drugo dete

Nastoje da mu pomognu kada mu je potrebno

Pokazuju posebnu brigu i nežnost prema detetu, pokušavaju da ga zaštite

*Zaokružite sve odgovore koji najadekvatnije opisuju Vaš stav.*

32. Da li bi po vašem mišljenju stav braće ili sestara trebalo da se menja: DA NE

33. Ako je odgovor DA kako? \_\_\_\_\_

34. O bolesti konkretne informacije ste dobili:

Od lekara iz Instituta za majku i dete

Pedijatra iz opšte bolnice

Pedijatra iz doma zdravlja

Kućnog prijatelja-lekara

Iz medicinskih časopisa i knjiga

Sredstava javnog informisanja (TV, novine, internet)

Roditelja druge obolele dece

drugo \_\_\_\_\_

*Zaokružite sve odgovore koji najadekvatnije opisuju Vaš stav.*

35. Da bih problem primarne imunodeficijencije bolje razumeo/la bilo bi mi potrebno:

Razgovor sa lekarom koji leči dete

Razgovor sa roditeljima koji imaju sličan problem

Posebna obuka od strane stručnjaka (predavanja, seminari i sl.)

Odgovarajuća literatura

drugo \_\_\_\_\_

36. Da li postoje teškoće u nabavci lekova? DA NE

37. Ako postoje, koje su \_\_\_\_\_

38. Da li roditelji daju lična sredstva za nabavku lekova? DA NE

39. Ako DA, navedite koliki je ukupni mesečni iznos u pitanju? \_\_\_\_\_

40. Da li ste član Udruženja roditelja dece sa primarnim imunodeficijencijama? DA NE

41. Ako je odgovor NE, da li biste se učlanili? DA NE



Broj ankete:

Ustanova \_\_\_\_\_

Broj istorije \_\_\_\_\_

Bolesnik

## UPITNIK II

### III PODACI IZ ISTORIJE BOLESTI

42. Dijagnoza bolesti: \_\_\_\_\_

43. Telesna visina deteta (cm): /\_/\_/\_/

44. SDSv: /\_/\_/\_/ SD

45. Telesna težina deteta (kg): /\_/\_/\_/

46. SDSm: /\_/\_/\_/ SD

47. BMI deteta: \_\_\_\_\_

48. Menarha (god.): /\_/\_/

49. Da li su menstruacije: redovne /\_/\_/ neredovne /\_/\_/

50. Uzrast pri prvoj hospitalizaciji: : /\_/\_/ godina /\_/\_/ meseci /\_/\_/ dana

51. Uzrast pri postavljanju dijagnoze: /\_/\_/ godina /\_/\_/ meseci

52. Vreme do postavljanja dijagnoze: : /\_/\_/ godina /\_/\_/ meseci

53. Vreme do početka th IVIG: /\_/\_/ godina /\_/\_/ meseci

54. Dužina trajanja bolesti: /\_/\_/ godina /\_/\_/ meseci

55. Uzrast pri prvoj infekciji: /\_/\_/ godina /\_/\_/ meseci /\_/\_/ dana

Prva infekcija:

|     |                   |       |
|-----|-------------------|-------|
| 56. | otitis            | DA NE |
| 57. | pneumonija        | DA NE |
| 58. | sepsa             | DA NE |
| 59. | meningitis        | DA NE |
| 60. | septični artritis | DA NE |
| 61. | osteomijelitis    | DA NE |
| 62. | gastroenteritis   | DA NE |
| 63. | infekcija kože    | DA NE |
| 64. | drugo             |       |

Druge kliničke manifestacije u sklopu prve infekcije:

|     |                   |       |
|-----|-------------------|-------|
| 65. | febrilnost        | DA NE |
| 66. | kandidijaza       | DA NE |
| 67. | atopijske promene | DA NE |

68. Broj hospitalizacija do sada: /\_/

69. Dužina trajanja th IVIG /\_/ / godina /\_/ / meseci

70. Interval primene th IVIG na /\_/ nedelje

71. Prosečna doza po administraciji /\_/ /mg/kg

72. Nivo serumskog IgG(g/l) /\_/ / /\_/

Neželjeni efekti th IVIG:

|     |                      |       |
|-----|----------------------|-------|
| 73. | svrab                | DA NE |
| 74. | mučnina              | DA NE |
| 75. | drhtavica            | DA NE |
| 76. | febrilnost           | DA NE |
| 77. | slabost              | DA NE |
| 78. | glavobolja           | DA NE |
| 79. | parestezije          | DA NE |
| 80. | hipo/hipertenzija    | DA NE |
| 81. | loš venski pristup   | DA NE |
| 82. | aseptični meningitis | DA NE |
| 83. | anafilaksa           | DA NE |

Laboratorijske analize (poslednji nalaz):

