

Procjena kvalitete života djece oboljele od upalnih bolesti crijeva

Abdović, Slaven

Doctoral thesis / Disertacija

2013

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:105:211263>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-05-10**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine
Digital Repository](#)





Središnja medicinska knjižnica

Abdović, Slaven (2013) *Procjena kvalitete života djece oboljele od upalnih bolesti crijeva*. Doktorska disertacija, Sveučilište u Zagrebu.

<http://medlib.mef.hr/1960>

University of Zagreb Medical School Repository

<http://medlib.mef.hr/>

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Slaven Abdović

**Procjena kvalitete života djece oboljele
od upalnih bolesti crijeva**

DISERTACIJA



Zagreb, 2013.

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU
MEDICINSKI FAKULTET**

Slaven Abdović

**Procjena kvalitete života djece oboljele
od upalnih bolesti crijeva**

DISERTACIJA

Zagreb, 2013.

Disertacija je izrađena u Klinici za pedijatriju Klinike za dječje bolesti Zagreb u suradnji s Klinikom za pedijatriju KBC Zagreb i KBC Rijeka.

Voditelj rada: prof. dr. sc. Sanja Kolaček, dr. med.

Zahvaljujem mentorici istraživanja prof.dr.sc. Sanji Kolaček, dr. med. na stručnoj i znanstvenoj podršci.
Zahvaljujem prof.dr.sc. Mladenu Peršiću, dr. med i dr.sc. Ireni Senečić-Čala, dr. med. na suradnji i strpljivoj pomoći u probiru ispitanika.
Zahvaljujem suradnicima Referentnog centra za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb.
Zahvaljujem svojoj obitelji.

SADRŽAJ

POPIS OZNAKA I KRATICA

POJMOVI I DEFINICIJE

1. Uvod.....	1
1.1. Uvodna riječ	1
1.2. Koncept kvalitete života.....	2
1.3. Ispitivanje stupnja zdravlja i kvaliteta života ovisna o zdravlju	4
1.4. Upitnici: instrumenti procjene kvalitete života ovisne o zdravlju	6
1.5. Statistička analiza i međukulturološka adaptacija HRQOL upitnika.....	8
1.5.1. Psihometrijska validacija	8
1.5.2. Minimalna klinički vrijedna razlika	10
1.5.3. Lingvistička validacija.....	11
1.6. Kronična upalna bolest crijeva u djece	13
1.7. Osobitosti ispitivanja kvalitete života u djece s kroničnim bolestima.....	15
1.8. Ispitivanje kvalitete života u djece s IBD-om.....	17
1.8.1. IMPACT-III, HRQOL upitnik za djecu oboljelu od IBD-a	17
1.8.2. PedsQL™ i upalne bolesti crijeva u djece.....	20
1.8.3. Dosadašnja istraživanja	21
1.8.4. SHS, specifični HRQOL upitnik: prikladnost primjene u djece s IBD-om	32
2. Hipoteze i ciljevi.....	37

2.1. Ciljevi istraživanja	38
2.2. Hipoteze istraživanja	39
2.3. Znanstveni doprinos	39
3. Ispitanici i metode	41
3.1. Ispitanici i kriteriji odabira ispitanika.....	41
3.2. Plan istraživanja i istraživačke metode	43
3.2.1. Kategorizacija opsega bolesti	45
3.2.2. Indeksi aktivnosti bolesti	46
Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI	46
Pediatric Ulcerose Colitis Activity Index, PUCAI.....	46
3.3. Upitnici kvalitete života	46
3.3.1. IMPACT-III	46
3.3.2. Pediatric Quality of Life Inventory, verzija 4.0, PedsQL™	47
3.3.3. Short Health Scale (SHS)	48
3.4. Ustroj ispitivanja	49
3.5. Statističke metode	52
3.6. Etička načela	54
4. Međukulturološka adaptacija IMPACT-III upitnika	55
4.1. Prijevod na hrvatski jezik	56
4.2. Povratni prijevod.....	59
4.3. Klinička rasprava	59
4.4. Kognitivno ispitivanje	60

5. REZULTATI.....	63
5.1. <i>Karakteristike bolesti</i>	64
5.2. <i>Psihometrijska validacija IMPACT-III upitnika</i>	68
5.2.1. Testiranje pouzdanosti	68
5.1.2. Faktorska struktura IMPACT-III upitnika	69
5.1.3. Konkurentna valjanost	74
5.1.4. Diskriminantna valjanost	75
5.1.5. Minimalna klinički vrijedna razlika (MCID).....	76
5.1.6. Kvalitativni rezultati	77
5.2. <i>Psihometrijska validacija SHS upitnika.....</i>	78
5.3. <i>Usporedba kvalitete života oboljelih s kontrolnim uzorkom</i>	82
5.4. <i>Doživljaj kvalitete života od strane posrednika</i>	85
5.5. <i>Varijable specifične za IBD i doživljena kvaliteta života.....</i>	88
5.6. <i>Prognostička valjanost upitnika kvalitete života.....</i>	93
6. RASPRAVA	95
6.1. <i>Psihometrijska validacija IMPACT-III upitnika</i>	96
6.2. <i>Psihometrijska validacija SHS upitnika.....</i>	100
6.3. <i>Usporedba kvalitete života oboljelih s kontrolnim uzorkom</i>	102
6.4. <i>Doživljaj kvalitete života od strane posrednika</i>	106
6.5. <i>Varijable specifične za IBD, utjecaj na kvalitetu života</i>	109
6.5.1. Aktivnost bolesti	109
6.5.2. Tip bolesti.....	110

6.5.3. Ostale kliničke varijable	110
6.6. <i>Prognostička valjanost upitnika kvalitete života</i>	112
6.7. <i>Postupnik mjera za očuvanje i unapređenje kvalitete života oboljelih od IBD-a</i>	114
6.8. <i>Prednosti i nedostaci provedenog istraživanja</i>	119
6.8.1. Nedostaci provedenog istraživanja	121
7. ZAKLJUČCI	123
8. SAŽETAK.....	125
9. ABSTRACT	127
10. LITERATURA.....	130
11. PRILOZI	146

POPIS OZNAKA I KRATICA

IBD	od engl. <i>Inflammatory Bowel Disease</i> , upalna bolest crijeva
CD	od engl. <i>Crohn's Disease</i> , Crohnova bolest
UC	od engl. <i>Ulcerose Colitis</i> , ulcerozni kolitis
IC	od engl. <i>Indeterminate Colitis</i> , nedeterminirani kolitis
HRQOL	od engl. <i>Health-Related Quality of Life</i> , kvaliteta života ovisna o zdravlju
IMPACT-III	<i>Impact Questionnaire</i>
PedsQL™	<i>Pediatric Quality of Life Inventory</i> , verzija 4.0
SHS	<i>Short Health Scale</i>
IBDQ	<i>Inflammatory Bowel Disease Questionnaire</i>
SF-36	<i>Short Form (36) Health Survey</i>
MZOS	Ministarstvo znanosti, obrazovanja i sporta
ESPGHAN	<i>European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition</i>
BMI	od engl. <i>Body Mass Index</i> , indeks tjelesne mase
EN	enteralna prehrana
5-ASA	5-aminosalicilati
CRP	C-reaktivni protein

LEGENDA ZA REZULTATE

N	broj ispitanika
SD	standardna devijacija
P	koeficijent značajnosti
F	F-omjer, odnosi među varijancama u ANOVA
CI	interval pouzdanosti
OR	omjer šanse
ICC	interklasni korelacijski koeficijent
MCID	minimalna klinički vrijedna razlika
SEM	standardna pogreška aritmetičke sredine

POJMOVI I DEFINICIJE

Zdravlje:

Zdravlje je potpuno tjelesno, psihičko i socijalno blagostanje, a ne samo odsutnost bolesti i iznemoglosti (1).

Percepcije zdravlja:

Subjektivni (bolesnikov) doživljaj zdravstvenog statusa koji opisuje zadovoljstvo sa zdravstvenim stanjem i aspektima zdravlja, očekivanja od zdravstvenog stanja i sposobnost nošenja s ograničenjima i onesposobljenjem (2).

Zdravstveni status:

Zdravstveni status opisuje nazočnost, stupanj i opseg bolesti, uzimajući u obzir simptome, narušenje anatomskog integriteta, fiziološke disfunkcije i stupanj nesposobnosti ispitivanjem funkcionalnog statusa (2).

Funkcionalni status:

Funkcionalni status opisuje sposobnost obavljanja normalnih dnevnih aktivnosti radi zadovoljenja temeljnih životnih potreba kao i sposobnost za ispunjenje uloge i očuvanje zdravlja i blagostanja. Narušenje te sposobnosti označava se kao nesposobnost (2).

Funkcionalni status ispituje funkcionalni kapacitet i funkcionalnu izvedbu:

Funkcionalni kapacitet je maksimalni kapacitet u obavljanju dnevnih aktivnosti u sklopu tjelesnog, psihološkog i socijalnog aspekta života (3).

Funkcionalna izvedba opisuje opseg uobičajenih dnevnih aktivnosti (3).

Nesposobnost:

Nesposobnost je privremeno ograničenje obavljanja neke aktivnosti na način koji se smatra normalnim za čovjeka u određenoj situaciji (4).

Kvaliteta života (globalna):

Kvaliteta života opisuje subjektivno zadovoljstvo s individualno bitnim sferama života. Na globalnu kvalitetu života utječe materijalna sigurnost, odnos s drugim ljudima, društvene aktivnosti, osobni razvoj, rekreacija te stupanj zdravlja (5).

Kvaliteta života ovisna o zdravlju, HRQOL:

Kvaliteta života ovisna o zdravlju opisuje subjektivno zadovoljstvo sa zdravstvenim statusom. HRQOL je instrument kojim se ispituje utjecaj bolesti i modaliteta liječenja na zdravlje, integrirajući objektivnu procjenu zdravstvenog statusa i njegov subjektivni doživljaj (6).

Domena:

Domena je dimenzija kvalitete života ovisne o zdravlju koja opisuje pojedine aspekte zdravlja (7).

1. Uvod

1.1. Uvodna riječ

Kronične upalne bolesti crijeva predstavljaju veliko opterećenje u svakodnevnom životu kako djeteta tako i odraslog. Nezanemariv broj oboljelih imaju ograničavajuće simptome, povećani rizik operativnog zahvata kao i brojne komplikacije liječenja. Doživotni, nepredvidivi i relapsirajući tijek kao i razvoj nesposobnosti, ponavljane hospitalizacije te porast prevalencije, čini ove bolesti rastućim epidemiološkim i medicinskim problemom (8). Poglavito se to odnosi na djecu, jer dugotrajni negativni utjecaj kronične bolesti na rast, razvoj i svakodnevno funkcioniranje može izrazito nepovoljno i ireverzibilno utjecati i na zdravlje u odrasloj životnoj dobi (9).

Koncept kvalitete života ovisne o zdravlju (HRQOL) opisuje pacijentovu percepciju zdravstvenog statusa i mjeri utjecaj kronične bolesti na tjelesno, socijalno i emocionalno funkcioniranje (10). Stoga, HRQOL nadopunjuje dijagnostičku i laboratorijsku obradu u procjeni utjecaja bolesti i liječenja na život bolesnika (11). Porast incidencije kroničnih bolesti (12) te pad morbiditeta i mortaliteta zbog napretka medicine (13) doprinijeli su povećanju broja bolesnika u trajnoj zdravstvenoj skrbi. Slijedom navedenog, porastao je interes za HRQOL koja se pokazala kao informativna i široko prihvaćena mjera ishoda liječenja i tijeka bolesti (8, 14). Kada je prisutna kronična bolest, poput upalne bolesti crijeva (IBD), evaluacija kvalitete života je osobito važna jer tijek doživotne bolesti djeluje na mnogo aspekata pacijentovog funkcioniranja izuzev tjelesnog zdravlja (15). Jedinstveno za djecu oboljelu od IBD-a je značajan utjecaj bolesti na rast, razvoj i buduće funkcioniranje (8, 15).

1.2. Koncept kvalitete života

Razvoj koncepta kvalitete života u zdravstvenoj skrbi ima temelje u pionirskom radu američkog psihologa J.C. Flanagan, koji je sedamdesetih godina prošlog stoljeća predstavio inicijalnu skalu kvalitete života. Koristeći intervju kao metodu istraživanja, ispitao je 3000 odraslih o bitnim aspektima života čije unapređenje ili narušenje će znatno utjecati na njihovo osobno zadovoljstvo. Cilj Flanaganove studije bio je razviti mjeru učinkovitosti i ishoda zdravstvene skrbi kod pacijenata s neizlječivim i kroničnim bolestima. U svom radu konceptualizirao je 15 aspekata kvalitete života koje je podijelio u pet kategorija (tablica 1), a koji su činili Skalu kvalitete života (5).

