



# Kako anksioznost utječe na astmu?

## How anxiety affects asthma?

Marijana Rogulj<sup>1,2</sup> , Linda Lušić Kalcina<sup>2,3</sup>

<sup>1</sup> Klinika za dječje bolesti, Klinički bolnički centar Split

<sup>2</sup> Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu

<sup>3</sup> Filozofski fakultet Sveučilišta u Splitu

### Ključne riječi

ASTMA; ANSIOZNOST; LJEČIVE OSOBINE;  
EPIGENETSKE PROMJENE

### Keywords

ASTHMA; ANXIETY; TREATIBLE TRAITS;  
EPIGENETIC CHANGES

**SAŽETAK.** Astma je najčešća kronična bolest djece. U liječenju astme važno je prepoznati pridružene bolesti/stanja koja mogu utjecati na kontrolu astme, posebice ako se radi o teško liječivoj ili teškoj astmi. Anksioznost je jedno od takvih pridruženih stanja koja utječu na uspješnost liječenja astme, smanjenje tjelesne aktivnosti, kvalitete života i posljedično na razvitak pretilosti. Također ima utjecaj na tijek i težinu astme preko endogenih mehanizama poput mijenjanja citokinskog profila, parasimpatičke aktivnosti i utjecaja na osovinu hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda. Kod djece s astmom posebnu pozornost treba usmjeriti i na anksioznost roditelja koja također značajno utječe na kontrolu dječje astme i razinu tjelesne aktivnosti. Anksioznost majki prenatalno i u ranom djetinjstvu može utjecati na razvoj astme djece putem epigenetskih mehanizama.

**SUMMARY.** Asthma is the most common chronic disease of children. In asthma treatment it is important to recognize associated treatable traits that can affect asthma control, especially if it is difficult to treat or severe asthma. Anxiety is associated condition that affects the success of asthma treatment, the reduction of physical activity, the quality of life and, consequently, the development of obesity. It also has an influence on the course and severity of asthma through endogenous mechanisms like changing of the cytokine profile, parasympathetic activity and the influence on the axis of the hypothalamus-pituitary-adrenal gland. In children with asthma, special attention should be paid to parents' anxiety, which also significantly affects the control of children's asthma and the level of physical activity. Maternal anxiety prenatally and in early childhood can influence the development of asthma in children through epigenetic mechanisms.

Astma je najčešća kronična bolest djece.<sup>1,2</sup> Prevalencija u Hrvatskoj za sve uzraste je 4,61%, a u djece mlađe od 14 godina je 4,66%.<sup>3</sup> Osnova liječenja astme jest terapija lijekovima, što uključuje terapiju održavanja i terapiju ublažavanja.<sup>2</sup> Terapija održavanja se koristi za postizanje dugotrajne kontrole bolesti i sastoji se od osnovnih lijekova (kontrolera) kao što su inhalacijski kortikosteroidi (engl. *inhaled corticosteroids*, ICS), antagonisti leukotriena, dugodjelujući  $\beta$ 2-agonisti (engl. *long acting beta agonist*, LABA), sustavni kortikosteroidi i monoklonska protutijela (biološka terapija). Za terapiju ublažavanja koriste se simptomatski lijekovi kao što su kratkodjelujući  $\beta$ 2-agonisti (engl. *short acting beta agonist*, SABA) i drugi bronhodilatatori.<sup>2</sup> Liječenje astme značajno je napredovalo, no unatoč suvremenim znanjima i liječenju učinkovitim lijekovima, procjenjuje se da oko 17% osoba s astmom ima astmu koju je teško liječiti<sup>4,5</sup>, a kod djece s astmom 2 – 5% ima tešku astmu<sup>6</sup>. Teška astma nosi rizik teških egzacerbacija, oštećenja plućne funkcije, nuspojava lijekova te smrti zbog astme.<sup>6,7</sup> Postoji niz pridruženih bolesti ili osobina koje utječu na liječenje astme i na koje treba misliti kod svakog pacijenta s astmom, posebice ako astma nije dobro kontrolirana ili se radi o teškoj astmi.<sup>5</sup> U suvremenom liječenju astme iznimno

važnim se smatra imati individualizirani pristup osobama koje boluju od astme uz prepoznavanje tih pridruženih stanja i/ili bolesti.<sup>6</sup> To je osobito važno ako se ta stanja/bolesti mogu liječiti (engl. *treatable traits*)<sup>8,9</sup> jer mogu promijeniti učinak lijekova za astmu, imitirati simptome astme i utjecati na stupanj kontrole astme<sup>5,6,8,9</sup>. Smatra se da predstavljaju čak osam od deset prediktora rizika egzacerbacije kod teške astme.<sup>8</sup> Oboljeli od astme često imaju druge alergijske bolesti, posebice alergijski rinitis i alergiju na hranu, koje mogu utjecati na klinički tijek astme te ih treba liječiti.<sup>6</sup> U pridružene bolesti/stanja spadaju i opstruktivska apneja tijekom spavanja (engl. *obstructive sleep apnea*, OSA)<sup>10</sup>, inducibilna laringealna opstrukcija (engl. *inducible laryngeal obstruction*, ILO)<sup>11</sup>, gastroezofagealni refluks (engl. *gastroesophageal reflux*, GER)<sup>12</sup>, bolesti gornjih dišnih putova, sustavna upala, premala tjelesna masa, a rijetko i bolesti poput alergijske bronhopulmonalne aspergiloze ili eozinofilne granulomatoze s poliangiitizmom<sup>6</sup>. Sve veća važnost i pozornost pridaje