Datum: \_\_\_\_\_

|      |   |             |
|------|---|-------------|
| 84.  | SE (mm/h)                                   | /_/_/_/     |
| 85.  | Reaktivni protein C (mg/l)                  | /_/_/_/     |
| 86.  | Hemoglobin (g/l)                            | /_/_/_/     |
| 87.  | Eritrociti ( $\times 10^{12}$ )             | /_/_/_/_/   |
| 88.  | Retikilociti (%)                            | /_/_/       |
| 89.  | Leukociti ( $\times 10^3/l$ )               | /_/_/_/_/   |
| 90.  | Štapićasti (%)                              | /_/_/       |
| 91.  | Neutrofili (%)                              | /_/_/       |
| 92.  | Eozinofili (%)                              | /_/_/       |
| 93.  | Limfociti (%)                               | /_/_/       |
| 94.  | Monociti (%)                                | /_/_/       |
| 95.  | Apsolutni broj neutrofila ( $\text{mm}^3$ ) | /_/_/_/_/_/ |
| 96.  | Apsolutni broj limfocita ( $\text{mm}^3$ )  | /_/_/_/_/_/ |
| 97.  | Trombociti ( $\times 10^9$ )                | /_/_/_/_/_/ |
| 98.  | IgA (g/l)                                   | /_/_/_/_/   |
| 99.  | $\text{SD}_{\text{IgA}}$ (SD)               | /_/_/_/_/   |
| 100. | IgG (g/l)                                   | /_/_/_/_/   |
| 101. | $\text{SD}_{\text{IgG}}$ (SD)               | /_/_/_/_/   |
| 102. | IgM (g/l)                                   | /_/_/_/_/   |
| 103. | $\text{SD}_{\text{IgM}}$ (SD)               | /_/_/_/_/   |
| 104. | IgE (g/l)                                   | /_/_/_/_/   |
| 105. | $\text{SD}_{\text{IgE}}$ (SD)               | /_/_/_/_/   |
| 106. | serumski titar anti A-At                    | /_/_/_/_/   |
| 107. | serumski titar anti B-At                    | /_/_/_/_/   |
| 108. | PPD <sub>3</sub> (mm)                       | /_/_/       |
| 109. | CD19+ (ćelija/ $\text{mm}^3$ )              | /_/_/_/_/   |

Ispitivanje plućnih funkcija (poslednji nalaz): Datum: \_\_\_\_\_

110. VC \_\_\_\_\_

111. FVC \_\_\_\_\_

112. FEV 1 \_\_\_\_\_

113. Da li dete dobija dnevnu antibiotsku profilaksu? DA NE

114. Ukoliko je dobija, navesti koliko dugo? \_\_\_\_\_

115. Da li je dete u toku protekle četiri nedelje imalo zdravstvenih problema?

DA NE

116. Ukoliko je imalo zdravstvene probleme, navedite kakve:

---



---

117. Da li je dete u toku protekle četiri nedelje imalo infekciju? DA NE

118. Ukoliko je imalo infekciju, navedite koju? \_\_\_\_\_

Komplikacije bolesti:

|      |  |       |
|------|--|-------|
| 119. | Rekurentne bakterijske infekcije u prvih pet godina života | DA NE |
| 120. | postvakcinalni poliomijelitis                              | DA NE |
| 121. | hronični rinitis   | DA NE |
| 122. | hronični sinuzitis   | DA NE |
| 123. | hronična plućna bolest                                     | DA NE |
| 124. | bronhiektazije   | DA NE |
| 125. | hronična dijareja  | DA NE |
| 126. | oštećenje sluha  | DA NE |
| 127. | konvulzije   | DA NE |
| 128. | neurološki deficit   | DA NE |
| 129. | perniciozna anemija  | DA NE |
| 130. | zastoj u psihomotornom razvoju                             | DA NE |
| 131. | hepatitis  | DA NE |

132. Ako DA, navedite vrstu \_\_\_\_ i uzrast u kom se pojavila komplikacija: /\_/\_/

133. Da li ste posle vakcinacije imali neke komplikacije: DA NE

134. Ako DA, navedite koju: lokalna reakcija DA NE sistemska reakcija DA NE

Pridružene autoimunske bolesti:

|      |                                       |       |
|------|---------------------------------------|-------|
| 135. | idiopatska trombocitopenijska purpura | DA NE |
| 136. | autoimunska hemolizna anemija         | DA NE |
| 137. | artritis sličan reumatoidnom          | DA NE |
| 138. | autoimunski tireoiditis               | DA NE |

139. Ako DA, navedite vrstu \_\_\_\_\_ i uzrast u kom ste se razboleli: /\_/\_/

140. Maligne bolesti: limfomi DA NE adenokarcinom želuca DA NE

141. Ako DA, navedite vrstu \_\_\_\_\_ i uzrast u kom ste se razboleli: /\_/\_/

#### **IV PORODIČNA ISTORIJA**

142. Da li je u vašoj porodici bilo brakova u krvnom srodstvu? DA NE

143. Da li je u vašoj porodici bilo iznenadne smrti odojčadi? DA NE

144. Da li je kod članova vaše porodice (ujaci), bilo obolelih od primarne imunodeficijencije – XLA: DA NE

145. Da li je kod članova vaše porodice (ujaci), bilo ponavljanih bakterijskih infekcija u detinjstvu: DA NE

146. Da li je u vašoj porodici bilo obolelih od malignih tumora: DA NE

147. Ako DA, navesti lokalizaciju \_\_\_\_\_ i srodstvo \_\_\_\_\_

148. Da li je u vašoj porodici bilo obolelih od kardiovaskularnih bolesti: DA NE

149. Ako DA, navesti vrstu \_\_\_\_\_ i srodstvo \_\_\_\_\_

150. Da li je u vašoj porodici bilo obolelih od autoimunskih bolesti: DA NE

151. Ako DA, navesti vrstu \_\_\_\_\_ i srodstvo \_\_\_\_\_

152. Da li je u vašoj porodici bilo obolelih od drugih hroničnih bolesti: DA NE

153. Ako DA, navesti vrstu \_\_\_\_\_ i srodstvo \_\_\_\_\_

NAPOMENE: \_\_\_\_\_

Datum popunjavanja upitnika:

/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_/\_

Upitnik popunio:

\_\_\_\_\_

## 9.2 Prilog 2

ID# \_\_\_\_\_

Датум \_\_\_\_\_

**PedsQL™**

### **Педијатријски упитник**

### **о квалитету живота**

Верзија 4.0

### **УПИТНИК ЗА МАЛУ ДЕЦУ (5-7 година)**

УПУТСТВО ЗА ИСПИТИВАЧА

**«Сада ћу те питати неколико питања о стварима које би могле бити тешке за неку децу. Желео бих да знам колико су те ствари тешке за тебе.»**

Показати папир за одговоре и објаснити детету:

«Ако ти то није уопште тешко, покажи насмејано лице.»

«Ако ти је то понекад тешко, покажи озбиљно лице.»

«Ако ти је то много тешко, покажи тужно лице.»

«Сада ћу ти прочитати питања. Покажи на овим сличицама колико ти је тешко ово што те питам. Ево једног примера за вежбу.»

| ПРИМЕР                                | Не<br>уопште | Понекад | Много |
|---------------------------------------|--------------|---------|-------|
| Да ли ти је тешко да пуцкеташ прстима | ☺            | ☹       | ☹     |

Замолите дете да Вам покаже како пуцкета прстима да бисте били сигурни да је разумело питање и да је правилно одговорило. Поновите питање ако је дете показало реакцију која је различита од показаног одговора.

**У протеклих месец дана, колико је ово био проблем за тебе.....**

| <b>Физичко Функционисање</b>  | Никада | Скоро<br>никад | Понекад |
|---|--------|----------------|---------|
| 1. Тешко ти је да ходаш   | 0      | 1              | 2       |
| 2. Тешко ти је да трчиш   | 0      | 1              | 2       |
| 3. Тешко ти је да се играш или да радиш вежбе                               | 0      | 1              | 2       |
| 4. Тешко ти је да подижеш тешке ствари                                      | 0      | 1              | 2       |
| 5. Тешко ти је да се тушираш или купаш                                      | 0      | 1              | 2       |
| 6. Тешко ти је да обављаш кућне послове (на пример да скупиш своје играчке) | 0      | 1              | 2       |
| 7. Да ли имаш неке болове (Где?_____)                                       | 0      | 1              | 2       |
| 8. Да ли си некад толико уморан да не можеш да се играш                     | 0      | 1              | 2       |
| <b>Емоционално Функционисање</b>  | Никада | Скоро<br>никад | Понекад |
| 1. Да ли се осећаш уплашено   | 0      | 1              | 2       |
| 2. Да ли си тужан/а   | 0      | 1              | 2       |
| 3. Да ли се љут/а   | 0      | 1              | 2       |
| 4. Да ли лоше спаваш  | 0      | 1              | 2       |
| 5. Да ли те брине оно што ће ти се догодити                                 | 0      | 1              | 2       |
| <b>Социјално Функционисање</b>  | Никада | Скоро<br>никад | Понекад |
| 1. Да ли ти је тешко да се слажеш са другом децом                           | 0      | 1              | 2       |
| 2. Да ли друга деца кажу да не желе да се друже са тобом                    | 0      | 1              | 2       |
| 3. Да ли те друга деца задиркују  | 0      | 1              | 2       |
| 4. Да ли друга деца могу да раде ствари које ти не можеш                    | 0      | 1              | 2       |
| 5. Да ли ти је тешко да пратиш другу децу док се играш са њима              | 0      | 1              | 2       |
| <b>Функционисање у Школи (Обданишту)</b>                                    | Никада | Скоро<br>никад | Понекад |
| 1. Да ли ти је тешко је да се концентришеш у школи (обданишту)              | 0      | 1              | 2       |
| 2. Лако заборављам ствари   | 0      | 1              | 2       |
| 3. Имам потешкоћа у писању домаћих задатака                                 | 0      | 1              | 2       |
| 4. Не идем у школу јер се не осећам добро                                   | 0      | 1              | 2       |
| 5. Не идем у школу да бих отишао код доктора или у болницу                  | 0      | 1              | 2       |

ID# \_\_\_\_\_

Датум \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Педијатријски упитник

### о квалитету живота

Верзија 4.0

### УПИТНИК ЗА ДЕЦУ (8 – 12 година)

#### УПУТСТВО

На следећој страни су наведене неке ствари које би могле бити проблем за тебе. Молимо те да нам кажеш колико је свака од њих била **проблем** за тебе у **ПРОТЕКЛИХ МЕСЕЦ ДАНА**.

Заокружи:

- 0** ако ти то **никад** није проблем
- 1** ако ти то **скоро никад** није проблем
- 2** ако ти је то **понекад** проблем
- 3** ако ти је то **често** проблем
- 4** ако ти је то **скоро увек** проблем

Не постоје тачни и погрешни одговори.

Ако не разумеш питање, слободно затражи помоћ.