TABLICA 1. Flanaganova Skala kvalitete života

Kategorije:	Aspekti kvalitete života:
Tjelesno i materijalno blagostanje	Materijalno blagostanje i financijska sigurnost
	Zdravlje i osobna sigurnost
Odnos s drugim ljudima	Odnos s roditeljima, braćom/sestrama, rođacima
	Odgoj vlastite djece
	Odnos sa supružnicima
	Odnos s prijateljima
Aktivnosti u zajednici	Pomoć i podrška bližnjima
	Aktivnosti u lokalnoj i nacionalnoj vlasti
Osobni razvoj i uspjeh	Intelektualni razvoj
	Osobno razumjevanje
	Posao i uloga na poslu
	Kreativnost i osobni izričaj
Rekreacija	Druženje
	Pasivna/promatračka rekreacija
	Aktivna rekreacija

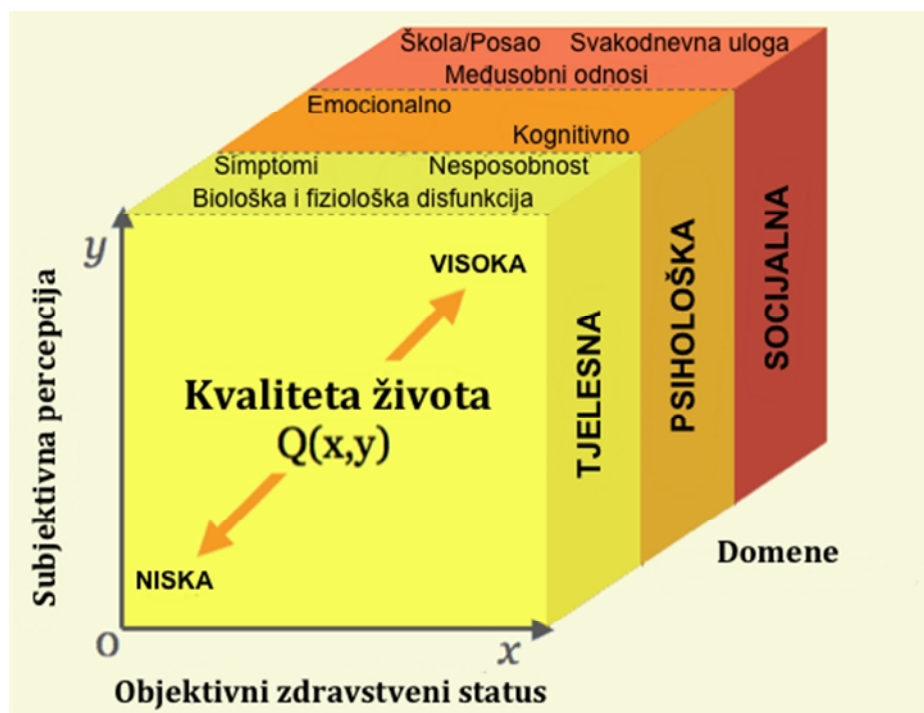
Globalnu kvalitetu života definirao je kao zadovoljstvo s osobno bitnim aspektima života. Sukladno tome, kvaliteta života ovisna o zdravlju (HRQOL, od engl. *health-related quality of life*) predstavlja osobno zadovoljstvo sa zdravljem, jednim od konceptualiziranih aspekata u Flanaganovom radu. Stoga, u osoba s narušenim zdravstvenim stanjem ispitivanjem kvalitete života ovisne o zdravlju mjerimo koliko je bolest i zdravstvena skrb utjecala na zdravlje u odnosu na pacijentovu percepciju i očekivanja (6). Kako prethodno pojašnjenje ne bi ostalo samo teoretsko te kako bi jasno razumjeli praktične osnove ove mjere, potrebno je pojasniti pojam "zdravlja". Svjetska zdravstvena organizacija je 1948. godine definirala zdravlje kao stanje potpunog tjelesnog, psihičkog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsutnost bolesti i iznemoglosti (1). Postojeće mjere aktivnosti bolesti (npr. laboratorijski markeri upale) daju uvid u zdravstveni status koji opisuje isključivo prisutnost, stupanj i opseg bolesti na temelju simptoma, bioloških, fizioloških i funkcionalnih odstupanja (16). S druge strane, HRQOL spaja objektivnu procjenu zdravstvenog statusa i subjektivnu percepciju zdravlja (zadovoljstvo s tjelesnim, psihičkim i socijalnim funkcioniranjem) koja je često zanemarena u okviru zdravstvene zaštite bolesnika (6). Percepcijom zdravlja će pacijent, na temelju osobnog zadovoljstva i očekivanja što se tiče zdravlja i sposobnosti da se nosi s postojećim ograničenjima i nesposobnosti, dati subjektivnu procjenu zdravstvenog statusa (2). Budući da percepcija i očekivanja variraju od osobe do osobe, dva pacijenta mogu imati različitu kvalitetu života iako imaju identičan zdravstveni status (6). Zaključno, stupanj i opseg narušenosti blagostanja nećemo moći izračunati određivanjem neke laboratorijske vrijednosti ili provođenjem jednog od brojnih dijagnostičkih postupaka, već isključivo uzimanjem u obzir subjektivnog doživljaja zdravstvenog stanja. Tjelesno, psihičko i socijalno blagostanje neodvojivi je dio

zdravlja i odražava osobni doživljaj utjecaja bolesti na svakodnevno funkcioniranje pa ako se zanemari i promatraju samo objektivni znakovi bolesti, neće biti prikazana cjelovita slika narušenosti zdravlja (16).

1.3. Ispitivanje stupnja zdravlja i kvaliteta života ovisna o zdravlju

Kako ispitujemo stupanj zdravlja? Najprije objektivnom, stručnom procjenom zdravstvenog statusa kojom potvrđujemo nazočnost ili odsutnost bolesti. Zdravstveni status bilježi postojanje simptoma, fizioloških disfunkcija i odstupanja, oštećenja anatomske integriteta te, naposljetku, procjenom funkcionalnog statusa, stupanj i opseg nesposobnosti (3). Međutim, zdravstvenim statusom potvrđujemo samo nazočnost ili odsutnost bolesti te sposobnost obavljanja normalnih dnevnih aktivnosti, ali ne i stupanj tjelesnog, psihičkog i socijalnog blagostanja. Stoga je nužno ispitati i bolesnikov subjektivni doživljaj zdravlja, koji uključuje zadovoljstvo pojedinim aspektima zdravlja, sposobnost nošenja s ograničenjima te očekivanja glede tijeka bolesti i zdravstvenog stanja (6). Na taj način, objektivnom procjenom i subjektivnim doživljajem zdravstvenog statusa, dobivamo odgovor na pitanja:

1. Je li bolest prisutna,
2. Ako jest, koliki je njezin opseg i stupanj,
3. U kojoj mjeri prisutnost bolesti utječe na obavljanje svakodnevnih aktivnosti,
4. U kojoj je mjeri bolest narušila tjelesno, psihičko i socijalno blagostanje.



SLIKA 1. Konceptualna shema domena i varijabli uključenih u procjenu kvalitete života ovisne o zdravlju. U prezentiranom trodimenzionalnom koordinatnom sustavu, x os predstavlja objektivni zdravstveni status, y os subjektivnu percepciju zdravlja, koordinate $Q(x,y)$ su aktualna kvaliteta života, z os je ispitivanje aktualne kvalitete života prema specifičnim domenama. Modificirano prema Testa i sur. (6).

Koncept HRQOL, integriranjem objektivnog zdravstvenog statusa sa subjektivnim doživljajem zdravstvenog stanja, daje cjelovit uvid u utjecaj bolesti i modaliteta liječenja na zdravlje pojedinca (slika 1) (6, 17). Primjerice, osoba na mehaničkoj ventilaciji, zbog izostanka subjektivne percepcije zdravstvenog stanja, nema nikakvu kvalitetu života, usprkos činjenici da se vrlo dugo može održavati na životu (6). Američka administracija za hranu i lijekove (FDA) je posljednjih godina i formalno priznala važnost i kliničku svrsishodnost HRQOL instrumenata. Mjere ishoda koje izvještavaju pacijenti mogu imati važnu ulogu u razvoju novih lijekova koje odobravaju regulatorna tijela, osobito u stanjima u kojima se učinak liječenja

može evaluirati samo iz perspektive pacijenta (18). U njihovim smjernicama za industrijske mjere ishoda koje izvještavaju pacijenti može se naći prikladana definicija ovih instrumenata: HRQOL upitnici predstavljaju mjeru ishoda koja se temelji na individualnoj procjeni bolesnika o tome što osjeća prema zdravstvenom stanju i vlastitom funkcioniranju. Svoje zadovoljstvo može iskazivati prema objektivnim znakovima narušenosti zdravlja, ali i subjektivnima, koje nisu dostupne kliničaru, poput boli i njenom utjecaju na svakodnevno funkcioniranje (19). Subjektivna evaluacija utjecaja bolesti i modaliteta liječenja daje klinički važnu informaciju koja nije dostupna objektivnim mjerenjima. To je osobito važno za kronične bolesti gdje podaci prikupljeni ispitivanjem HRQOL-a prikazuju ukupnu korist pruženu liječenjem (18).

1.4. Upitnici: instrumenti procjene kvalitete života ovisne o zdravlju

HRQOL je multidimenzionalni koncept koji uključuje tri široke domene: tjelesnu, psihološku (kognitivnu i emocionalnu) i socijalnu. Kvaliteta života procjenjuje se putem upitnika koji ispunjavaju ispitanici ili skrbnici (posrednici) ukoliko ispitanik nije u mogućnost sam dati izvještaj. Upitnik treba biti što jednostavniji i uključivati sve relevantne domene kvalitete života, a u slučajevima bolesti i domene specifične za samu bolest (20). Svaka domena sadrži niz pitanja u vezi sa zdravstvenim statusom (tegobe, integritet, fiziološki procesi, sposobnost) i subjektivnim doživljajem (zadovoljstvo, očekivanje, podnošenje tegoba i ograničenja) odgovarajućeg aspekta života (tjelesnog, psihološkog, socijalnog, specifičnog za bolest) (6). Rezultat pojedine domene izračunava se zbrajanjem vrijednosti odgovarajućih odgovora, graduiranih najčešće putem Likertove ili vizualno-analogne skale.

Postoje dva osnovna tipa HRQOL instrumenata: generički i specifični. Generički je nespecifičan i mjeri sve aspekte zdravlja, bez obzira na to je li ispitanik zdrav ili boluje od kronične bolesti, pa se može primijeniti kod različitih bolesti i u različitim populacijama. Prednost generičkih instrumenata je u tome što omogućavaju usporedbu ispitivanog uzorka populacije s normativima zdrave, kontrolne populacije, kao i usporedbu kvalitete života oboljelih od različitih bolesti (21, 22). Njihov glavni nedostatak je neosjetljivost na specifične kliničke promjene određene bolesti, zbog nepostojanja ciljanih upita koji bi ih ispitali (23). S druge strane, specifični instrumenti, uz opću procjenu, sadrže i upite specifične za određenu bolest te su osjetljiviji na promjene nastale kao posljedica baš tih bolesti. Stoga se ne mogu primijeniti na zdravom uzorku, odnosno u bolesnika koji boluju od drugih kroničnih bolesti (17, 23).

Uloga procjene kvalitete života leži u pravodobnom identificiranju odstupanja unutar zasebnih domena, nastalih kao posljedica utjecaja kronične bolesti. To omogućava ciljanu intervenciju radi poboljšanja, subjektivno i objektivno doživljene kvalitete života (20). Prema tome, kada ispituje kvalitetu života u kronično oboljelih? Najprije u kliničkim pokusima radi evaluiranja učinkovitosti i uspjeha zdravstvenih intervencija, primjenjujući kvalitetu života kao primarnu ili sekundarnu mjeru ishoda (evaluacijska primjena) (24). Potom kad nam je potreban potpuniji uvid stupnja zdravlja uz identifikaciju potreba pacijenta i odstupanja unutar zasebnih domena kvalitete života (deskriptivna primjena) (10). Naposljetku, kod primjene određenog medicinskog postupka HRQOL upitnici mogu neizravno mjeriti njegovu korist što je ključna komponenta analize cijene i koristi u ekonomskim evaluacijama zdravstvenih intervencija (25).