#### ✉ Adresa za dopisivanje:

Prim. dr. sc. Marijana Rogulj, dr. med., <https://orcid.org/0000-0003-4677-9622>,  
Klinika za dječje bolesti; Klinički bolnički centar Split, Spinčićeva 1, 21000 Split,  
e-pošta: [marogulj@kbsplit.hr](mailto:marogulj@kbsplit.hr)

se pretilosti i psihološkim komorbidnim stanjima poput anksioznosti, zbog mogućega značajnog učinka na tijek bolesti.<sup>8,13,14</sup> Svakako, treba razmišljati i o drugim bolestima koje mogu imitirati astmu poput infekcija, cistične fibroze, primarne cilijarne diskinezije, urođenih anomalija dišnog sustava, tumora sredoprsta itd.<sup>15</sup>

### Anksioznost oboljelih od astme

Prema podacima Svjetske zdravstvene organizacije (engl. *World Health Organization*, WHO), oko 10% svjetske populacije ima depresiju i/ili anksioznost<sup>16</sup>, a kod osoba s astmom ti su poremećaji do šest puta češći<sup>17</sup>. Prevalencija anksioznosti kod oboljelih od astme je 11 – 37%<sup>18</sup>, a posebno je povezana s astmom koju je teško liječiti i teškom astmom<sup>19</sup>. Kod mladih s astmom prevalencija je 22,7%, dok je u općoj populaciji mladih 7 – 8%, što ukazuje da je anksioznost kod mladih s astmom preko tri puta češća nego u zdrave mladeži.<sup>20</sup>

Istraživanja ukazuju da je život u urbanim sredinama rizični čimbenik za razvoj anksioznosti i drugih psiholoških poremećaja u usporedbi s ruralnim sredinama.<sup>21</sup> Anksioznost se smatra značajno povezanijom s astmom nego depresija čija je prevalencija slična (9%) u usporedbi s osobama bez astme, ali koja također utječe na stupanj kontrole astme.<sup>13</sup> Iako je prevalencija psiholoških komorbiditeta visoka, kod osoba oboljelih od astme nedovoljno se prepoznaju, dijagnosticiraju i liječe.<sup>22</sup> Otežano disanje i stezanje u prsima jesu simptomi astme, ali mogu biti i simptomi anksioznosti, što može pridonijeti neprepoznavanju anksioznih poremećaja kod osoba s astmom.<sup>23</sup> Treba znati da astma kao kronična bolest može biti uzrok anksioznosti.<sup>24</sup> Osobe koje imaju astmu u usporedbi s osobama koje nemaju astmu imaju tri puta veći rizik od razvoja anksioznosti i depresije.<sup>25</sup> U novije vrijeme provode se istraživanja pomoću magnetske rezonancije kojima se istražuju područja mozga koja bi mogla imati ulogu u psihološkim promjenama kod osoba s astmom. Nalaze se promijenjene strukturne veze u frontalnom, desnom temporalnom i parijetalnom korteksu i limbičkim područjima u usporedbi sa zdravom kontrolnom skupinom ispitanika.<sup>26</sup>

S druge strane, obrnuto, anksioznost može utjecati na astmu na više razina te taj utjecaj treba također biti predmet interesa kliničara i znanstvenika.

### 1. Utjecaj anksioznosti na kontrolu astme

Anksioznost ima utjecaj na više čimbenika koji su važni za uspostavu dobre kontrole astme.<sup>27</sup> Dokazano je da je kod oboljelih od astme povezana s češćim egzacerbacijama, slabijom suradljivošću u uzimanju lijekova, korištenjem viših doza lijekova te time ukupno s lošijom kontrolom bolesti.<sup>27–30</sup> Također, dokazano je da takvi pacijenti imaju niže vrijednosti u upitniku o kontroli

astme (engl. *asthma control test*, ACT).<sup>29</sup> Djeca s astmom koja su anksiozna značajno češće odlaze (1,2 do 1,8 puta) u ambulante hitne medicinske pomoći zbog astme u usporedbi s djecom koja nemaju anksioznost.<sup>27</sup> Anksioznost može i imitirati simptome astme jer su fiziološki korelati anksioznosti povećana mišićna napetost, znojenje, ubrzano disanje i osjećaj stezanja u prsima, što pridonosi češćoj upotrebi lijekova za ublažavanje simptoma astme.<sup>31</sup> Anksioznosti značajno pridonosi strah od nuspojava lijekova, što utječe na izbjegavanje redovitog uzimanja lijekova za kontrolu astme.<sup>32</sup>