**У протеклих месец дана, колико је ово био проблем за тебе.....**

| <b>О Мом Здрављу и Активностима</b>                        | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
|--|---------------|------------------------|----------------|--------------|-----------------------|
| 1. Тешко ми је да пешачим више од неколико улица           | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Тешко ми је да трчим                                    | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Тешко ми је да се бавим спортом или да радим вежбе      | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Тешко ми је да подижем неки тежак терет                 | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Тешко ми је да се туширам или купам                     | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 6. Тешко ми је да обављам кућне послове                    | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 7. Имам болове   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 8. Немам снаге   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>О Мојим Осећањима</b>                                   | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Осећам се уплашено                                      | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Тужан/а сам   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Љут/а сам   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Лоше спавам   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Брине ме оно што ће ми се догодити                      | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>Како се Слажем са Другима</b>                           | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Лоше се слажем са другом децом                          | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Друга деца не желе да се друже самном                   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Друга деца ме задиркују                                 | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Не могу да радим ствари које раде друга деца            | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Тешко ми је да пратим игру са другом децом              | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>О Проблемима у Школи</b>                                | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Тешко ми је да се концентришем на часу                  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Лако заборављам ствари                                  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Имам потешкоћа у писању домаћих задатака                | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Не идем у школу јер се не осећам добро                  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Не идем у школу да бих отишао код доктора или у болницу | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |

ID# \_\_\_\_\_

Датум \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Педијатријски упитник

### о квалитету живота

Верзија 4.0

### УПИТНИК ЗА РОДИТЕЉЕ (Деца 8-12 година)

#### УПУТСТВО

На следећој страни су наведене неке ствари које би могле бити проблем за Ваше дете. Молимо Вас да нам кажете колико је свака од њих била **проблем** за Ваше дете у **ПРОТЕКЛИХ МЕСЕЦ ДАНА**.

Заокружи:

- 0** ако му/јој то **никад** није проблем
- 1** ако му/јој то **скоро никад** није проблем
- 2** ако му/јој је то **понекад** проблем
- 3** ако му/јој је то **често** проблем
- 4** ако му/јој је то **скоро увек** проблем

Не постоје тачни и погрешни одговори.

Ако не разумеш питање, слободно затражи помоћ.

**У протеклих месец дана, колико је ово био проблем за Ваше дете.....**

| <b>Физичко функционисање</b>                               | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
|--|---------------|------------------------|----------------|--------------|-----------------------|
| 1. Пешачење више од неколико улица                         | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Трчање  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Бављење спортом или вежбање                             | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Подизање неког тешког терета                            | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Туширање или купање                                     | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 6. Обављање кућних послова                                 | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 7. Присуство болова  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 8. Недостатак енергије                                     | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>Емоционално Функционисање</b>                           | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Осећа се уплашено                                       | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Тужан/а је  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Љут/а је  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Лоше спава  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Брине га/је оно што ће му/јој се догодити               | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>Социјално Функционисање</b>                             | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Лоше се слаже са са другом децом                        | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Друга деца не желе да се друже са њим/њом               | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Друга деца га/је задиркују                              | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Не може да ради ствари које могу друга деца             | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Заостаје у игри са другом децом                         | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>Функционисање у Школи</b>                               | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Тешко му/јој је да се концентрише на часу               | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Лако заборавља ствари                                   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Има потешкоћа у писању домаћих задатака                 | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Пропушта школу јер се не осећа добро                    | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Пропушта школу да би отишао/а код доктора или у болницу | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |

ID# \_\_\_\_\_

Датум \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Педијатријски упитник

### о квалитету живота

Верзија 4.0

### УПИТНИК ЗА ТИНЕЈЦЕРЕ (13-18 година)

#### УПУТСТВО

На следећој страни су наведене неке ствари које би могле бити проблем за тебе. Молимо те да нам кажеш колико је свака од њих била **проблем** за тебе у **ПРОТЕКЛИХ МЕСЕЦ ДАНА**.

Заокружи:

- 0** ако ти то **никад** није проблем
- 1** ако ти то **скоро никад** није проблем
- 2** ако ти је то **понекад** проблем
- 3** ако ти је то **често** проблем
- 4** ако ти је то **скоро увек** проблем

Не постоје тачни и погрешни одговори.

Ако не разумеш питање, слободно затражи помоћ.

**У протеклих месец дана, колико је ово био проблем за тебе.....**

| <b>О Мом Здрављу и Активностима</b>                        | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
|--|---------------|------------------------|----------------|--------------|-----------------------|
| 1. Тешко ми је да пешачим више од неколико улица           | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Тешко ми је да трчим                                    | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Тешко ми је да се бавим спортом или да радим вежбе      | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Тешко ми је да подижем неки тежак терет                 | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Тешко ми је да се туширам или купам                     | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 6. Тешко ми је да обављам кућне послове                    | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 7. Имам болове   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 8. Немам снаге   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>О Мојим Осећањима</b>                                   | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Осећам се уплашено                                      | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Тужан/а сам   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Љут/а сам   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Лоше спавам   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Брине ме оно што ће ми се догодити                      | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>Како се Слажем са Другима</b>                           | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Лоше се слажем са вршњацима                             | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Вршњаци не желе да се друже самном                      | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Вршњаци ме задиркују                                    | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Не могу да радим ствари које раде тинејџери             | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Заостајем за вршњацима                                  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>О Проблемима у Школи</b>                                | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Тешко ми је да се концентришем на часу                  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Лако заборављам ствари                                  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Имам потешкоћа у писању домаћих задатака                | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Не идем у школу јер се не осећам добро                  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Не идем у школу да бих отишао код доктора или у болницу | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |

ID# \_\_\_\_\_

Датум \_\_\_\_\_

# PedsQL™

## Педијатријски упитник

### о квалитету живота

Верзија 4.0

### УПИТНИК ЗА РОДИТЕЉЕ (13-18 година)

#### УПУТСТВО

На следећој страни су наведене неке ствари које би могле бити проблем за Ваше дете. Молимо Вас да нам кажете колико је свака од њих била **проблем** за Ваше дете у **ПРОТЕКЛИХ МЕСЕЦ ДАНА**.

Заокружи:

- 0** ако му/јој то **никад** није проблем
- 1** ако му/јој то **скоро никад** није проблем
- 2** ако му/јој је то **понекад** проблем
- 3** ако му/јој је то **често** проблем
- 4** ако му/јој је то **скоро увек** проблем

Не постоје тачни и погрешни одговори.

Ако не разумеш питање, слободно затражи помоћ.

**У протеклих месец дана, колико је ово био проблем за Ваше дете.....**

| <b>Физичко функционисање</b>                               | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
|--|---------------|------------------------|----------------|--------------|-----------------------|
| 1. Пешачење више од неколико улица                         | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Трчање  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Бављење спортом или вежбање                             | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Подизање неког тешког терета                            | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Туширање или купање                                     | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 6. Обављање кућних послова                                 | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 7. Присуство болова  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 8. Недостатак енергије                                     | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>Емоционално Функционисање</b>                           | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Осећа се уплашено                                       | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Тужан/а је  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Љут/а је  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Лоше спава  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Брине га/је оно што ће му/јој се догодити               | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>Социјално Функционисање</b>                             | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Лоше се слаже са вршњацима                              | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Вршњаци не желе да се друже са њим/њом                  | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Вршњаци га/је задиркују                                 | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Не може да ради ствари које раде његови вршњаци         | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Заостаје за вршњацима                                   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| <b>Функционисање у Школи</b>                               | <b>Никада</b> | <b>Скоро<br/>никад</b> | <b>Понекад</b> | <b>Често</b> | <b>Скоро<br/>увек</b> |
| 1. Тешко му/јој је да се концентрише на часу               | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 2. Лако заборавља ствари                                   | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 3. Има потешкоћа у писању домаћих задатака                 | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 4. Пропушта школу јер се не осећа добро                    | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |
| 5. Пропушта школу да би отишао/а код доктора или у болницу | 0             | 1                      | 2              | 3            | 4                     |

### 9.3 Prilog 3

Верзија за децу

#### Претрага анксиозних поремећаја код деце: СКАРЕД

##### Упутство

Испод је листа реченица које описују како се људи осећају. Прочитај сваку фразу и одлучи да ли је то „Нетачно или готово никад тачно“ или „Делимично тачно или понекад тачно“ или „Тачно или често тачно“ за тебе. Онда, за сваку реченицу стави по један **X** у колону која тебе описује у протеклих 3 месеци.

|  | <b>0</b><br>Нетачно<br>или<br>готово<br>никад<br>тачно | <b>1</b><br>Делимично<br>тачно или<br>понекад<br>тачно | <b>2</b><br>Тачно<br>или<br>често<br>тачно |
|--|--|--|--|
| 1. Када се уплашим, тешко дишем.                           |  |  |  |
| 2. Добијам главобоље када сам у школи.                     |  |  |  |
| 3. Не волим да будем са људима које не познајем добро.     |  |  |  |
| 4. Плашим се ако спавам ван куће.                          |  |  |  |
| 5. Бринем да ли ме људи воле.                              |  |  |  |
| 6. Када се уплашим, осећам као да ћу да се онесвестим.     |  |  |  |
| 7. Нервозан/а сам.   |  |  |  |
| 8. Пратим своју мајку или оца где год да иду.              |  |  |  |
| 9. Људи ми говоре да изгледам нервозно.                    |  |  |  |
| 10. Нервозан/а сам са људима које не познајем добро.       |  |  |  |
| 11. Добијам стомачне болове када сам у школи.              |  |  |  |
| 12. Када се уплашим, осећам као да ћу да полудим.          |  |  |  |
| 13. Бринем када треба да спавам сам/а.                     |  |  |  |
| 14. Бринем да ли сам једнако добар/а као друга деца.       |  |  |  |
| 15. Када се уплашим, осећам као да ствари нису стварне.    |  |  |  |
| 16. Имам кошмаре да се нешто лоше дешава мојом родитељима. |  |  |  |
| 17. Бринем када треба да идем у школу.                     |  |  |  |
| 18. Када се уплашим, моје срце куца брзо.                  |  |  |  |
| 19. Уздрхтим.  |  |  |  |
| 20. Имам кошмаре да ће ми се десити нешто лоше.            |  |  |  |
| 21. Бринем да ли ће се ствари завршити добро по мене.      |  |  |  |
| 22. Када се уплашим, доста се знојим.                      |  |  |  |