1.5. Statistička analiza i međukulturološka adaptacija HRQOL upitnika

1.5.1. Psihometrijska validacija

Kako bi se mogao rabiti kao deskriptivna mjera učinka bolesti na zdravlje ili kao mjera ishoda u kliničkim istraživanjima, svaki upitnik koji ispunjava pacijent mora zadovoljiti specifične psihometrijske kriterije (8). Evaluacija upitnika temelji se na testiranju pouzdanosti i valjanosti te osjetljivosti na promjene, što je osobito bitno za kliničke pokuse (26). Pouzdanost govori o preciznosti da ponavljanjem testa dobijemo isti rezultat, ako se mjerena vrijednost nije u međuvremenu promijenila (27). Na primjer, ako je mjerena vrijednost kvaliteta života i pretpostavimo da ona ovisi samo o stupnju aktivnosti bolesti, tada će njeno drugo mjerenje sličiti prethodnom ako se aktivnost bolesti nije promijenila. Pouzdanost se najčešće izražava koeficijentom od 0-1 gdje 1 označava maksimalnu pouzdanost. Niži koeficijent pokazatelj je veće varijance, tj. većeg varijalibiteta rezultata kod ponavljanih mjerenja (28). Najčešće se koristi unutarnja konzistencija (Crombachov alfa koeficijent) koja bi se trebala kretati od 0,50-0,70 za grupne usporedbe, a $>0,90$ za usporedbe rezultata među pojedinačnim ispitanicima. Interkorelacijski koeficijent također opisuje u kojoj mjeri pitanja unutar instrumenta mjere isti koncept. Ukoliko pitanja međusobno koreliraju, alfa će biti viša. Štoviše, veći broj pitanja koja mjere isti koncept povećat će alfu (29). Ukoliko upitnik sadrži više od jednog koncepta smislenije je ispitati alfa vrijednost za svaki pojedini koncept (domenu) nego za sva pitanja. Zaključno, niska alfa može biti posljedica ili malog broja pitanja koja ispituju određeni koncept ili njihove slabe interkorelacije. Tada je nužno proširiti opus pitanja, revidirati ih, a po potrebi ih i izbaciti. Međutim, neki autori smatraju da vrlo visoka vrijednost ($\alpha > 0,90$) sugerira redundanciju pitanja i da se duljina testa treba skratiti (30).

Drugi način mjerenja pouzdanosti je test-retest pouzdanost (interklasni korelacijski koeficijent i vrijednost Kappa), koja opisuje korelaciju između dva mjerenja, najčešće u razmaku od 7 dana, bi trebala iznositi $>0,70$, ali se prihvaća i vrijednost $>0,60$ (26).

Drugi kriterij, valjanost, izražava u kojoj mjeri upitnik doista ispituje ono za što je i dizajniran. Optimalno testiranje valjanosti bila bi usporedba s instrumentom koji je zlatni standard u mjerenju ciljane vrijednosti. Ali budući da ne postoje zlatni standardi za ispitivanje kvalitete života, upotrebljavaju se različiti statistički pristupi (tablica 2) (26). Naposljetku, osjetljivost opisuje mogućnost upitnika da detektira promjene tijekom vremena. Što je detektirana promjena manja, to je upitnik osjetljiviji. Kad se upitnik rabi kao mjera ishoda u kliničkim studijama, osjetljivost je ono svojstvo koje determinira potrebnu veličinu uzorka (31).

TABLICA 2. Psihometrijski kriteriji HRQOL upitnika. Modificirano prema Glise i sur.(26).

Kriterij:	Statistički testovi:
Pouzdanost	<i>Unutarnja konzistencija</i> – korelacija među česticama (pitanjima) ($>0,70$) <i>Test-retest</i> – korelacija između dvije procjene u razmaku od 7 dana ($>0,60-0,70$)
Valjanost	<i>Sadržajna valjanost</i> – udio pokrivanja svih relevantnih pitanja <i>Konstruktna valjanost</i> – postavljanje hipoteze (konstrukta) koja opisuje kako bi se rezultat upitnika trebao mijenjati s promjenom ispitivane vrijednosti <i>Diskriminantna valjanost</i> – rezultati kvalitete života se pogoršavaju sa stupnjem aktivnosti bolesti <i>Kriterijska valjanost</i> se ispituje kroz tri metode: 1. <i>Klinička valjanost</i> – istražuje logične odnose s drugim kliničkim mjerama 2. <i>Konkurentna valjanost</i> – korelacija novog s referentnim upitnikom 3. <i>Prediktivna valjanost</i> – istražuje prediktivnu sposobnost upitnika u događajima poput uspjeha liječenja, mortaliteta ili morbiditeta
Osjetljivost	Testiranje statistički značajne razlike u rezultatima odvojenih procjena nakon klinički značajne promjene mjerene varijable

1.5.2. Minimalna klinički vrijedna razlika

Pored metrijskih svojstava, sve češće se određuje minimalna klinički vrijedna razlika (MCID, od engl. *minimum clinically important difference*) kako bi se interpretirala klinička značajnost detektirane promjene rezultata HRQOL upitnika (32). Prema definiciji, MCID je najmanja promjena u rezultatu ispitivane domene za koju bolesnik opisuje promjenu stupnja zdravlja, a koja, ukoliko je pozitivna potvrđuje učinkovitost primjenjene terapije ili, ukoliko je negativna nalaže promjenu u pristupu liječenja (33). MCID je nužan kliničarima kako bi razumjeli značajnost promjene u HRQOL rezultatu kod individualnog ispitanika (34). Osim navedenog, MCID je od kritične važnosti ukoliko se upitnik koristi u kliničkim pokusima kada determinira veličinu ispitivanog uzorka. Npr., ako se nađe velika vrijednosti MCID tada je potreban veliki broj ispitanika kako bi se pokazala značajna razlika (8). Konačno, MCID je nužan farmaceutskim tvrtkama kao mjera učinka prilikom interpretacije rezultata kliničkih pokusa (da li lijek ima neznatnu, malu, umjerenu ili veliku korist za pacijenta) (35).

Određivanjem MCID-a definiramo koje ćemo promjene rezultata HRQOL upitnika u individualnog bolesnika smatrati trivijalnim, tj. unutar pogreške mjerenja, a koje realnim (36). Dva su osnovna modela određivanja MCID-a:

- 1) **Za neovisnu mjeru vezani model (*anchor-based*)** ispituje korelaciju rezultata ciljanog HRQOL instrumenta i neovisne mjere kliničkog ishoda (koja je povezana s konceptom koji ispituje HRQOL upitnik). Ovaj pristup analogan je evaluaciji kriterijske valjanosti HRQOL upitnika (34).
- 2) **Distribucijski model** koristi statističke mjere varijabilnosti uzorka, poput standardne pogreške aritmetičke sredine (SEM). Ovaj je pristup racionalan

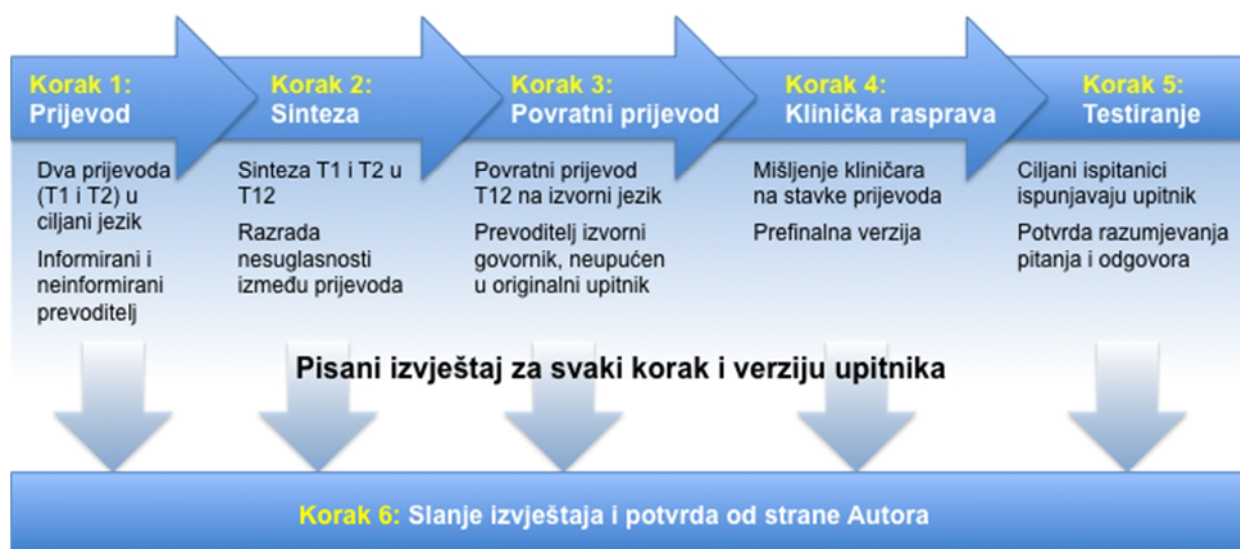
budući da klinički značajna promjena ima smisla samo ukoliko premašuje vrijednost pogreške mjerenja. Prednost je jednostavnost izračuna (37).

Wyrwich i sur. usporedili su ova dva modela na uzorku bolesnika s kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti kod kojih je ciljani HRQOL instrument bio CRQ (*Chronic Respiratory Disease Questionnaire*). Prikazali su da je SEM vrlo slična MCID-u koji je određen modelom vezanim za neovisnu mjeru (skala globalne promjene) (38). Modelom vezanim za neovisnu mjeru, promjena HRQOL rezultata je nakon ponavljanog mjerenja klasificirana kao stabilno stanje (bez klinički značajne razlike), poboljšanje ili pogoršanje. Bolesnici klasificirani kao stabilno stanje imali su promjenu HRQOL rezultata koja je bila manja od vrijednosti jedne SEM. S druge strane, kod poboljšanja i pogoršanja, HRQOL razlika je bila veća od vrijednosti jedne SEM. Njihova studija podržala je hipotezu da se SEM može upotrebljavati u identifikaciji značajne promjene HRQOL rezultata unutar pojedinca. Budući da korelacija ova dva modela ovisi o ciljanom HRQOL instrumentu preporučuje se da buduće studije na različitim upitnicima potvrde ekvivalentnost SEM-a i MCID-a određenog preko vezanog modela (35).

1.5.3. Lingvistička validacija

Kako je većina HRQOL instrumenata razvijena za englesko govorno područje, ako se namjeravaju primjenjivati u drugim govornim područjima i kulturama, nužno je provesti postupak međukulturološke adaptacije. Isključivo prevođenje, ne uzimajući u obzir kulturološke razlike, rezultira sustavnom pristranošću (20). Beaton i sur. predložili su smjernice za proces adaptacije, koje uključuju dvosmjerno prevođenje, kliničku raspravu, testiranje prefinalne verzije na maloj skupini ciljane populacije i

kognitivno ispitivanje (slika 2) (39). Međukulturološka adaptacija omogućava sadržajnu jednakost između izvornog i adaptiranog upitnika (40). Sâmo prevođenje, bez uzimanja kulturoloških razlika u obzir, je nedovoljno pa stoga proces adaptacije mora uključivati dvosmjerno prevođenje i kognitivno ispitivanje, kako bi se potvrdila lingvistička valjanost u okviru novog jezika i kulturološkog konteksta (39, 40).



SLIKA 2. Shematski prikaz stupnjeva međukulturološke adaptacije. Modificirano prema Beaton i sur. (39)

Općenito je stav kako istraživači koji namjeravaju mjeriti HRQOL moraju rabiti postojeće, validirane instrumente. Razvoj novih, dodatnih upitnika se ne treba poticati za razliku od standardizacije postojećih koju treba stimulirati (18). S takvim preporukama, koji također podupire Američka agencija za hranu i lijekove (14), ističe se važnost međukulturološke adaptacije postojećih upitnika i psihometrijske validacije na novom uzorku te u drugačijem kulturološkom i etničkom okruženju.

1.6. Kronična upalna bolest crijeva u djece

Upalna bolest crijeva (IBD) ogledan je primjer kronične bolesti koja postaje sve izraženiji medicinski i epidemiološki problem. U tekstu koji slijedi objašnjeni su opseg i težina utjecaja IBD-a na zdravlje pojedinca, osobito djeteta, kako bi se naglasila važnost primjene HRQOL instrumenata kod ove bolesti.

Upalna bolest crijeva je kronična bolest probavnog trakta, koja se na temelju tipičnih kliničkih, endoskopskih, radioloških i histoloških karakteristika dijeli na Crohnovu bolest (CD) i ulcerozni kolitis (UC) (41). U jednog broja bolesnika (5-10%), nije moguća jasna diferencijacija bolesti između CD i UC koja se tada klasificira kao nedeterminirani kolitis (IC) (42, 43). U približno 25% oboljelih početak IBD-a manifestira se tijekom djetinjstva i adolescencije (15). Epidemiološke studije provedene u različitim europskim zemljama potvrđuju trend porasta incidencije IBD-a, osobito Crohnove bolesti u djece, kao i veliki udio novodijagnosticiranih tijekom djetinjstva i adolescencije, do 33% između 12.-15. godine (12, 44-47). Upalna bolest crijeva karakterizirana je epizodama egzacerbacija i remisija s nepredvidivim i kroničnim tijekom bolesti (41). Bolest se ponajprije očituje izraženom abdominalnom boli, učestalim krvavim i proljevastim stolicama te općom malaksalošću, uz uobičajeni gubitak na tjelesnoj masi i odgođeni pubertet u pedijatrijskoj populaciji (23). Kako se u većine pedijatrijskih bolesnika bolest klinički očituje prije početka ili tijekom trajanja puberteta, glavna komplikacija IBD-a u dječjoj dobi je zastoj rasta zbog nedostatka nutrijenata i upalne aktivnosti (48). Radi kontroliranja često vrlo teških i dugotrajnih tegoba koje zahvaćaju probavni, ali i druge organske sustave, nužna je intenzivna medikamentna terapija (49). Štoviše, u većine bolesnika ona je često praćena i brojnim nuspojavama, poglavito tijekom primjene kortikosteroida

(50). Veliki će udio bolesnika trebati i kiruršku intervenciju (23). Gupta i sur. su izvijestili kako je kumulativni rizik kirurških intervencija u pedijatrijskih bolesnika oboljelih od CD-a 5,7% nakon prve godine od postavljanja dijagnoze, odnosno 17% nakon pete, a 28,4% nakon 10 godina (51).