### 2. Endogeni utjecaj anksioznosti na astmu

U znanstvenom području psihoneuroimunologije došlo je do značajnog napretka u razumijevanju odnosa između mentalnog zdravlja i imunoloških procesa.<sup>25</sup> Dokazano je da anksioznost utječe na brojne endogene mehanizme koji utječu na astmu. U akutnom stresu dolazi do aktivacije hipotalamo-hipofizno-nadbubrežne (engl. *hypothalamic-pituitary-adrenal*, HPA) osovine i otpuštanja kortizola, što dovodi do smanjenja upale dišnih putova. Kod kroničnog stresa potisnuta je aktivnost HPA osi, čime je smanjen protuupalni učinak koji je važan u patogenezi astme.<sup>33</sup> Anksioznost povećava parasimpatičku aktivnost i izlučivanje proupalnih citokina<sup>34</sup>, povisuje vrijednosti interferona gama (IFN- $\gamma$ ), čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ) i C-reaktivnog proteina (CRP). Utječe i na razinu interleukina IL-5 i IL-17, koji su u izravno povezani s težinom astme<sup>35</sup>, a dokazano je da su i u korelaciji sa težinom simptoma depresije i anksioznosti. *In vitro* istraživanjima je utvrđeno da se u kulturama stanica oboljelih od astme, kada se doda serotonin, uočava smanjena proizvodnja citokina povezanih s Th2 i Th17, a povećano izlučivanje IL-10.<sup>35</sup> Kao odgovor na podražaje iz okoline, poput stresa, osim poznate neravnoteže Th1–Th2 odgovora, smatra se da su odgovorni i drugi odgovori poput oksidativnog stresa, rezistencije na glukokortikoide te interakcija između živčanog sustava i mastocita itd.<sup>34</sup>

### 3. Utjecaj anksioznosti na tjelesnu aktivnost i kvalitetu života

Anksioznost jako utječe na kvalitetu života te tjelesnu aktivnost osobe s astmom.<sup>36</sup> Osobe s anksioznim poremećajem općenito imaju povećan rizik od kardiovaskularnih bolesti i prerane smrtnosti, a dokazano je da tjelovježba značajno smanjuje simptome anksioznosti.<sup>36</sup> To je osobito važno kod oboljelih od astme jer se osobe s astmom značajno manje kreću.<sup>14</sup> Imaju smanjene uobičajene dnevne aktivnosti (broj koraka dnevno) u usporedbi s općom populacijom, a posebice izbjegavaju umjerene i teže tjelesne aktivnosti<sup>37</sup>, što je najviše izraženo kod osoba s teškom astmom<sup>38</sup>. Smanjena tjelesna aktivnost negativno utječe na zdravlje, a kod oboljelih od astme ima dodatne učinke – poveza-

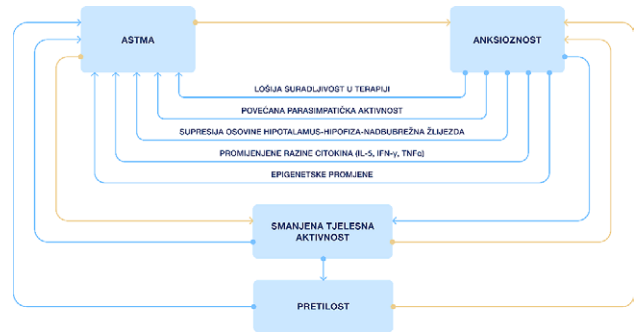
na je s povećanom težinom astme, lošijom kontrolom bolesti i povećanim rizikom od egzacerbacije simptoma. Smanjenom tjelesnom aktivnošću snižava se prag za bronhokonstrikciju izazvanu tjelesnim naporom (engl. *exercise induced bronchoconstriction*, EIB)<sup>39,40</sup>, smanjuje se tjelesna kondicija, što utječe na mentalno zdravlje, kvalitetu života i društvenu izolaciju<sup>41,42</sup>. Aerobna tjelesna aktivnost potiče protuupalne učinke, smanjuje bronhalnu hiperreaktivnost, ublažava simptome astme, razinu anksioznosti i depresije. Nadalje, poboljšava kvalitetu spavanja i kapacitet tjelesne aktivnosti.<sup>29,30,35,36</sup> Ukupno, tjelesna aktivnost značajno povećava kvalitetu života osobama s astmom.<sup>43</sup> Istraživanja na djeci i mladima do 18 godina ukazuju da je razina anksioznosti povezana s astmom u toj dobi najviše izražena upravo zbog brige vezane za tjelesnu aktivnost uz strah od neuspjeha u sportu ili plesu zbog astme.<sup>44</sup> Stupanj anksioznosti kao i briga o ograničenjima vezana uz tjelesnu aktivnost veći su kod umjerenje i teže astme u odnosu na blagu astmu.<sup>44</sup>