|   |  |  |  |
|---|--|--|--|
| 23. Стално бринем.  |  |  |  |
| 24. Стварно се уплашим без неког нарочитог разлога.   |  |  |  |
| 25. Плашим се да будем сам код куће.  |  |  |  |
| 26. Тешко ми је да разговарам са људима које не познајем добро.   |  |  |  |
| 27. Када се уплашим, осећам као да се гушим.  |  |  |  |
| 28. Људи ми говоре да превише бринем.   |  |  |  |
| 29. Не волим да будем далеко од своје породице.   |  |  |  |
| 30. Плашим се да ћу имати нападе панике (анксиозности).   |  |  |  |
| 31. Бринем да би се могло десити нешто лоше мојим родитељима.   |  |  |  |
| 32. Стидим се пред људима које не познајем добро.   |  |  |  |
| 33. Бринем око оног што ће се десити у будућности.  |  |  |  |
| 34. Када се уплашим, осећам као да ћу да повраћам.  |  |  |  |
| 35. Бринем колико добро радим ствари.   |  |  |  |
| 36. Плашим се да идем у школу.  |  |  |  |
| 37. Бринем око ствари које су се управо догодиле.   |  |  |  |
| 38. Када сам уплашен, осећам вртоглавицу.   |  |  |  |
| 39. Нервозан/а сам када сам са другом децом или одраслима и када треба да радим нешто док ме они гледају (на пример: читам наглас, говорим, играм игрицу, учествујем у спорту). |  |  |  |
| 40. Нервозан/а сам када идем на журке, игранке или нека друга места на којима ће бити људи које не познајем добро.  |  |  |  |
| 41. Стидим се.  |  |  |  |

Screen for Child Anxiety Related Disorders: SCARED – parent version © Boris Birmaher

Српску верзију развио Дејан Стевановић уз дозволу аутора

Верзија за родитеље

**Претрага анксиозних поремећаја код деце: СКАРЕД****Упутство**

Испод је листа реченица које описују како се људи осећају. Прочитајте сваку фразу и одлучите да ли је то „Нетачно или готово никад тачно“ или „Делимично тачно или понекад тачно“ или „Тачно или често тачно“ за Ваше дете. Онда, за сваку реченицу ставите по један **X** у колону која описује Ваше дете у протеклих 3 месеци. Покушајте да одговорите на све реченице најбоље што можете, чак иако се то не односи на Ваше дете.

|   | <b>0</b><br><b>Нетачно</b><br><b>или</b><br><b>готово</b><br><b>никад</b><br><b>тачно</b> | <b>1</b><br><b>Делимично</b><br><b>тачно или</b><br><b>понекад</b><br><b>тачно</b> | <b>2</b><br><b>Тачно</b><br><b>или</b><br><b>често</b><br><b>тачно</b> |
|---|---|--|--|
| 1. Када се моје дете уплаши, тешко дише.                              |   |  |  |
| 2. Моје дете добија главобоље када је у школи.                        |   |  |  |
| 3. Моје дете не воли да буде са људима које не познаје добро.         |   |  |  |
| 4. Моје дете се плаши ако спава ван куће.                             |   |  |  |
| 5. Моје дете брине да ли га/је други људи воле.                       |   |  |  |
| 6. Када се моје дете уплаши, осећа као да ће да се онесвести.         |   |  |  |
| 7. Моје дете је нервозно.   |   |  |  |
| 8. Моје дете нас прати где год да идемо.                              |   |  |  |
| 9. Људи ми говоре да моје дете изгледа нервозно.                      |   |  |  |
| 10. Моје дете је нервозано са људима које не познаје добро.           |   |  |  |
| 11. Моје дете добија стомачне тегобе када је у школи.                 |   |  |  |
| 12. Када се моје дете уплаши, осећа као да ће да полуди.              |   |  |  |
| 13. Моје дете брине када треба да спава само.                         |   |  |  |
| 14. Моје дете брине да ли је једнако добро као друга деца.            |   |  |  |
| 15. Када се моје дете уплаши, осећа као да ствари нису стварне.       |   |  |  |
| 16. Моје дете има кошмаре да се нешто лоше дешава његовим родитељима. |   |  |  |
| 17. Моје дете брине када треба да иде у школу.                        |   |  |  |
| 18. Када се моје дете уплаши, срце му/јој куца брзо.                  |   |  |  |
| 19. Моје дете уздрхти.  |   |  |  |
| 20. Моје дете има кошмаре да ће му/јој се десити нешто лоше.          |   |  |  |