Djetinjstvo i adolescencija osobito su osjetljivi na psihosocijalni utjecaj IBD-a, pa čak 56% bolesnika pati od emocionalnih poremećaja (52-54). Izostanak iz škole prisutan je u 60% djece koja boluju od CD-a, a čak njih 80% smatra da su baš zbog bolesti podbacili na ispitima (55). Nicholas i sur. ispitivali su kako djeca doživljavaju utjecaj IBD-a na njihove svakodnevne aktivnosti, osobito s aspekta prihvaćanja i razumijevanja njihovog stanja. Njihovi rezultati pokazuju dominaciju osjećaja ranjivosti i smanjene kontrole nad vlastitim životom i vlastitom budućnošću, kao i percepciju da su drukčiji od svojih zdravih vršnjaka, braće i sestara (56).

Budući da djeca ovise o roditeljima u ostvarenju normalnog funkcioniranja, Day i sur. su proveli anketno istraživanje roditelja čija djeca boluju od IBD-a. Ispitivali su što ih najviše brine u bolesti njihovog djeteta i koja su njihova očekivanja od pružene zdravstvene skrbi. Najčešće navedene roditeljske brige bile su nuspojave medikamentnog liječenja, budućnost koja očekuje njihovu djecu i trajna primjena lijekova (57). Ovi rezultati sukladni su istraživanjima Akobeng i sur. provedenih kod roditelja u Velikoj Britaniji. Štoviše, polovica ispitanih roditelja bila je zabrinuta zbog nepohađanja škole i nastalih restrikcija u životu obitelji (58). Obje su studije pokazale kako prisutnost bolesti i nuspojave liječenja imaju učinak i na ostale članove obitelji pa mogu rezultirati narušenjem dotadašnjeg obiteljskog života. Unatoč opisanim negativnim utjecajima, oboljeli od IBD-a ističu kako im baš potpora ostalih članova obitelji daje snagu i omogućava sučeljavanje s teškom bolešću (56).

Kronični tijek, učestale hospitalizacije i posjete liječniku te pojava komplikacija kao posljedica aktivnosti bolesti, medikamentozne terapije i kirurškog liječenja dovode do značajnog pogoršanja kvalitete života (59).

1.7. Osobitosti ispitivanja kvalitete života u djece s kroničnim bolestima

S obzirom na prije navedene karakteristike IBD-a, oboljela djeca i njihove obitelji čine zasebnu skupinu sa specifičnim medicinskim, dijetetskim i emocionalnim potrebama. Baš se stoga kod skrbi za oboljele mora uzeti u obzir psihosocijalna situacija, kako u djeteta tako i u obitelji, a ne usredotočiti se samo na liječenje tjelesnih tegoba i odstupajućih nalaza (58). Nije iznenađujući podatak da je sposobnost precizne procjene kvalitete života oboljelih sa strane liječnika i medicinskih sestara vrlo ograničena (49). Farmakoe ekonomska istraživanja su pokazala kako HRQOL instrumenti daju jasniju sliku zdravlja od biomedicinskih parametara bolesti te se mogu uspješno rabiti u procjeni učinkovitosti liječenja (60). Kad procjenjujemo učinkovitost novih lijekova u IBD-u, možemo npr. za mjere ishoda uzeti broj i konzistenciju stolica u danu te stupanj ograničenja tjelesne aktivnosti, što su uobičajene stavke postojećih indeksa aktivnosti. Ipak, relevantniji će podatak biti bolesnikova sposobnost obavljanja normalnih dnevnih radnji, pohađanje škole i izvannastavnih aktivnosti, druženja, uz veći osjećaj blagostanja zbog bolje slike o sebi. Upravo iz toga proistječe vrijednost ispitivanja kvalitete života u djece s IBD-om naspram rutinskih biomedicinskih testova (6).

Većina su HRQOL instrumenata razvijeni za odrasle pacijente, međutim, u zadnjem desetljeću objavljen je značajan broj studija koje su rabile pedijatrijske upitnike. Razvoj pedijatrijskih upitnika bio je potreban budući da upitnici za odrasle

nisu bili prikladni. Određena pitanja, poput spolne aktivnosti, su neprimjerena i od ograničene važnosti u djece i adolescenata. Druge bitne i karakteristične stavke za pedijatrijsku skupinu su izostajale, poput rasta, pohađanja škole i izvannastavnih aktivnosti (61, 62). Također je za napomenuti kako se i relevantnost pitanja u pedijatrijskoj dobi mijenja s razvojem. Socijalno funkcioniranje (npr. izlasci i veze) može biti nebitno za mlađu školsku dob, ali postaje relativno esencijalni aspekt funkcioniranja u adolescenciji. Stoga, kako bi se konstruirao prihvatljiv upitnik za djecu i adolescente potrebno je u obzir uzeti nekoliko razvojnih postulata: stupanj kognitivne sposobnosti djeteta da razumije pitanje i odgovori na njega, prikladnost odgovora na postavljena pitanja, sposobnost djeteta da se prisjeti informacija kroz određeni period vremena i identifikacija razvojno prihvatljivih domena (19).

Jako mlada djeca mogu imati poteškoća kod pouzdanog izvještavanja o svom emocionalnom i socijalnom funkcioniranju budući da su im kognitivna ograničenja još uvijek značajna (63). Međutim, u mogućnosti su izvještavati konkretnije aspekte zdravlja. Kako kvaliteta samoizvještaja jako ovisi o jezičnim sposobnostima djeteta, pouzdaniji odgovori će se dobiti primjenom jednostavnih formulacija s ograničenom primjenom negacija ili intervjuiranjem (64). Kod konstrukcije upitnika, osobito kod pitanja koja ispituju iskustva kroz period vremena, potrebno je u obzir uzeti razdoblje prisjećanja (npr. Koliko si imao energije u zadnja dva tjedna?). Prikladno izabrano razdoblje prisjećanja može značajno utjecati na sposobnost djeteta da točno odgovori na postavljena pitanja, a to ovisi o djetetovoj percepciji protoka vremena i memoriji koja je uvjetovana njegovim stupnjem razvoja (65). HRQOL instrumenti koji imaju kraći period prisjećanja (1-4 tjedna) će vjerojatno imati vjernije odgovore (66).

Nakon konstruiranja kognitivno adekvatnih pitanja, vrlo je važno dati ponuđene odgovore koje će dijete moći razumjeti. Izbor odgovora također mora

omogućiti istraživaču da dobije što vjernije djetetovo mišljenje na ponuđeno pitanje. Manji izbor odgovora, primjena vizualno-analogne skale umjesto Likerta, slikovna reprezentacija uporabom računala ili ekrana osjetljivih na dodir su sve strategije koje treba uzeti u obzir kod traženja što pouzdanijih odgovora od djeteta (63, 67, 68).

Konačno, procjena kvalitete života djeteta njegovim samoizvještajem može biti vrlo zahtjevna. Ranije spomenuta razvojna ograničenja u razumjevanju mogu predstavljati veliki problem u postizanju što vjernijih odgovora. To se češće susreće kod male djece budući da kognitivna sposobnost te jezične vještine primarno ovise od dobi djeteta. Nadalje, kako se kvaliteta života najčešće procjenjuje u djece s kroničnim bolestima, nesposobnost nastala zbog bolesti može predstavljati dodatnu prepreku. U navedenim okolnostima kvalitetu života djeteta daje posrednik, najčešće roditelj ili skrbnik, rijetko druga bliska osoba poput učitelja ili možda liječnika (69). Pitanje je koliko posredničko izvješće korelira s djetetovim. Dokazi pokazuju kako su najslabiji u oku vidljivim domenama, kao što su tjelesno funkcioniranje ili simptomi (70). Stoga, veći stupanj objektivnosti postavljenog pitanja rezultira u boljoj usuglašenosti, dok u emotivnom i socijalnom funkcioniranju (domene koje su manje dostupne oku roditelja) izvještava se manja podudarnost (71).

1.8. Ispitivanje kvalitete života u djece s IBD-om

1.8.1. IMPACT-III, HRQOL upitnik za djecu oboljelu od IBD-a

Prvi specifični upitnik procjene kvalitete života u oboljelih od IBD-a bio je "Inflammatory Bowel Disease Questionnaire" ili IBDQ, koji se pokazao pouzdanim i valjanim u odraslih bolesnika te je u uzorku odraslih opsežno istražen (72). Međutim, primjena ovog instrumenta nije bila prikladna za dječji uzrast (8, 62). IBDQ inicijalno

nit i nije bio namjenjen za dječju dob pa specificirani postulati ispitivanja HRQOL u dječjoj dobi nisu bili uzeti u obzir. Neprimjerena i nerelevantna pitanja, izostanak specifičnih aspekata dječje dobi, ne uzimanje u obzir važnost djetetove kooperabilnosti, potrebe posredničkog izvješća i razumijevanja koja ovisi o djetetovim receptivnim i ekspresivnim jezičnim sposobnostima bili su temeljni razlozi za sastavljanjem dobno-specifičnog upitnika (73, 74).

Prvi HRQOL upitnik za djecu oboljelu od IBD-a je izvorno kanadski "Impact Questionnaire" ili IMPACT (10, 75) koji je razvijen suradnjom istraživača Kanade, Velike Britanije i Nizozemske. Pitanja iz izvornog upitnika, tzv. IMPACT-I, sastavljenog prije više od jedne decenije, nastala su intervjuiranjem djece i adolescenata s IBD-om u dobi od 8-17 godina (75). Budući da su prva iskustva uputila na važnost pojedinih pitanja, konačna verzija sadržavala je 33 pitanja, a naknadno su dodana još dva pitanja radi jačanja postuliranih domena: crijevni simptomi (7 pitanja), sistemska slabost (3 pitanja), emocionalna narušenost (7 pitanja), socijalna/funkcijska nesposobnost (12 pitanja), tjelesna slika (3 pitanja) i dijagnostički testovi/liječenje (3 pitanja) (76). Klinička validacija IMPACT upitnika provedena je u Kanadi (10). Tom je prilikom zabilježeno da na rezultat IMPACT-a najviše utječe trenutno zdravstveno stanje, a ne tegobe s početka bolesti zabilježene prethodnim testiranjima (75). Međukulturološka adaptacija pokazala je značajan stupanj korelacije između britanske i kanadske populacije (77). Ipak, britanskoj i nizozemskoj djeci izvorni se upitnik doimao previše kompliciranim ili uznemirujućim, pa je bila nužna njegova daljnja modifikacija. Uvrštena je vremenska skala, pitanja su pojednostavljena, pa je nastala modificirana nizozemska verzija upitnika s 35 pitanja (IMPACT-II (NL)), koja je klinički validirana (76). Nizozemska studija van Laerhoven i sur. pridonijela je promjeni skale odgovora s vizualno-analogne (VAS) na Likertovu

od 5 stupnjeva, jer je djeci bila lakša za odgovaranje, a istraživačima jednostavnija i brža za izračunavanje rezultata. Promjenom skale odgovora nastala je konačna verzija upitnika, IMPACT-III (78) koji se trenutno koristi za međukulturološku adaptaciju te je primjenjena zajedno s prethodnim verzijama kao mjera ishoda u različitim kliničkim studijama, uključujući tri analize pouzdanosti i valjanosti (10, 79, 80). U tablici 3 sumirane su karakteristike IMPACT-III upitnika.