#### 4. Utjecaj astme i anksioznosti na razvoj debljine

Smanjena tjelesna aktivnost utječe i na pojavu pretilosti koja također ima utjecaj na dugoročne ishode u bolesnika s astmom.<sup>27,32</sup> Pretila djeca s astmom imaju lošiju kontrolu astme i nižu kvalitetu života povezanu s astmom nego djeca s astmom koja imaju zdravu tjelesnu težinu.<sup>45</sup> S druge strane, pretila djeca imaju veći rizik od astme. Također, dokazano je multicentričnim istraživanjem da astma ima dugotrajan učinak na razvoj debljine u odrasloj dobi, posebice kod dugotrajne astme, nealergijske astme te kod bolesnika koji su koristili oralne kortikosteroide u terapiji.<sup>46</sup> Visoki indeks tjelesne mase (engl. *body mass indeks*, BMI) smatra se značajnim rizičnim čimbenikom za mogući smrtni ishod astme te najvažnijim čimbenikom za mjeru ukupnog opterećenja bolešću, izraženom kao broj godina izgubljenih zbog lošeg zdravlja, invaliditeta ili rane smrti (engl. *disability-adjusted life years*, DALYs).<sup>47</sup> Ukupno, uočava se velika važnost tjelesne neaktivnosti, pretilosti i simptoma anksioznosti na razvoj, težinu, kliničku sliku i liječenje astme. S obzirom na veliku povezanost ovih svojstava često su istodobno prisutni kod osoba s astmom te podržavaju začarani krug<sup>14,45,46</sup> (slika 1).

#### Anksioznost roditelja djece oboljele od astme

Kod djece oboljele od astme, osim anksioznosti djece, dodatnu pozornost treba usmjeriti na anksioznost roditelja jer istraživanja potvrđuju povećanu ukupnu anksioznost i kod roditelja te djece.<sup>48</sup> Roditeljska anksioznost povezana je sa stupnjem razine kontrole astme djeteta na različitim razinama. U ranom djetinjstvu liječenje djetetove astme je potpuno ovisno o roditeljima koji moraju prepoznati simptome astme, primijeniti preporučene liječničke preporuke i davati terapiju.<sup>49</sup> Kod ank-



SLIKA 1. VIŠESMJERNI ODNOS ASTME I ANKSIOZNOSTI<sup>66</sup>

FIGURE 1. MULTIDIRECTIONAL RELATIONSHIP BETWEEN ASTHMA AND ANXIETY<sup>66</sup>

sioznih roditelja, posebice majki, prisutna je lošija suradljivost u primjeni propisanih lijekova za astmu djeteta, a time se posljedično uspostavlja niži stupanj kontrole astme.<sup>50</sup> Prema istraživanjima, zbog zabrinutosti roditelja vezano za nuspojave lijekova 25 – 50% djece neredovito dobiva terapiju za liječenje astme ili dobivaju manje doze lijekova.<sup>32,49</sup> Kod starije djece anksioznost roditelja utječe na suradljivost djeteta u primjeni lijekova, odnosno na djetetovo samoupravljanje astmom.<sup>51</sup> Istraživanje ukazuje da je anksioznost roditelja povezana s djetetovom astmom prisutna bez obzira na težinu astme djeteta, a tome pridonosi strah od napadaja astme bez upozoravajućih znakova i strah od napadaja astme tijekom sportskih aktivnosti.<sup>44</sup> Strah od pogoršanja simptoma djetetove astme tijekom tjelesne aktivnosti također značajno pridonosi stupnju kontrole astme. Anksiozni roditelji češće ograničavaju tjelesnu aktivnost djece i koriste ograničavanje tjelesne aktivnosti kao sredstvo upravljanja dječjom astmom<sup>52</sup>, a djeca s astmom najviše su anksiozna upravo zbog restrikcija vezanih uz tjelesnu aktivnost<sup>44</sup>. Uviđa se da djeca čiji su roditelji anksiozni te ne pružaju podršku tjelesnoj aktivnosti češće koriste β-agoniste kratkog djelovanja od djece roditelja koji su blaži u restrikcijama tjelesne aktivnosti.<sup>52</sup>

Majčina anksioznost i razina stresa tijekom ranog razvoja djeteta utječe na razvoj astme djeteta i endogenim mehanizmima, prvenstveno utjecajem na razinu kortizola djeteta odnosno regulaciju aktivnosti citokina.<sup>53</sup> Djeca koja su kronično izložena majčinom stresu, neovisno o težini bolesti i drugim čimbenicima koji mogu utjecati na bolest (korištenje lijekova, izloženost cigaretom dimu, socioekonomskim uvjetima), imaju slabiji učinak hidrokortizona na stvaranje IL-5 i IFN-gama i imaju više razine eozinofilnoga kationskog proteina (engl. *eosinophilic cationic protein*, ECP) u krvi.<sup>53</sup>