|  |  |  |  |
|--|--|--|--|
| 21. Моје дете брине да ли ће се ствари завршити добро по њега/њу.  |  |  |  |
| 22. Када се моје дете уплаши, доста се зноји.  |  |  |  |
| 23. Моје дете стално брине.  |  |  |  |
| 24. Моје дете се стварно уплашим без неког нарочитог разлога.  |  |  |  |
| 25. Моје дете се плаши да буде само код куће.  |  |  |  |
| 26. Мом детету је тешко да разговара са људима које не познаје добро.  |  |  |  |
| 27. Када се моје дете уплаши, осећа као да се гуши.  |  |  |  |
| 28. Људи ми говоре да моје дете превише брине.   |  |  |  |
| 29. Моје дете не воли да буде далеко од своје породице.  |  |  |  |
| 30. Моје дете се плаши да ће имати нападе панике (анксиозности).   |  |  |  |
| 31. Моје дете брине да би се могло десити нешто лоше његовим родитељима.   |  |  |  |
| 32. Моје дете се стиди пред људима које не познаје добро.  |  |  |  |
| 33. Моје дете брине око оног што ће се десити у будућности.  |  |  |  |
| 34. Када се моје дете уплаши, осећа као да ће да повраћа.  |  |  |  |
| 35. Моје дете брине колико добро ради ствари.  |  |  |  |
| 36. Моје дете се плаши да иде у школу.   |  |  |  |
| 37. Моје дете брине око ствари које су се управо догодиле.   |  |  |  |
| 38. Када се моје дете уплаши, осећа вртоглавицу  |  |  |  |
| 39. Моје дете је нервозано када је са другом децом или одраслима и када треба да ради нешто док га/је они гледају (на пример: чита наглас, говори, игра игрицу, учествује у спорту). |  |  |  |
| 40. Моје дете је нервозано када иде на журке, игранке или нека друга места на којима ће бити људи које не познаје добро.   |  |  |  |
| 41. Моје дете се стиди.  |  |  |  |

Верзија за децу

## Упитник о расположењу и осећањима

### Упутство

Овај упитник је о томе како си се можда осећао/ла или понашао/ла у протеклом периоду. За свако питање, молимо те обележи колико си се осећао/ла или реаговао/ла на такав начин **у протекле две недеље**.

Ако би реченица била тачна за тебе, стави **X** у кућицу испод ТАЧНО.  
Ако би реченица била делимично тачна за тебе, стави **X** у кућицу испод ПОНЕКАД.  
Ако реченица не би била тачна за тебе, стави **X** у кућицу испод НЕТАЧНО.

|   | ТАЧНО                    | ПОНЕКАД                  | НЕТАЧНО                  |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Осећао/ла сам се јадно и несрећно.....                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Нисам уживао/ла ниучему.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Био/ла сам мање гладан/а него иначе.....                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Јео/ла сам више него иначе.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Био/ла сам тако уморан/а да сам само седео/ла и<br>Нисам радио/ла ништа..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Померао/ла сам се и кретао/ла много спорије него<br>иначе.....               | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Био/ла сам врло узнемирен/а.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Осећао/ла сам да више нисам добар/а.....                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Кривио/ла сам себе за ствари које нису моја кривица                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Било ми је тешко да се одлучим.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Био/ла сам раздржљив/аи супротстављао/ла сам се<br>родитељима.....          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Причао/ла сам мање него иначе.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Причао/ла сам спорије него иначе.....                                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Пуно сам плакао/ла.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Mood and Feelings Questionnaire, Child version: MFQ-C, © Adrian Angold & Elizabeth J Costello, 1987

Српску верзију развио Дејан Стевановић уз дозволу аутора

Верзија за децу

**ТАЧНО ПОНЕКАД НЕТАЧНО**

- |   | ТАЧНО                    | ПОНЕКАД                  | НЕТАЧНО                  |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 15. Мисло/ла сам да нема ничег доброг за мене у будућности                      | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Мислио/ла сам да живот није вредан живљења.....                             | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Размишљао/ла сам о смрти и умирању.....                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Мислио/ла сам да би мојој породици било боље без мене                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Размишљао/ла сам да се убијем.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Нисам желео/ла да се виђам са пријатељима.....                              | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Било ми је тешко да правилно мислим и концентришем се                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Размишљао/ла сам да би ми се могле десити лоше ствари                       | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Мрзео/ла сам себе.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Осећао/ла сам да сам лоша особа.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Мислио/ла сам да сам ружан/на.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Бринуо/ла сам о боловима.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Осећао/ла сам се усамљено.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. Мислио/ла сам да ме нико заиста не воли.....                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. Нисам се уопште забављао/ла у школи.....                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. Мислио/ла сам да никада не бих могао/ла бити добар/а<br>као друга деца..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. Осећао/ла сам како све радим погрешно.....                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. Нисам спавао/ла добро као иначе.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33. Спавао/ла сам много више него иначе.....                                    | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

Mood and Feelings Questionnaire, Child version: MFQ-C, © Adrian Angold & Elizabeth J Costello, 1987

Српску верзију развио Дејан Стевановић уз дозволу аутора

### Упитник о расположењу и осећањима

#### Упутство

Овај упитник је о томе како се можда осећало или понашало Ваше дете у протеклом периоду. За свако питање, молимо Вас да обележите како се осећало или реаговало Ваше дете **у протекле две недеље**.

Ако би реченица била тачна за Ваше дете, ставите **Х** у кућицу испод ТАЧНО.  
 Ако би реченица била делимично тачна за Ваше дете, ставите **Х** у кућицу испод ПОНЕКАД.  
 Ако реченица не би била тачна за Ваше дете, ставите **Х** у кућицу испод НЕТАЧНО.

|   | ТАЧНО                    | ПОНЕКАД                  | НЕТАЧНО                  |
|---|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. Осећао/ла се јадно и несрећно.....                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. Није уживао/ла ниучему.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 3. Био/ла је мање гладан/а него иначе.....                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. Он је јео/ла сам више него иначе.....                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 5. Био/ла је тако уморан/а да је само седео/ла и није радио/ла ништа..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. Померао/ла се и кретао/ла много спорије него иначе..                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. Био/ла је врло узнемирен/а.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 8. Осећао/ла се да више није добар/а.....                                 | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. Кривио/ла је себе за ствари које нису његова/њена кривица.....         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 10. Било му/јој је тешко да се одлучи.....                                | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. Био/ла је раздржљив/а и супротстављао/ла се родитељима.....           | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. Причао/ла је мање него иначе.....                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 13. Причао/ла је спорије него иначе.....                                  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 14. Пуно је плакао/ла.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