TABLICA 3. Karakteristike IMPACT-III upitnika

Izvorni naziv: IMPACT-III Questionnaire
Opis: Specifični upitnik, koji se samostalno ispunjava i ispituje kvaliteti života ovisne o zdravlju u djece i adolescenata s upalnom bolešću crijeva u dobi od 10-17 godina
Autor: Otley A
Izvorni jezik i vrijeme ispunjavanja: engleski (Kanada); 10-15 minuta
Pitanja i skala odgovora: 35 pitanja, Likertova skala (5 stupnjeva); bodovanje: sva pitanja su jednako vrijedna (8)
Raspon bodova: 35 (minimum) do 175 (maksimum); veći rezultat znači bolju kvalitetu života
Broj originalnih domena: 6
Naziv originalnih domena: crijevni simptomi (7 pitanja), sistemska slabost (3 pitanja), emocionalna narušenost (7 pitanja), socijalna/funkcionalna nesposobnost (12 pitanja), tjelesna slika (3 pitanja) i dijagnostički testovi/liječenje (3 pitanja)
Pouzdanost: a. Test-retest: prijavljena (10, 79, 80) b. Unutarnja konzistentnost: prijavljena (10, 79, 80)
Konstruktna valjanost: prijavljena (10, 79, 80)
Osjetljivost: prijavljena (10, 79, 80)
Izvodljivost: odlična (Fleisch-Kincaid Grade level 4.8, Flesch Reading Ease 74.3, 1% pasivnih rečenica). Vrlo prikladan za ciljanu populaciju (8).
Minimalna klinički vrijedna razlika: nije prijavljena

1.8.2. PedsQL™ i upalne bolesti crijeva u djece

U analizi kvalitete života oboljelih od IBD-a, pored za bolest specifičnih HRQOL upitnika (poput IMPACT-a), primijenjuju se i generički upitnici koji su dobno specifični. Uporaba ovih upitnika omogućila je usporedbu kvalitete života bolesnika s kvalitetom života zdravih vršnjaka, odnosno oboljelih od drugih kroničnih bolesti. Jedan od najčešće korištenih generičkih HRQOL upitnika za djecu i adolescente, koji je ujedno i međukulturološki adaptiran za hrvatsko jezično područje, je PedsQL™. Generički modul ovog upitnika rabljen je u različitim studijama koje su uključivale zdrave ispitanike, bolesnike s kroničnim bolestima te posrednike. To je ujedno i najčešće primjenjeni generički HRQOL upitnik u djece i adolescenata oboljelih od IBD-a. Do sada je na uzorku djece oboljelih od IBD-a objavljeno 11 studija koje su upotrebljavale PedsQL™ ili kao samostalni HRQOL instrument (13, 81-87) ili kao mjeru kvalitete života u kombinaciji s IMPACT-III upitnikom (79, 88), odnosno drugim generičkim upitnikom (89). Sažeti rezultati i metodologija ovih istraživanja prikazani su u tablicama 4 i 5.

Lingvistička validacija PedsQL™ 4.0 za hrvatski jezik provedena je u sklopu znanstvenog projekta sufinanciranog od strane MZOS-a (br. 269-0092660-1430) pod nazivom "Psihosocijalni aspekt zdravlja djece i adolescenata" (<http://personal.unizd.hr/~avulic>). Projekt je uključivao 152 zdrave djece (60 dječaka i 92 djevojčice) u dobi od 8-18 godina koji su regrutirani iz uzorka 278 školske djece koja nisu dali potvrđan odgovor na pitanje da li boluju od astme, alergije, dijabetesa i sličnih bolesti (90). Evaluacijom lingvistički validiranog upitnika PedsQL™ 4.0 utvrđene su njegove zadovoljavajuće psihometrijske karakteristike na uzorku zdrave djece iz Republike Hrvatske (Crombachov $\alpha = 0,88$ za ukupni rezultat i $>0,70$ za sve podskale).

1.8.3. Dosadašnja istraživanja

Rezultati validacijskih studija upitnika IMPACT-III u različitim zemljama prikazani su u tablici 4 zajedno s kliničkim studijama koje prikazuju razvoj svih prijašnjih verzija upitnika IMPACT. Izuzev navedenih studija, IMPACT-II (VAS) ili IMPACT-III (Likertova skala) uporabljeni su i kao:

a) mjera ishoda u kliničkim pokusima ispitivanja učinkovitosti natalizumaba u djece s CD-om (91); **b)** učinkovitosti enteralne prehrane na aktivnost bolesti i kvalitetu života u djece s CD-om (92); **c)** učinkovitosti pohađanja ljetnog kampa u smanjenju negativnih učinaka IBD-a na aspekte kvalitete života (93); **d)** utjecaj proktokolektomije na kvalitetu života djece i adolescenata s UC-om (94); **e)** deskriptivna primjena u djece s CD-om (95); **f)** ispitivanje psihološkog zdravlja te obiteljskog funkcioniranja djece i adolescenata s IBD-om (15, 96-98); **g)** procjena razine umora u djece s IBD-om (88).

Što se tiče generičkih upitnika i njihove primjene u djece s IBD-om, rabili su se u sljedećim okolnostima:

a) usporedbi kvalitete života sa zdravom, kontrolnom populacijom (53, 99); **b)** ispitivanju razlike u percepciji simptoma i kvaliteti života oboljele djece od strane posrednika (roditelji i skrbnici) (13, 85, 100); **c)** tijekom deskriptivne studije kvalitete života oboljelih od drugih kroničnih bolesti, gdje su oboljeli od IBD-a bili dio kontrolne populacije (82-84, 86, 87); **d)** tijekom međukulturološke adaptacije generičkih upitnika, gdje su oboljeli od IBD-a bili dio testirane populacije (81, 89, 101).

U svim navedenim okolnostima primjena generičkih upitnika omogućila je usporedbu sa zdravom populacijom, oboljelima od drugih kroničnih bolesti, kao i ispitivanje roditeljskog doživljaja kvalitete života djeteta, što sve ne bi bilo moguće primjenom isključivo specifičnog upitnika, IMPACT-III. Detaljniji pregled evaluacijskih i deskriptivnih primjena pedijatrijskih, kako specifičnih tako i generičkih HRQOL instrumenata u djece oboljele od IBD-a sažet je u tablici 5.

Međutim, potrebno je napomenuti i neke nedostatke IMPACT upitnika. Sastavljen je i valjan samo za bolesnike od 10 do 17 godina života i primjena u ranijoj dobi može biti problem zbog razvojnih razloga, odnosno zbog stupnja razumijevanja i edukacije (67). Tijekom nastanka upitnika, bolesnici sa stomama i proktitisom bili su isključeni, kao i ona djeca kojoj je dijagnoza bolesti postavljena prije manje od 6 mjeseci. Postojeća istraživanja kvalitete života u oboljele djece s IBD-om relativno su zanemarila usporedbu s drugim kroničnim bolestima, što se mora učiniti primjenom generičkih upitnika. Naposljetku, kako bi se IMPACT upitnik mogao sigurnije primjenjivati u kliničkim studijama, potrebno je odrediti MCID jer ova vrijednost određuje veličinu ispitivane populacije (8).

U Hrvatskoj nema objavljenih kliničkih studija koje su ispitivale kvalitetu života djece oboljele od IBD-a. Štoviše, u Hrvatskoj je ispitivanje kvalitete života u djece, putem validiranog upitnika, provedeno samo u tri studije:

- a) na djeci oboljeloj od juvenilnog idiopatskog artritisa (102),
- b) kod ispitivanja roditeljskog HRQOL-a u djece s kroničnim gastrointestinalnim bolestima (103),
- c) tijekom psihometrijske validacije PedsQL-a i ispitivanja kako se djeca s dijabetesom tipa 1 nose s bolesti (90).

Sam upitnik IMPACT-III, do sada, nije lingvistički niti psihometrijski validiran za primjenu na hrvatskom jezičnom području.

TABLICA 4. Pregled studija koje opisuju razvoj, validaciju i međukulturološku adaptaciju upitnika IMPACT za djecu oboljelu od upalne bolesti crijeva

Autor (zemlja) Godina	Uzorak (Dob)	Cilj istraživanja	HRQOL Instrumenti	Rezultati
Griffits i sur. ⁷⁵ (Kanada) 1999.	82 djece (8-17) 117 djece u pilotnoj studiji	Razvoj specifičnog upitnika kvalitete života za djecu i adolescente oboljele od IBD-a	IMPACT-I	Crijevni simptomi su izraženiji u UC-u. Sistemski simptomi i tjelesna slika su narušeniji u CD-u kao i sposobnosti funkcioniranja u školi i društvenim aktivnostima. Razlike između dobnih skupina su manje nego između tipova IBD-a.
Otley i sur. ¹⁰ (Kanada) 2002.	147 djece (9-18)	Ispitati provedljivost, pouzdanost i valjanost upitnika IMPACT	IMPACT-I	Pouzdanost je odlična s Cronbach $\alpha=0,96$ i ICC=0,90. Srednja vrijednost IMPACT-a u bolesnika u remisiji je značajno veća ($p<0,005$) nego u aktivnoj bolesti.
Loonen i sur. ⁷⁶ (Nizozemska) 2002.	126 djece (8-18)	Razvoj nizozemske verzije upitnika IMPACT	IMPACT-II (NL) TACQOL	Koeficijenti pouzdanosti su dobri za 5 od 6 područja ($\alpha=0,57$ - 0,86), a ICC je dobra za sva područja (0,67-0,91). Testiranje konkurentne valjanosti pokazuje zadovoljavajuće koeficijente.
Loonen i sur. ²³ (Nizozemska) 2002.	83 djece s IBD- om i 1810 kontrola (8-18)	Ispitati utjecaj IBD-a na kvalitetu života djece i adolescenata	IMPACT-II (NL) TACQOL	Adolescenti s CD-om imaju značajnije narušenu kvalitetu života, u usporedbi s oboljelima od UC-a i kontrolama.

Otley i sur. ¹¹⁴ (Kanada) 2006.	218 djece (9-17)	Ispitati kvalitetu života u novo-dijagnosticiranih pedijatrijskih bolesnika s CD i UC tijekom prvih 12 mjeseci od postavljanja dijagnoze	IMPACT-II	Postupno poboljšanje HRQOL-a do 12 mjeseci nakon postavljanja dijagnoze. Dob djeteta i aktivnost bolesti značajno i negativno utječu na vrijednost IMPACT rezultata tijekom praćenja od godine dana.
Ogden i sur. ¹¹ (UK) 2008.	20 djece (8-16)	Identifikacija potrebnih adaptacijskih promjena u IMPACT upitniku u britanske djece. Ispitivanje preferencije Likert skale ili VAS-a	IMPACT-II IMPACT-III	Sva djeca su smatrala da su sva pitanja relevantna. Većina ih je preferirala Likertovu skalu i smatrala je jednostavnijom. Statistički značajna razlika između dviju verzija IMPACT-a (Likert vs. VAS) postojala je samo u području tjelesne slike i crijevnih simptoma.
Perrin i sur. ⁷⁹ (SAD) 2008.	220 djece i njihovi roditelji (8-18)	Psihometrijska validacija IMPACT-II upitnika	IMPACT-II PedsQL™	Faktorska analiza podupire kategorizaciju u 4 domene i 33 pitanja s dobrom pouzdanošću ($\alpha=0,63-0,94$) tevisokom korelacijom s PedsQL-om: opće blagostanje i simptomi, emocionalno funkcioniranjem, socijalne interakcije i tjelesna slika. Pitanja 8i 22nisu podupirala novu kategorizaciju.
Ogden i sur. ⁸⁰ (UK) 2011.	97-er7 djece (8-17)	Psihometrijska validacija IMPACT-III (UK) upitnika	IMPACT-III CHQ	Faktorska analiza podupire kategorizaciju u 5 domena i 32 pitanja s dobrom pouzdanošću ($\alpha=0,74-0,88$) i potvrđenom korelacijom s generičkim upitnikom. Diskriminantna valjanost je potvrdila značajnu razliku ukupnih HRQOL skorova u odnosu na stupanj aktivnosti bolesti. ICC koeficijenti su iznosili 0,66-0,84 u test-retest ispitivanju pouzdanosti. Izbačena su pitanja 9, 30 i 31.

IBD – upalna bolest crijeva, CD – Crohnova bolest, UC – ulcerozni kolitis, VAS – vizualno-analogna skala, IMPACT – Impact Questionnaire, PedsQL™ – Pediatric's Quality of Life Questionnaire, TACQOL – TNO-AZL Children's Quality of Life questionnaire, CHQ – Child Health Questionnaire, ICC – interklasni korelacijski koeficijent, HRQOL – kvaliteta života ovisna o zdravlju.