Mjerenjem razine kortizola djece koja su izložena trajnom majčinom stresu u ranom djetinjstvu uviđa se da takva djeca imaju značajno višu razinu kortizola od djece bez takve izloženosti. Djeca izložena kroničnom stresu u svakodnevnom životu imaju višu razinu poslijepodnevnog kortizola i promijenjenu krivulju kor-

tizola tijekom dana kod zdrave djece, ali i u djece s astmom.<sup>54</sup> Posljedično se stvara slabija reaktivnost HHA osovine te smanjuje izlučivanje kortizola, što može pridonijeti razvoju astme i atopijskih bolesti.<sup>55</sup> Djeca s razvijenom astmom, imaju nižu razinu kortizola tijekom cijeloga dnevnog ciklusa i pokazuju oslabljen odgovor kortizola na akutne stresne podražaje.<sup>56</sup> Takav učinak može biti uzrokovan smanjenom osjetljivošću steroidnih receptora koji je nastao nakon kroničnog stresa.<sup>53,57</sup> Također, djeca izložena kroničnom stresu u usporedbi s kontrolnom skupinom na primjenu kortikosteroida imaju nižu ekspresiju citokina (IL-5, IFN-gama) i aktivaciju eozinofila<sup>58</sup>, a ona koja su izložena stresu skrbnika imaju više razine TNF- $\alpha$  i citokina koji smanjuje sintezu kortizola<sup>58,59</sup>. Animalna istraživanja također ukazuju na utjecaj majčine brige na metilaciju egzona i razvoj odgovora osi hipotalamus – hipofiza – nadbubrežna žlijezda na stres.<sup>60,61</sup> Također, izloženost psihološkoj traumi u djetinjstvu mijenja metilaciju DNA mijenjajući regulaciju transkripcije gena.<sup>62</sup> Povećana metilacija jednog CpG u promotorskom mjestu (ADCYAP1R1) izraženom u hipotalamusu i limbičkim strukturama koji su sastavni dio reakcije na stres<sup>61,62</sup> povezana je s povećanim rizikom od astme kod djece izložene psihičkoj traumi<sup>50,51</sup>.

Opisane promjene dovode do nepovoljnih ishoda kod astme smanjenjem sposobnosti kortizola da regulira aktivnost citokina i naknadnu upalu dišnih putova.

### Utjecaj anksioznosti majke tijekom trudnoće na razvoj astme kod djece

Novija istraživanja ukazuju na važnost prenatalne izloženosti ploda majčinom stresu na pojavnost astme u djece.<sup>63</sup> Naime, uočava se da psihološko stanje majke tijekom trudnoće utječe na rizik za nastanak astme i alergijskih bolesti kod potomstva. Jedan od predloženih načina na koji prenatalni stres majke može utjecati na rizik od astme i alergije kod potomstva jest ranije spomenuta aktivacija HHA osi kao odgovor na stres.<sup>63,64</sup> Prenatalni stres majke uzrokuje izlučivanje hormona iz hipotalamusa i hipofize uz naknadnu stimulaciju oslobađanja glukokortikoida, adrenalina i noradrenalina, što dovodi do porasta razine kortizola. Kortizol se prenosi na fetus i utječe na njegov razvoj. Visoka razina kortizola povećava reaktivnost dišnih putova ploda i potencira diferencijaciju T-limfocita iz Th1 u Th2 fenotip.<sup>63</sup> Također, prenatalni stres majke mijenja endogene antioksidanse (omjer disulfida glutationa/glutaciona) što dovodi do oksidativnog stresa i naknadnog rizika od astme kod potomstva. Izloženost anksioznosti i depresiji ima najveći učinak u usporedbi s drugim mogućim čimbenicima stresa.<sup>63</sup> Također, smatra se da stres majke tijekom trudnoće može uzrokovati epigenetski efekt metilacije deoksiribonukleinske kiseline (DNA) i mijenjanja genske ekspresije u

placenti.<sup>63,65</sup> Veliko metaanalitičko istraživanje koje je uključilo više od 6 milijuna ispitanika pokazuje da je izloženost prenatalnom majčinom psihosocijalnom stresu povezana s povećanim rizikom za astmu i alergije kod potomaka.<sup>63</sup>

Astma je poligenetski, multifaktorski nastala bolest te ne postoji glavni gen za nastanak astme, već više gena (> 100) pridonosi razvoju različitih fenotipa astme. Istraživanja na cijelom genomu (engl. *genome-wide association studies*, GWAS) ukazuju na heterogenu gensku podlogu astme. Ovisno o genu, nasljeđuju se genetske predispozicije za razvoj pluća, alergijsku preosjetljivost, bronhalnu hiperreaktivnost, sazrijevanje imunološkog sustava ili sklonost virusnim infekcijama.<sup>50</sup> Do sada je identificirano nekoliko genskih markera i lokusa povezanih s astmom. S astmom koja se javlja u djetinjstvu povezani su markeri u blizini gena ORMDL3/GSDMB, s atopijskom astmom interleukin IL33 i IL1RL1 SNP, a zaštitni gen protiv rizika od TH-2 astme jest gen za limfopoetin timusa (TSLP).<sup>51</sup>

Unatoč spoznajama o heterogenoj genskoj podlozi astme, sve veća pozornost je usmjerena na istraživanje epigenetskih utjecaja (engl. *epigenome-wide association studies*, EWAS) kojima je glavni cilj istražiti interakciju između okoliša i gena.<sup>52</sup> Epigenetskim mehanizmima poput metilacije DNA, posttranslacijskim modifikiranjem histona i ekspresijom mikroRNA, utječe se na ekspresiju gena bez mijenjanja sekvence DNA. Tim mehanizmima se mijenja genska ekspresija i reguliraju imunološki odgovori.<sup>53,54</sup> U astmi se epigenetske promjene događaju tijekom prenatalnog razvoja, ranog djetinjstva i adolescencije. Smatra se da su brojni okolišni čimbenici mogući pokretači epigenetskih promjena, poput različitih onečišćenja zraka, pušenja majke u trudnoći, hrane, lijekova, mikrobioma, izloženosti alergjenima, a u novije vrijeme i anksioznosti.<sup>51,52</sup>