**ТАЧНО ПОНЕКАД НЕТАЧНО**

- |  |                          |                          |                          |
|--|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 15. Мисло/ла је да нема ничег доброг за њега/њу у будућности                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 16. Мислио/ла је да живот није вредан живљења.....                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 17. Размишљао/ла је о смрти и умирању.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 18. Мислио/ла је да би нашој породици било боље без њега/ње                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 19. Размишљао/ла је да се убије.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 20. Није желео/ла да се виђа са пријатељима.....                                     | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 21. Било му/јој је тешко да правилно мисли и концентрише се                          | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 22. Размишљао/ла је да би му/јој се могле десити лоше ствари                         | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 23. Мрзео/ла је себе.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 24. Мислио/ла је да је лоша особа.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 25. Мислио/ла је да је ружан/на.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 26. Бринуо/ла је о боловима.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 27. Осећао/ла се усамљено.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 28. Мислио/ла је да га/је нико заиста не воли.....                                   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 29. Није се уопште забављао/ла у школи.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 30. Мислио/ла је да никада не би могао/ла бити добар/а<br>као друга деца.....        | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 31. Осећао/ла је да све ради погрешно.....   | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 32. Није спавао/ла добро као иначе.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 33. Спавао/ла је много више него иначе.....  | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 34. Није био/ла срећан/на као иначе, чак иако би га/је<br>хвалили и награђивали..... | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

## **BIOGRAFIJA**

Dr Nina (Ružić) Kuburović je rođena 1972. godine u Stocu, Republika Bosna i Hercegovina.

Osnovnu i srednju školu je završila u Beloj Crkvi (Banat), Republika Srbija.

Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu upisala je 1991. godine, i diplomirala 30.12.1997. godine sa prosečnom ocenom 9,11.

Obavezni lekarski staž obavila je na Pedijatrijskoj klinici Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić” i u Domu zdravlja „Dr Simo Milošević” u Beogradu u periodu od 28.01.1998. do 28.01.1999. Tokom 1999. godine radila u primarnoj zdravstvenoj zaštiti u Domu zdravlja u Beloj Crkvi.

Od 2000. godine stalno zaposlena u Službi socijalne medicine Instituta za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan Čupić”.

Specijalizaciju iz socijalne medicine upisala u školskoj 1999/2000. godini. Specijalistički ispit položila sa odličnim uspehom 24.02.2005. godine. Naslov specijalističkog rada je bio: „Procena stanja i funkcionisanja pedijatrijskih stacionarnih ustanova tercijarnog nivoa u Beogradu.”

Na doktorske studije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu studijskog programa iz epidemiologije upisala se u školskoj 2007/2008.godini.

Jedan je od autora monografije pod nazivom „Studija zdravstvenog stanja i zdravstvene zaštite žena, dece i omladine u Srbiji, 1991-2007”, koja predstavlja dokumentaciono-analitičku osnovu Nacionalnog programa zdravstvene zaštite žena, dece i omladine (Službeni glasnik Republike Srbije broj 28 od 24.04.2009. godine).

U izdanju Zadužbine Andrejević objavila je monografiju od nacionalnog značaja pod nazivom „Merenje performansi bolnica”.

Autor je i koautor 5 radova sa SCI liste i više radova u domaćim časopisima.



Prilog 1.

## Izjava o autorstvu

Potpisani-a Nina Kuburović

broj upisa \_\_\_\_\_

### Izjavljujem

da je doktorska disertacija pod naslovom

“Procena kvaliteta života kod dece i omladine sa primarnim imunodeficijencijama”

---

---

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 18.02.2014.

*N. Kuburović*

Prilog 2.

## Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada

Ime i prezime autora Nina Kuburović

Broj upisa \_\_\_\_\_

Studijski program \_\_\_\_\_

Naslov rada “Procena kvaliteta života kod dece i omladine sa primarnim  
imunodeficijencijama”

Mentor Prof. dr Srđan Pašić

Potpisani 

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

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

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

**Potpis doktoranda**

U Beogradu, 18.02.2014.



**Prilog 3.**

## **Izjava o korišćenju**

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

“Procena kvaliteta života kod dece i omladine sa primarnim imunodeficijencijama”

---

---

koja je moje autorsko delo.

Disertaciju sa svim prilogima predao/la sam u elektronskom formatu pogodnom za trajno arhiviranje.

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

1. Autorstvo

2. Autorstvo - nekomercijalno

3. Autorstvo – nekomercijalno – bez prerade

4. Autorstvo – nekomercijalno – deliti pod istim uslovima

5. Autorstvo – bez prerade

6. Autorstvo – deliti pod istim uslovima

(Molimo da zaokružite samo jednu od šest ponuđenih licenci, kratak opis licenci dat je na poleđini lista).

U Beogradu, \_\_\_\_\_ 18.02.2014. \_\_\_\_\_

**Potpis doktoranda**

*N. Kubicarović*