TABLICA 5. Pregled evaluacijskih i deskriptivnih primjena pedijatrijskih HRQOL instrumenata u djece oboljele od upalne bolesti crijeva

Autor (zemlja) Godina	Uzorak (Dob)	Cilj istraživanja	HRQOL instrumenti	Rezultati
Malik i sur. ⁹⁴ (Kanada) 2012.	65 djece s UC-om (10-18)	Usporediti kvalitetu života između proktokolektomiranih i konzervativno liječenih pacijenata s UC-om	IMPACT-III EQ-5D/VAS	Proktokolektomirani pacijenti izvještavali su usporediv ili bolji HRQOL od konzervativno liječenih. Depresija, umor, roditeljska izobrazba, lijekovi i aktivnost bolesti značajno utječu na HRQOL.
Lowe i sur. ⁹⁵ (Novi Zeland) 2012.	16 djece s CD-om (10-18)	Ispitati narušenost kvalitete života u djece s CD-om i istražiti varijable koje na nju utječu	IMPACT-III	Nađena je značajna pozitivna korelacija duljine trajanja bolesti te negativna korelacija aktivnosti bolesti s HRQOL-om.
Kilroy i sur. ⁹⁶ (SAD) 2011.	79 djece s IBD-om (9-17)	Ispitati psihološko zdravlje djece s IBD-om	IMPACT-III Spence Children's Anxiety Scale	Stupanj anksioznosti je signifikantni prediktor lošijeg HRQOL-a

Herzer i sur. ⁹⁷ (SAD) 2011.	62 adolescenta s IBD-om (13-17)	Ispitati povezanost obiteljskog funkcioniranja i HRQOL-a	IMPACT-III	Pacijenti iz obitelji s problemima komunikacije, poteškoćama u rješavanju problema i narušenim obiteljskim funkcioniranjem su imali niži HRQOL.
Herzer i sur. ⁹⁸ (SAD) 2011.	62 adolescenta s IBD-om (13-17)	Ispitati posredničku ulogu depresivnih simptoma adolescenata i roditeljskog distresa	IMPACT-III	Depresivni simptomi adolescenata služe kao mehanizam kojim je roditeljski distres povezan s nižom kvalitetom života djeteta s IBD-om.
Gray i sur. ¹⁵ (SAD) 2011.	62 adolescenta s IBD-om (13-17)	Ispitati bihevioralnu/emocionalnu disfunkciju kao mehanizam kojom aktivnost bolesti utječe na HRQOL	IMPACT-III	Viši stupanj aktivnosti, eksternalizirajući (anksioznost, depresija) i internalizirajući simptomi (agresivnost) su neovisno povezani s nižim HRQOL-om.
Marcus i sur. ⁸⁸ (SAD) 2009.	70 djece s IBD-om 157 zdravih kontrola njihovi roditelji	Ispitati razinu umora i stupanj HRQOL-a u djece s IBD-om	IMPACT-III PedsQL	U djece u remisiji umor je veći, a HRQOL značajno niži nego u kontrola. Rezultati djece s IBD-om usporedivi su s s reumatološkim bolestima ili rakom.
Hyams i sur. ⁹¹ (SAD) 2007.	38 adolescenata s aktivnim CD-om (12-17)	RCT učinkovitosti natalizumaba u adolescenata s umjereno do jako aktivnom bolešću	IMPACT-III	Bez značajne promjene u ukupnom HRQOL-u, unatoč smanjenoj aktivnosti bolesti (PCDAI).
Afzal i sur. ⁹² (UK) 2004.	26 djece s aktivnim CD-om (8-17)	Prospektivna studija učinkovitosti isključive enteralne prehrane u pacijenata sa CD-om	IMPACT-II	Poboljšanje HRQOL-a je pratilo postizanje kliničke remisije, ali bez poboljšanja histološkog nalaza.

Shepanski i sur. ⁹³ (SAD) 2005.	61 dijete (9-16)	Prospektivna kohortna studija učinkovitosti pohađanja jednotjednog ljetnog kampa	IMPACT-II State-Trait Anxiety Inventory for Children	Značajno poboljšanje HRQOL-a nakon pohađanja ljetnog kampa za djecu oboljelu od IBD-a, osobito u područjima crijevnih simptoma, socijalnog funkcioniranja i testova/ liječenja.
De Boer i sur. ⁵³ (Nizozemska) 2005.	40 djece i njihovi roditelji 18 zdravih kontrola	Ispitati utjecaj IBD-a naHRQOL adolescenata	TACQOL	Adolescentni dječaci su u visokom riziku niskog HRQOL-a kad se ispituje obiteljsko, emocionalno područje i ono psihičkog funkcioniranja.
Haapamaki i sur. ⁹⁹ (Finska) 2011.	55 djece s IBD-om (7-19)	Ispitivanje primjenjivosti generičkog upitnika u djece s IBD-om	15D 16D 17D	HRQOL rezultati su snažno korelirali s aktivnosti bolesti ($P < 0,001$). Ispitanici stariji od 16 godina su imali niži HRQOL od vršnjaka.
Loonen i sur. ¹⁰⁰ (Nizozemska) 2002.	83 djece 81 roditelj	Ispitati stupanj korelacije percepcije prisutnosti simptoma i HRQOL-a između roditelja i njihove djece	TACQOL GHQ-30	U socijalnom funkcioniranju roditelji su percipirali lošiji HRQOL nego njihova djeca. U objektivnim pokazateljima HRQOL-a nije bilo razlika, a one su dolazile do izražaja u subjektivnim komponentama HRQOL-a.
Kunz i sur. ⁸⁵ (SAD) 2010.	136 djece s IBD-om i njihovi roditelji (11-18)	Usporedba djetetove i roditeljske procjene HRQOL; usporedba s nominalnim vrijednostima	PedsQL	Saglasnost roditelja i djeteta u izvješću je bila umjerena i najniža u školskom i socijalnom funkcioniranju. Djeca s IBD-om su izvještavala niže psihosocijalno funkcioniranje nego zdrava djeca

Ingerski i sur. ¹³ (SAD) 2010.	589 djece s kroničnim bolestima i njihovi roditelji	Ispitati HRQOL u kroničnim bolestima i stupanj saglasnosti s roditeljskim izvješćem	PedsQL	Roditelji izvještavaju niži HRQOL nego njihova djeca u većini podskala
Limbers i sur. ⁸⁴ (SAD) 2011.	873 djece 12 i više mjeseci nakon trnsplantacije jetre; >800 djece s JRA, DM tip 1, rakom u remisiji, bolesti srca, zatajenjem bubrega i IBD-om.	Usporediti HRQOL između djece nakon transplantacije jetre s oboljelima od kroničnih bolesti	PedsQL	Djeca s transplantacijom jetre imaju HRQOL usporedivu s djecom podvrgnutom transplantaciji bubrega ili rakom u remisiji. U usporedbi s ostalim kroničnim bolestima izvještavaju lošiju HRQOL.
Marlais i sur. ⁸⁶ (UK) 2011.	40 djece s GERB-om, 44 s opstipacijom, 59 s IBD-om, 41 zdravih (5-18)	HRQOL djece s GERB-om usporediti s drugim kroničnim bolestima kao i zdravom kontrolom	PedsQL™	HRQOL djece s GERB-om je bio značajno niži u usporedbi s IBD-om (ukupni rezultat 73 vs. 82, p = 0,035) i zdravim kontrolama (ukupni rezultat 73 vs. 84, p = 0,005) te usporediv s kroničnom opstipacijom (ukupni rezultat 73 vs. 74, p = 0,99).
Marlais i sur. ⁸⁷ (UK) 2010.	161 djece s ahalazijom, 40 s GERB-om, 44 s opstipacijom, 59 s IBD-om, 41 zdravih	HRQOL djece s ahalazijom usporediti s drugim kroničnim bolestima kao i zdravom kontrolom	PedsQL™	Djeca s ahalazijom imaju značajno niži HRQOL (ukupni rezultat = 73) u usporedbi s IBD-om (ukupni rezultat = 82, p=0,035) i zdravim kontrolama (ukupni rezultat = 84, p=0,005).

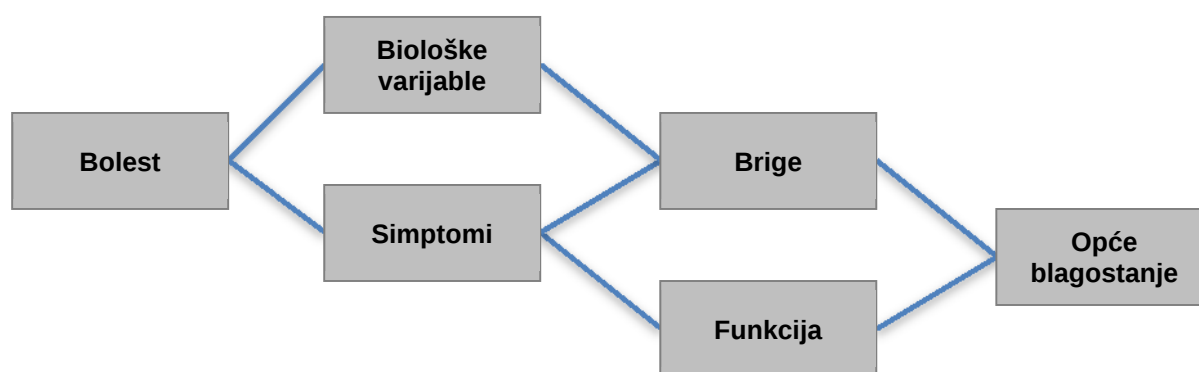
Youssef i sur. ⁸² (SAD) 2005.	224 djece i njihovi roditelji (80 s konstipacijom, 42 s IBD-om, 56 s GERB-om) (5-18)	Ispitati utjecaj kronične konstipacije na kakvoću života oboljele djece	PedsQL™	Djeca s konstipacijom imala su lošiji HRQOL nego djecas IBD-om, GERB-om ili zdrave kontrole. Roditelji djece s konstipacijom percipirali su lošiji HRQOL nego njihova djeca. Duljina trajanja simptoma konstipacije korelira s nižom roditeljskom percepcijom HRQOL-a.
Youssef i sur. ⁸³ (SAD) 2006.	209 djece i njihovi roditelji (65- djece s FAP-om, 46 zdrave djece, 42 djece s IBDom, 56 djece s GERB-om) (5-18)	Ispitati roditeljsku percepciju kakvoće života u djece s funkcionalnim abdominalnim bolovima	PedsQL™	Rezultati HRQOL-a su bili slični u djece s FAP-om, GERB-om i IBD-om. Djeca s FAP-om imala su niži HRQOL nego zdrave kontrole. Roditelji djece s FAP- om percipirali su lošiji HRQOL nego njihova djeca.
Upton i sur. ⁸¹ (UK) 2005.	1399 djece i 970 njihovih roditelja (1034 zdrave, 124 s dijabetesom, 99 s astmom, 76 s IBD-om, 66 nakon raka) (8-18)	Razvoj britanske verzije generičkog PedsQL™ upitnika	PedsQL™	Psihometrijska svojstva su bila slična izvornom upitniku. Djeca s IBD-om imala su najniži HRQOL od ostale kronično bolesne ili zdrave djeca.
Hutchings i sur. ¹⁰¹ (UK) 2008.	874 djece i 572 roditelja ili skrbnika; 56-ero djece s IBD-om (8-18)	Razvoj i validacija roditeljskog izvješća MMQL-UK upitnika	MMQL-UK (PF)	Interna konzistencija je odlična (>0,70) uz prosječnu korelaciju za sva područja između roditeljske i dječje verzije upitnika.

Hutchings i sur. ⁸⁹ (UK) 2007.	824 zdrave, 103 s dijabetesom, 87 s astmom, 69 s IBD-om, 68 nakon raka (8-18)	Razvoj i validacija britanske verzije MMQOL upitnika	MMQL-UK PedsQL™	Dobra unutarnja pouzdanost (α do 0,69 za sve podskale), uz umjerenu korelaciju sa sukladnim PedsQL™ domenama (Pearson $r=0,38-0,58$, $p<0,01$). Potvrđena diskriminantna valjanost.
---	--	---	--------------------	--

IBD – upalna bolest crijeva, CD – Crohnova bolest, UC – ulcerozni kolitis, VAS – vizualno-analogna skala, IMPACT – Impact Questionnaire, PedsQL™ – Pediatric's Quality of Life Questionnaire, TACQOL – TNO-AZL Children's Quality of Life questionnaire, MMQL – Manchester-Minneapolis Quality of Life instrument, PF – roditeljsko izvješće, ICC – interklasni korelacijski koeficijent, PCDAI – Pediatric Crohn's Disease Activity Index, RCT – randomizirani klinički pokus, HRQOL – kvaliteta života ovisna o zdravlju, JRA – juvenilni reumatoidni artritis; DM – dijabetes mellitus; FAP – funkcionalna abdominalna bol, GERB – gastroezofagealna refluksna bolest.

1.8.4. SHS, specifični HRQOL upitnik: prikladnost primjene u djece s IBD-om

Među specifičnim HRQOL instrumentima koji su razvijeni za odrasle ispitanike potrebno je istaknuti SHS upitnik (engl. *Short Health Scale*) i to ponajprije zbog njegove vrlo dobre primjenjivosti u kliničkim uvjetima. Razvoj SHS upitnika temeljen je na idejnom pristupu procjene stupnja zdravlja, tzv. strategija mreže ("the Network strategy"), koju je predložila skupina istraživača iz Švedske, a koji se bave skrbi odraslih pacijenata s IBD-om (104). Navedena strategija dijeli koncept zdravlja u 5 dimenzija od kojih su četiri tradicionalno udružene s HRQOL konceptom: a) simptomi, b) funkcionalni status (fiziološki i mentalni kapacitet te socijalne aktivnosti), c) briga vezana uz bolest, d) opće blagostanje. Peta dimenzija zdravlja čine biološke varijable karakteristične za bolest koja se istražuje (npr. endoskopija, CRP, kalprotektin i sl.) (105) (Slika 3).