### Zaključak

Cilj liječenja astme jest uspostaviti dobru kontrolu bolesti, smanjiti rizik egzacerbacija bolesti i nuspojava lijekova. Važno je prevenirati napredovanje bolesti i dugoročne posljedice, ali i uspostaviti dobru kvalitetu života oboljelih od astme. Uzevši u obzir sve opisane mehanizme, u liječenju astme neizostavno je koristiti individualizirani pristup koji će uz respiratorne simptome uzeti u obzir pridružene bolesti i osobine pacijenta. Utjecaj anksioznosti u djece s dijagnozom astme, kao iznimno čestoga psihološkog komorbiditeta, potrebno je sagledati na više načina. Prvenstveno se taj utjecaj odnosi na češće egzacerbacije, smanjenu suradljivost u primjeni lijekova te smanjenu tjelesnu aktivnost, ali posljedično i na opću kvalitetu života bolesnika i druge zdravstvene ishode astme. Endogeni utjecaji anksioznosti na astmu mogu se opisati kroz promjene u imunološkom odgovoru i opisanim upalnim proce-

sima, što dodatno komplicira tijek bolesti. Također, ističe se i važnost procjene psiholoških čimbenika roditelja, osobito anksioznosti majki, kako bi se postigla dobra kontrola bolesti i najveća dobrobit za bolesnike. Treba istaknuti važnost ograničavanja tjelesne aktivnosti kod djece s astmom kao najvažniji čimbenik koji pridonosi anksioznosti djece. To ukazuje da je potrebno edukacijskim, intervencijskim mjerama utjecati na smanjivanje straha od tjelesne aktivnosti kod roditelja djece s astmom te na ostale čimbenike koji utječu na anksioznost.

Naposljetku, važno je naglasiti moguće dugoročne efekte anksioznosti majki s obzirom na temeljito opisane i analizirane epigenetske učinke anksioznosti na astmu.

## LITERATURA

- Most recent national asthma data [database on the Internet]. National center for environmental health. 2020. Available from: [cdc.gov/asthma/most\\_recent\\_nationa\\_asthma\\_data.htm](https://www.cdc.gov/asthma/most_recent_nationa_asthma_data.htm).
- GINA GfA. Global strategy for asthma management and prevention. GINA; 2022.
- Shin YH, Hwang J, Kwon R, Lee SW, Kim MS, Shin JI i sur. Global, regional, and national burden of allergic disorders and their risk factors in 204 countries and territories, from 1990 to 2019: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Allergy*. 2023;78(8):2232–54.
- Licari A, Andrenacci B, Di Cicco ME, Leone M, Marseglia GL, Tosca M. Respiratory comorbidities in severe asthma: focus on the pediatric age. *Expert Rev Respir Med*. 2023;17(1):1–13.
- Boulet LP. Influence of comorbid conditions on asthma. *Eur Respir J*. 2009;33(4):897–906.
- Kljaić Bukvić B, Navratil M, Rogulj M, Bandić D, Kelečić J, Šegulja S i sur. Pristup djetetu s teškom astmom. *Paediatrica Croatica*. 2022;66(1–2):16–22.
- Sidebotham HJ, Roche WR. Asthma deaths; persistent and preventable mortality. *Histopathology*. 2003;43(2):105–17.
- McDonald VM, Fingleton J, Agusti A, Hiles SA, Clark VL, Holland AE i sur. Treatable traits: a new paradigm for 21st century management of chronic airway diseases: Treatable Traits Down Under International Workshop report. *Eur Respir J*. 2019;53(5).
- Hiles SA, Gibson PG, Agusti A, McDonald VM. Treatable Traits That Predict Health Status and Treatment Response in Airway Disease. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(3):1255–64 e2.
- Wang D, Zhou Y, Chen R, Zeng X, Zhang S, Su X i sur. The relationship between obstructive sleep apnea and asthma severity and vice versa: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2023;28(1):139.
- Crawford AL, Blakey JD, Baumwol K. Paroxysmal dyspnoea in asthma: Wheeze, ILO or dysfunctional breathing? *Front Allergy*. 2022;3:1054791.
- Paoletti G, Melone G, Ferri S, Puggioni F, Baiardini I, Racca F i sur. Gastroesophageal reflux and asthma: when, how, and why. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021;21(1):52–8.
- Rimington LD DD, Lowe D, Pearson MG. Relationship between anxiety, depression, and morbidity in adult asthma patients. *Thorax*. 2001;56(4):266–71.
- Stanescu S, Kirby SE, Thomas M, Yardley L, Ainsworth B. A systematic review of psychological, physical health factors, and quality of life in adult asthma. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2019;29(1):37.
- Rogulj M, Jukić I, Vrkić Boban I, Čapkun Šilić A. Što se može kriti iza dijagnoze astme? *Liječ Vjesn*. 2023;145(1):65–71.
- WHO. Investing in Treatment for Depression and Anxiety Leads to Fourfold Return (2016).
- Thomas M, Bruton A, Moffat M, Cleland J. Asthma and psychological dysfunction. *Prim Care Respir J*. 2011;20(3):250–6.
- Tran L, Sharrad K, Kopsaftis Z, Stallman HM, Tai A, Spurrier N i sur. Pharmacological interventions for the treatment of psychological distress in patients with asthma: a systematic review and meta-analysis. *J Asthma*. 2021;58(6):759–69.
- Robinson DS, Campbell DA, Durham SR, Pfeffer J, Barnes PJ, Chung KF. Systematic assessment of difficult-to-treat asthma. *Eur Respir J*. 2003;22(3):478–83.
- Dudeny J, Sharpe L, Jaffe A, Jones EB, Hunt C. Anxiety in youth with asthma: A meta-analysis. *Pediatr Pulmonol*. 2017;52(9):1121–9.
- Peen J, Schoevers RA, Beekman AT, Dekker J. The current status of urban-rural differences in psychiatric disorders. *Acta Psychiatr Scand*. 2010;121(2):84–93.
- Clark VL, Gibson PG, Genn G, Hiles SA, Pavord ID, McDonald VM. Multidimensional assessment of severe asthma: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2017;22(7):1262–75.
- Feldman JM, Steinberg D, Kutner H, Eisenberg N, Hottinger K, Sidora-Arcoleo K i sur. Perception of pulmonary function and asthma control: the differential role of child versus caregiver anxiety and depression. *J Pediatr Psychol*. 2013;38(10):1091–100.
- Scott AJ, Correa AB, Bisby MA, Dear BF. Depression and Anxiety Trajectories in Chronic Disease: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychother Psychosom*. 2023;92(4):227–42.
- Caulfield JJ. Anxiety, depression, and asthma: New perspectives and approaches for psychoneuroimmunology research. *Brain Behav Immun Health*. 2021;18:100360.
- Gao X, Xiao Y, Lv P, Zhang W, Gong Y, Wang T i sur. Altered brain network integrity in patients with asthma: A structural connectomic diffusion tensor imaging study. *Respir Physiol Neurobiol*. 2019;266:89–94.
- Bardach NS, Neel C, Kleinman LC, McCulloch CE, Thombley R, Zima BT i sur. Depression, Anxiety, and Emergency Department Use for Asthma. *Pediatrics*. 2019;144(4).
- Bender BG. Risk taking, depression, adherence, and symptom control in adolescents and young adults with asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(9):953–7.
- Ciprandi G, Schiavetti I, Rindone E, Ricciardolo FL. The impact of anxiety and depression on outpatients with asthma. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015;115(5):408–14.
- Sastre J, Crespo A, Fernandez-Sanchez A, Rial M, Plaza V. Anxiety, Depression, and Asthma Control: Changes After Standardized Treatment. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1953–9.
- ten Thoren C, Petermann F. Reviewing asthma and anxiety. *Respir Med*. 2000;94(5):409–15.
- Gidaris DK, Stabouli S, Bush A. Beware the inhaled steroids or corticophobia? *Swiss Med Wkly*. 2021;151:w20450.
- Vig RS, Forsythe P, Vliagoftis H. The role of stress in asthma: insight from studies on the effect of acute and chronic stress-