SLIKA 3. Procjena stupnja zdravlja prema konceptu strategije mreže

Opisane dimenzije odgovaraju elaboriranom konceptu zdravlja koji je detaljno prikazan u uvodu (slika 1). Sukladno navedenom, razvijen je jednostavni HRQOL upitnik koji sadrži po jedno pitanje za svako od 4 subjektivne dimenzije zdravlja: a) simptomi, b) funkcionalni status, c) briga vezana uz bolest, d) opće blagostanje. Pitanje koje opisuje dimenziju funkcionalnog statusa postavljeno je tako da traži odgovor na pitanje koliko bolest narušava socijalno funkcioniranje (106). U odraslih

pacijenata, SHS se pokazao kao pouzdan, valjan i osjetljiv HRQOL instrument kako u pacijenata s UC-om (106) tako i kod CD-a (105). Pouzdanost je dokazana jakim korelacijskim koeficijentom od 0,70-0,90 za pojedine stavke, a diskriminantna i konkurentna valjanost potvrđene su značajno nižim rezultatima s porastom aktivnosti bolesti ($P<0,001$) odnosno jakom korelacijom sa sukladnim domenama opsežnijih specifičnih i generičkih upitnika poput IBDQ-a i SF-36. Izuzev dvije izvorne psihometrijske evaluacije za švedski uzorak, do sada su objavljene još dvije validacijske studije: za norveški (107) i engleski jezik (108). Međukulturološki adaptirane verzije potvrdile su originalna psihometrijska svojstva (tablica 6).

Zaključno, SHS isključivo je korišten u odraslih pacijenata, a njegova valjanost potvrđena je usporedbom s drugim specifičnim i generičkim upitnicima za odrasle (105, 106). Do sada nije bilo objavljenih istraživanja koja bi ispitala psihometrijska svojstva SHS upitnika na pedijatrijskom uzorku pacijenata. Zbog jednostavnosti primjene u kliničkoj praksi (samo 4 pitanja koja predstavljaju 4 dimenzije zdravlja, prikaz rezultata bez izračunavanja) te dobne nespecifičnosti pojedinih pitanja, valjanost SHS je u ovom istraživanju testirana na pedijatrijskom uzorku pacijenata.

TABLICA 6. Pregled objavljenih studija koje su primjenjivale SHS

Autor (zemlja) Godina	Uzorak (Dob)	Cilj istraživanja	HRQOL instrumenti	Rezultati
Hjortswang i sur. ¹⁰⁶ (Švedska) 2006.	300 odraslih bolesnika s UC-om	Psihometrijska validacija SHS-a na uzorku pacijenata s UC-om	SHS IBDQ RFIPC PGWB	Značajno viši rezultati u relapsu ($P < 0,001$). Konkurentna valjanost potvrđena korelacijom sa sukladnim domenama drugih HRQOL upitnika ($r=0,57-0,78$, $P < 0,001$). Potvrđena pouzdanost test-retestom ($r=0,71-0,91$, $P < 0,01$). Potvrđena osjetljivost: bolesnici s promjenom u aktivnosti bolesti imali su značajnu razliku u rezultatima ($P < 0,05$).
Stjernman i sur. ¹⁰⁵ (Švedska) 2008.	367 odraslih bolesnika s CD-om	Psihometrijska validacija SHS-a na uzorku pacijenata s CD-om	SHS IBDQ SF-36 RFIPC PGWB	Značajno niži rezultati u remisiji ($P < 0,001$). Snažna korelacija sa sukladnim domenama drugih HRQOL mjera ($r=0,74-0,83$). Potvrđena pouzdanost jakim test-retest korelacijama ($r=0,69-0,82$) i ICC-om ($0,66-0,77$). Bolesnici s promjenom aktivnosti bolesti (iz remisije u relaps i obratno) imali su značajnu razliku u rezultatima ($P < 0,005$).
Jelsness-Jorgensen i sur. ¹⁰⁷ (Norveška) 2012.	140 odraslih bolesnika s IBD-om	Ispitati psihometrijska svojstva norveške verzije SHS-a	SHS IBDQ SF-36 RFIPC	Potvrđena valjanost dobrom korelacijom sa sukladnim domenama drugih HRQOL mjera i značajnom razlikom između aktivne i neaktivne bolesti. Pouzdanost je dobra ($\alpha=0,85$). Test-retest pouzdanost je bila slaba za 3 od 4 pitanja, ali je osjetljivost bila dobra.

McDermott i sur. ¹⁰⁸ (UK) 2012.	490 odraslih bolesnka sa IBD-om	Ispitati psihometrijska svojstva britanske verzije SHS-a	SHS IBDQ	Sva 4 pitanja korelirala su sukladnim IBDQ domenama ($r=0,66-0,74$, $P<0,001$). Zbroj rezultata 4 pitanja snažno je korelirao s ukupnim IBDQ rezultatom za CD ($r=-0,836$) i UC ($r=-0,797$). S porastom aktivnosti bolesti praćen je porast SHS rezultata ($P<0,001$). Test-retest pouzdanost je bila jaka ($r=0,70-0,89$, $P<0,005$).
--	---------------------------------------	--	-------------	---

UC=ulcerozni kolitis; CD=Crohnova bolest, RFIPC= Rating Form of Inflammatory bowel disease Patient Concerns; PGWB=Psychological General Well-being index.

Zaključno, instrumenti HRQOL su korisni u populaciji oboljelih od IBD-a jer određuju:

- utjecaj upalne bolesti crijeva na sveukupnu kvalitetu života - jedinstveni pokazatelj utjecaja bolesti na zdravlje pacijenta,
- utjecaj upalne bolesti crijeva na pojedine aspekte života (tjelesno, emotivno i socijalno funkcioniranje),
- usporedbu kvaliteta života narušenog IBD-om s nominalnim vrijednostima kontrolne populacije, koji nije moguće istražiti instrumentima aktivnosti bolesti,
- ishod u kliničkim ispitivanjima kada se koristi radi ispitivanje učinkovitosti terapije i usporedbi različitih modaliteta liječenja.

U ovoj disertaciji će se primjenjivati opisani specifični i generički HRQOL upitnici zbog sljedećih razloga:

1. **IMPACT-III**, jer se radi o jedinom specifičnom HRQOL upitniku za djecu i adolescente oboljele od IBD-a;
2. **PedsQL™**, jer je lingvistički validiran za hrvatsko jezično područje i najčešće upotrebljeni generički upitnik u studijama koje su ispitivale kvalitetu života u djece s IBD-om, ali i u drugim kroničnim bolestima;
3. **SHS**, jer je jednostavan za uporabu u kliničkim uvjetima, a sve uključene stavke su prikladne za primjenu na uzorku djece.

2. Hipoteze i ciljevi

Rezimirajući podatke navedene u uvodu, znanstvena i stručna utemeljenost predloženog istraživanja ogleda se u sljedećem:

1. Ispitivanje kvalitete života ovisne o zdravlju u bolesnika s kroničnom bolesti daje cjelovitu sliku narušenosti zdravlja te prikazuje utjecaj bolesti i modaliteta liječenja na tjelesno, psihičko i socijalno funkcioniranje.
2. Upalna bolest crijeva rastući je medicinski i epidemiološki problem, osobito u djece zbog značajnog utjecaja bolesti na rast, razvoj i buduće funkcioniranje.
3. HRQOL instrumenti za djecu i adolescente oboljele od IBD-a nisu lingvistički, odnosno psihometrijski validirani za primjenu u Hrvatskoj te kvaliteta života pedijatrijskih bolesnika s IBD-om nije ispitana na našem području.
4. U dosadašnjim istraživanjima nije utvrđena minimalni klinički vrijedna razlika specifičnog HRQOL upitnika te nedostaju smjernice utemeljene na dokazima čiji bi cilj bio prevencija narušavanja, kao i unapređenje te održavanje kvalitete života u djece i adolescenata oboljelih od IBD-a.

2.1. Ciljevi istraživanja

Naš je cilj, stoga bio ispitati metrijska svojstva lingvistički validiranih specifičnih i generičkih HRQOL upitnika, istražiti kvalitetu života oboljelih od IBD-a na pedijatrijskom uzorku te, na kraju, dati smjernice utemeljene na znanstvenim dokazima za primjenu HRQOL instrumenata radi unapređenja i očuvanja kvalitete života djece s IBD-om:

1. Validirati IMPACT-III kao specifični instrument za procjenu HRQOL u djece s IBD-om u Hrvatskoj, što uključuje:
 - a) međukulturološku adaptaciju (tj. lingvističku validaciju) koju će provesti neovisni i stručni tim, a pristupnik i mentor će sudjelovati u kliničkoj raspravi i provedbi testiranja na maloj kohorti tijekom procesa adaptacije;
 - b) psihometrijsku validaciju.
2. Istražiti koji instrument (IMPACT-III, PedsQL™ i SHS) je najprikladniji u procjeni HRQOL u oboljelih.
3. Usporediti kvalitetu života oboljelih s nominalnim vrijednostima zdrave kontrolne populacije.
4. Ispitati značajnost razlika roditeljskog (posredničkog) i pacijentovog subjektivnog doživljaja kvalitete života.
5. Ispitati koji čimbenici najsnažnije utječu na stupanj kvalitete života oboljelih.
6. Ispitati u kojoj mjeri i kako procijenjena kvalitete života kratkoročno prognozira budući tijek bolesti.
7. Izraditi postupnik mjera za unapređenje i očuvanje HRQOL-a oboljelih od IBD-a.

2.2. Hipoteze istraživanja

1. IMPACT-III i SHS su valjani pokazatelji utjecaja upalnih bolesti crijeva na zdravlje oboljelog djeteta.
2. Upitnici kvalitete života su vrijedni pokazatelji tijeka bolesti, budućih komplikacija i uspješnosti liječenja.
3. Kvaliteta života djece s IBD-om ovisi o stupnju aktivnosti bolesti.

2.3. Znanstveni doprinos

Ovim će se istraživanjem istražiti opseg i razlike utjecaja različitih tipova IBD-a na aspekte zdravlja oboljele djece, ali i ispitati koliko postojeća terapija doprinosi smanjenju negativnih utjecaja. Rezultati ispitivanja uputiti će na osobitosti bolesti i metoda liječenja koje posebno ugrožavaju kvalitetu života oboljelih, kao i na vrijednost upitnika kao pokazatelja budućih komplikacija tijekom bolesti i liječenja. Analiza MCID-a za IMPACT-III upitnik pojednostaviti će analizu snage kod budućih znanstvenih pokusa i omogućit će interpretaciju značajnosti učinka zdravstvenih intervencija u individualnih bolesnika. Konačno, rezultati istraživanja pridonijet će zauzimanju stava temeljenog na znanstvenim dokazima o uporabi HRQOL upitnika u smanjenju negativnog utjecaja IBD-a na zdravlje bolesnika.

Osim znanstvenog doprinosa, lingvistička i psihometrijska validacija IMPACT-III i SHS upitnika omogućila će:

- 1) primjenu ovih instrumenata u našoj sredini;

- 2) primjenu SHS-a u djece i adolescenata oboljelih od IBD-a ukoliko se potvrdi svrsishodnost njegove primjene na ovom uzorku (što je osobito bitno zbog jednostavnosti primjene u kliničkim uvjetima);
- 3) nastavak standardizacije specifičnih HRQOL instrumenata u novom kulturološkom i etničkom okruženju.

Specifični (IMPACT-III i SHS) i generički upitnici (PedsQL™) postali bi vrijednim instrumentima za praćenje aktivnosti bolesti i učinkovitosti liječenja u različitim okolnostima (redovita kontrola, pogoršanje, promjena terapije), ali i u uvjetima kada bolesnici nisu u mogućnosti sami izvijestiti svoj stupanj zdravlja. Štoviše, omogućili bi pravodobno indiciranje ciljanih terapijskih intervencija radi poboljšanja narušenog tjelesnog, psihičkog i socijalnog funkcioniranja.

3. Ispitanici i metode

Ovo je istraživanje prospektivna i multicentrična analiza kvalitete života ovisne o zdravlju u djece i adolescenata oboljelih od IBD-a koje je provedeno na tri lokacije: 1) Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu Klinike za dječje bolesti Zagreb; 2) Odjel za pedijatrijsku gastroenterologiju i hepatologiju KBC Zagreb; 3) Odjel za dječju gastroenterologiju KBC Rijeka. Navedene ustanove su odabrane budući da se radi o centrima izvrsnosti u tercijarnim kliničkim ustanovama koji kontroliraju i liječe >90% pedijatrijskih bolesnika s IBD-om u Republici Hrvatskoj.