- ors in models of airway inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2006;1088:65–77.
34. Wright RJ, Cohen RT, Cohen S. The impact of stress on the development and expression of atopy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2005;5(1):23–9.
  35. Oyamada HAA, Cafasso M, Vollmer CM, Alvim F, Lopes LM, Castro C *i sur*. Major Depressive Disorder Enhances Th2 and Th17 Cytokines in Patients Suffering from Allergic Rhinitis and Asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2021;182(12):1155–68.
  36. Kandola A, Stubbs B. Exercise and Anxiety. *Adv Exp Med Biol*. 2020;1228:345–52.
  37. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, McDonald VM. A Systematic Review of Associations of Physical Activity and Sedentary Time with Asthma Outcomes. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):1968–81 e2.
  38. Cordova-Rivera L, Gibson PG, Gardiner PA, Powell H, McDonald VM. Physical Activity and Exercise Capacity in Severe Asthma: Key Clinical Associations. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(3):814–22.
  39. Aggarwal B, Mulgirigama A, Berend N. Exercise-induced bronchoconstriction: prevalence, pathophysiology, patient impact, diagnosis and management. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2018;28(1):31.
  40. Westermann H, Choi TN, Briggs WM, Charlson ME, Mancuso CA. Obesity and exercise habits of asthmatic patients. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(5):488–94.
  41. Avallone KM, McLeish AC. Asthma and aerobic exercise: a review of the empirical literature. *J Asthma*. 2013;50(2):109–16.
  42. Jayasinghe H, Kopsaftis Z, Carson K. Asthma Bronchiale and Exercise-Induced Bronchoconstriction. *Respiration*. 2015;89(6):505–12.
  43. Zhu Q, Zhu J, Wang X, Xu Q. A Meta Analysis of Physical Exercise on Improving Lung Function and Quality of Life Among Asthma Patients. *J Asthma Allergy*. 2022;15:939–55.
  44. Rogulj M, Vukojević K, Lušić Kalcina L. A Closer Look at Parental Anxiety in Asthma Outpacing Children's Concerns: Fear of Physical Activity over the Fear of Drug Side Effects. *Children*. 2024; 11(3):289.
  45. Reyes-Angel J, Kaviany P, Rastogi D, Forno E. Obesity-related asthma in children and adolescents. *Lancet Child Adolesc Health*. 2022;6(10):713–24.
  46. Moitra S, Carsin AE, Abramson MJ, Accordini S, Amaral AFS, Anto J *i sur*. Long-term effect of asthma on the development of obesity among adults: an international cohort study, ECRHS. *Thorax*. 2023;78(2):128–35.
  47. Wang Z, Li Y, Gao Y, Fu Y, Lin J, Lei X *i sur*. Global, regional, and national burden of asthma and its attributable risk factors from 1990 to 2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Respir Res*. 2023;24(1):169.
  48. Easter G, Sharpe L, Hunt CJ. Systematic Review and Meta-Analysis of Anxious and Depressive Symptoms in Caregivers of Children With Asthma. *J Pediatr Psychol*. 2015;40(7):623–32.
  49. Rehman N, Morais-Almeida M, Wu AC. Asthma Across Childhood: Improving Adherence to Asthma Management from Early Childhood to Adolescence. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8(6):1802–7 e1.
  50. Sancakli O, Aslan AA. The effects of maternal anxiety and attitudes on the adherence to inhaled corticosteroids in children with asthma. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2021;49(3):138–45.
  51. Bruzzese JM, Reigada LC, Lamm A, Wang J, Li M, Zandieh SO *i sur*. Association of Youth and Caregiver Anxiety and Asthma Care Among Urban Young Adolescents. *Acad Pediatr*. 2016;16(8):792–8.
  52. Rogulj M, Vukojević K, Bruzzese JM, Lusic Kalcina L. Anxiety among pediatric asthma patients and their parents and quick-reliever medication use: The role of physical activity parenting behaviours. *World Allergy Organ J*. 2023;16(1):100733.
  53. Miller GE, Gaudin A, Zysk E, Chen E. Parental support and cytokine activity in childhood asthma: the role of glucocorticoid sensitivity. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):824–30.
  54. Wolf JM, Nicholls E, Chen E. Chronic stress, salivary cortisol, and alpha-amylase in children with asthma and healthy children. *Biol Psychol*. 2008;78(1):20–8.
  55. Essex MJ, Klein MH, Cho E, Kalin NH. Maternal stress beginning in infancy may sensitize children to later stress exposure: effects on cortisol and behavior. *Biol Psychiatry*. 2002; 52(8):776–84.
  56. Dreger LC, Kozyrskyj AL, HayGlass KT, Becker AB, MacNeil BJ. Lower cortisol levels in children with asthma exposed to recurrent maternal distress from birth. *J Allergy Clin Immunol*. 2010;125(1):116–22.
  57. Wright RJ. Stress and acquired glucocorticoid resistance: a relationship hanging in the balance. *J Allergy Clin Immunol*. 2009;123(4):831–2.
  58. Ball TM, Anderson D, Minto J, Halonen M. Cortisol circadian rhythms and stress responses in infants at risk of allergic disease. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;117(2):306–11.
  59. Jaattela M, Ilvesmaki V, Voutilainen R, Stenman UH, Saksela E. Tumor necrosis factor as a potent inhibitor of adrenocorticotropic-induced cortisol production and steroidogenic P450 enzyme gene expression in cultured human fetal adrenal cells. *Endocrinology*. 1991;128(1):623–9.
  60. Weaver IC, Szyf M, Meaney MJ. From maternal care to gene expression: DNA methylation and the maternal programming of stress responses. *Endocr Res*. 2002;28(4):699.
  61. Murphy SK, Hollingsworth JW. Stress: a possible link between genetics, epigenetics, and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(6):563–4.
  62. Chen W, Boutaoui N, Brehm JM, Han YY, Schmitz C, Cressley A *i sur*. ADCYAP1R1 and asthma in Puerto Rican children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(6):584–8.
  63. Flanigan C, Sheikh A, DunnGalvin A, Brew BK, Almqvist C, Nwaru BI. Prenatal maternal psychosocial stress and offspring's asthma and allergic disease: A systematic review and meta-analysis. *Clin Exp Allergy*. 2018;48(4):403–14.
  64. Al-Hussainy A, Mohammed R. Consequences of maternal psychological stress during pregnancy for the risk of asthma in the offspring. *Scand J Immunol*. 2021;93(1):e12919.
  65. Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, Sato M, Ohya Y. Better maternal quality of life in pregnancy yields better offspring respiratory outcomes: A birth cohort. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2021;126(6):713–21 e1.
  66. Rogulj M. Uloga anksioznosti djece oboljele od astme i roditeljskih ponašanja vezanih uz tjelesnu aktivnost djece u kontroli astme. Doktorska disertacija. Split: Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet; 2023.