3.1. Ispitanici i kriteriji odabira ispitanika

Ispitanici su konsekutivno regrutirani iz uzorka hospitaliziranih ili ambulantnih pacijenata ustanova koje sudjeluju u istraživanju u razdoblju od 2010.-2012. godine dok nije dosegnut ciljani broj. Veličina uzorka određena je na temelju metodoloških podataka iz objavljenih metrijskih studija (10, 79, 80) te kriterija veličine uzorka potrebnih za interpretabilnu faktorsku analizu (109). U istraživanje su uključeni djeca i adolescenati u dobi od 9-18 godina kod kojih je dijagnoza IBD-a postavljena prije više od 6 mjeseci od strane pedijatra-gastroenterologa, primjenom aktualnih kliničkih, endoskopskih, radioloških i histoloških kriterija – Porto kriteriji ESPGHAN-a (110). Sudjelovali su samo oni ispitanici čiji su roditelji ili zakonski skrbnici potpisali informirani pristanak i koji nisu imali niti jedan od isključujućih kriterija.

Uključujući kriteriji bili su:

- dob od 9-18 godina;

- dijagnosticirana Crohnova bolest, ulcerozni kolitis ili nedeterminirani kolitis na temelju Porto kriterija (110);
- dijagnoza bolesti postavljena prije >6 mjeseci;
- potpisan informirani pristanak roditelja za sudjelovanje u ispitivanju.

Isključujući kriteriji:

- ispitanici mlađi od 9 godina;
- pacijenti kojima je dijagnoza upalne bolesti crijeva postavljena prije manje od 6 mjeseci;
- pacijenti koji zbog stupnja mentalnog razvoja i edukacije nisu u stanju samostalno ispuniti upitnike kvalitete života;
- odbijanje sudjelovanja i nepotpisivanje informiranog pristanka.

U studiji je sudjelovalo 104 ispitanika, a u tablici 7 prikazana su obilježja ispitnog uzorka prema ustanovama koje su sudjelovale u istraživanju.

TABLICA 7. Razlike u obilježjima ispitanika prema regrutacijskim ustanovama.

		Klaićeva N=46		KBC Zagreb N=19		KBC Rijeka N=39		P
Spol	Dječaci	20	43,5%	9	47,4%	20	51,3%	0,772
	Djevojčice	26	56,5%	10	52,6%	19	48,7%	
Dob	<13 godina	12	26,1%	7	36,8%	12	30,8%	0,680
	>13 godina	34	73,9%	12	63,2%	27	69,2%	
Skupine bolesti	CD	28	60,9%	13	68,4%	33	84,6%	0,053
	UC	18	39,1%	6	31,6%	6	15,4%	
Stupanj aktivnosti	Neaktivna	23	50,0%	9	47,4%	27	69,2%	0,306
	Blago aktivna	19	41,3%	9	47,4%	9	23,1%	
	Umjereno/teško	4	8,7%	1	5,3%	3	7,7%	

3.2. Plan istraživanja i istraživačke metode

Istraživanje je prospektivna studija koja je uključivala tri točke ispitivanja kvalitete života u periodu od godine dana. Po uključanju u studiju te u još dva navrata u razmaku od približno 6 mjeseci, ispitanici su, nakon danih uputa, samostalno ispunili najprije generički (PedsQL™), a potom i specifične upitnike kvalitete života ovisne o zdravlju (IMPACT-III (HR) i SHS). Istovremeno i neovisno od maloljetnih ispitanika, verziju posredničkog izvješća PedsQL™ upitnika ispunio je jedan od roditelja. Tijekom tog procesa, regrutirajući liječnik je uvijek bio nazočan kako bi osigurao samostalno ispunjavanje izvješća. Navedeni specifični i generički upitnici kvalitete života su lingvistički validirani za primjenu na hrvatskoj populaciji i odobreni od nadležnih institucija za legalnu uporabu.

Istodobno s ispitivanjem kvalitete života specifičnim i generičkim instrumentima, prikupljeni su sljedeći podaci (Prilog 1):

1) demografski

- a. pozitivnost obiteljske anamneze na IBD
- b. dob
- c. spol

2) antropometrijski

- a. tjelesna masa
- b. tjelesna visina

3) karakteristike upalne bolesti crijeva

- a. tip IBD-a (CD, UC ili IC)
- b. lokalizacija i opseg bolesti prema Montrealskoj klasifikaciji
- c. duljina trajanja bolesti

- 4) prisutnost aktualnih simptoma i njihova težina
- 5) modaliteti liječenja
 - a. enteralna prehrana
 - b. medikamentozna terapija
 - i. kortikosteroidi
 - ii. 5-ASA
 - iii. azatioprin
 - iv. metotreksat
 - v. ciklosporin
 - vi. biološka terapija (infliksimab, adalimumab)
 - c. kirurško liječenje
 - i. neresekcijska operacija probavne cijevi
 - ii. resekcija probavne cijevi
 - iii. proktokolektomija
- 6) komplikacije tijeka bolesti i liječenja
 - a. stadij spolnog razvoja prema Tanneru
 - b. nazočnost stome tankog ili debelog crijeva
 - c. učestalost hospitalizacija zbog relapsa u posljednjih 6 mjeseci

Na temelju prikupljenih podataka, regrutirajući liječnik izračunao je stupanj aktivnosti bolesti prema važećim i utemeljenim kriterijima: PCDAI za Crohnovu bolest (111) te PUCAI za ulcerozni i nedeterminirani kolitis (112) (Prilozi 2 i 3). Radi jednostavnije usporedbe pacijenata, pojedine vrijednosti indeksa aktivnosti bolesti (PCDAI ili PUCAI) su se, na temelju usvojenih pragova, kategorizirale na: A. neaktivnu, B. blago aktivnu, C. umjereno/teško aktivnu bolest (113, 114). Skupine

aktivnosti bolesti su se koristile u ispitivanju diskriminantne valjanosti i test-retest pouzdanosti.

Rezultati prospektivnih ispitivanja (nakon 6 i 12 mjeseci) uporabljeni su u analizi osjetljivosti SHS-a i prognostičke valjanosti HRQOL upitnika.

3.2.1. Kategorizacija opsega bolesti

Na temelju nalaza posljednjih endoskopskih i radioloških pretraga probavne cijevi, opseg bolesti se kategorizirao prema Montrealskoj klasifikaciji (115). Navedena klasifikacija alfabetskom i numeričkom kombinacijom opisuje opseg bolesti, a u obzir uzima dob postavljanja dijagnoze (A), lokalizaciju (L ili E, ovisno o tipu bolesti) te za Crohnovu bolest klinički fenotip (B) i nazočnost perianalne bolesti (p). Opseg Crohnove bolesti se kategorizira kao zahvaćenost: L1, samo terminalnog ileuma (ilealna); L2, samo debelog crijeva (količna); L3, terminalnog ileuma i debelog crijeva (ileokolična); L4, izolirano samo proksimalna probavna cijev (proksimalno od terminalnog ileuma, neuključujući usnu šupljinu); te navedene kombinacije, L1+L4, L2+L4, L3+L4. Ileocekalna bolest se klasificirala kao L1 (116). Fenotip Crohnove bolesti klasificira se na: B1, upalna (nestrikturirajuća, nepenetrirajuća); B2 sa stenozama probavne cijevi (strikturirajuća); B3, s fistulama probavne cijevi u okolne organe, tjelesne šupljine ili na površinu tijela (penetrirajuća). Opseg ulceroznog i nedeterminiranog kolitisa se klasificira u: E1, proktitis; E2, lijevostrani (proksimalna ekstenzija do lijenalne fleksure); E3, pankolitis (zahvaćenost debelog crijeva proksimalno od lijenalne fleksure). Nazočnost *poucha*, kao i pouchitisa (upale ilealnog rezervoara nakon proktokolektomije) se zabilježila. Dobna podjela prema Montrealskoj klasifikaciji se nije upotrijebila u ovom istraživanju zbog nesvrhsishodnosti (A1, ≤16 godina, A2, 17-40 godina, A3, >40 godina).

3.2.2. Indeksi aktivnosti bolesti

Pediatric Crohn's Disease Activity Index, PCDAI

PCDAI uključuje varijable iz anamneze (abdominalna bol, broj kašastih/tekućih stolica, opće stanje), kliničkog pregleda (palpatorni nalaz abdomena, perianalna bolest, ekstraintestinalne manifestacije, tjelesna masa i visina) i laboratorijskih testova (hematokrit, albumin, sedimentacija). Vrijednost rezultata se kreće od 0-100. Prihvaćena kategorizacija PCDAI rezultata je: A. neaktivna <10, B. blago aktivna od 10-30 i C. umjerena/teška bolest ≥30 (111, 113).

Pediatric Ulcerose Colitis Activity Index, PUCAI

PUCAI je neinvazivni indeks koji korelira s općom liječničkom procjenom, Mayo skalom i kolonoskopskim nalazom. PUCAI uključuje samo varijable iz anamneze (abdominalna bol, rektalno krvarenje, konzistencija, broj i prisutnost noćnih stolica te razina tjelesne aktivnosti). Vrijednost rezultata se kreće od 0-85. Prihvaćena kategorizacija PUCAI rezultata je: A. neaktivna <10, B. blago aktivna 10-34, C. umjerena 35-64 i D. teška s ≥65 (112, 114).

3.3. Upitnici kvalitete života

3.3.1. IMPACT-III

Specifični upitnik kvalitete života za djecu oboljelu od upalnih bolesti crijeva, IMPACT-III (10, 75), kojeg ispunjavaju sama djeca, sastoji se iz sedam skala: crijevni simptomi (7 pitanja), sistemski simptomi (3 pitanja), emocionalna domena (7 pitanja), socijalna/funkcionalna domena (12 pitanja), tjelesna slika (3 pitanja) i testovi/liječenje

(3 pitanja). Upitnik sadrži 35 pitanja s odgovorima predstavljenih u vidu Likertove skale od 5 stupnjeva (bodovi od 1 do 5). Ukupni rezultat IMPACT-III upitnika izračunava se zbrojem bodova pojedinačnih odgovora na sva pitanja te njegova maksimalna vrijednost iznosi 175. Veći rezultat odražava bolju kvalitetu života. Sva postavljena pitanja nose jednaku težinu. Na kraju upitnika, ispitanik može svojim riječima napisati komentare koje su smatrali važnim za svoju bolest. Na temelju dostupne literature i provedenih istraživanja postavljeni su pragovi koji opisuju stupanj HRQOL procijenjen preko IMPACT-III upitnika i to: loša (<25. percentile), prosječna (25.-75. percentila) i dobra (>75. percentile) (92, 117).

3.3.2. Pediatric Quality of Life Inventory, verzija 4.0, PedsQL™

Generički upitnik kvalitete života za djecu i adolescente (118), koji sadrži 23 pitanja s odgovorima u vidu Likertove skale s pet ponuđenih i jednim mogućim odgovorom koji se boduju od 0 (Nikad) do 4 (Gotovo uvijek) (Prilozi 6 i 8). Pojedini odgovori se potom reverzno boduju i transformiraju u skalu od 0-100 pa viša vrijednost označava bolju kvalitetu života (85). Ukupni rezultat izračunava se kao aritmetička sredina vrijednosti odgovorenih pitanja. Izuzev ukupnog rezultata i pojedinih domena, prikazuju se i dvije zbrojne skale: tjelesno (sadrži pitanja domene tjelesnog zdravlja) i psihosocijalno zdravlje (sadrži pitanja domena emocionalnog, socijalnog i školskog funkcioniranja). U istraženom uzroku, u izostanku kriterijskog standarda, PedsQL™ je upotrebljen u testiranju konkurentne valjanosti specifičnih upitnika. Ova analiza potvrđuje da li domene IMPACT-III (HR) i SHS upitnika koreliraju sa usporedivim domenama PedsQL™ upitnika.

Pored samostalnog djetetovog, ispunjava se i posrednički – roditeljski upitnik koji je u načelu identičan izvornoj inačici, a razlikuje se isključivo u kompleksnosti rečenica i licu u kojem su postavljena pitanja (Prilozi 7 i 9) (118).

Za usporedbu sa zdravim uzorkom upotrebljeni su podaci ispitivanja HRQOL-a na 152 zdrave djece tijekom lingvističke i psihometrijske validacije PedsQL™ upitnika u Republici Hrvatskoj (90). U navedenoj studiji, djeca bez dijagnosticirane ili očigledne kronične bolesti su izvještavali srednje ukupne rezultate od $78,22 \pm 12,04$, srednje rezultate tjelesnog zdravlja od $77,85 \pm 14,50$, kao i srednje rezultate emocionalnog, socijalnog i školskog funkcioniranja ($68,08 \pm 17,50$, $90,47 \pm 13,60$, $76,51 \pm 16,10$).

3.3.3. *Short Health Scale (SHS)*

SHS je specifični upitnik za oboljele od upalnih bolesti crijeva koji se sastoji iz 4 pitanja koje predstavljaju četiri dimenzije zdravstvenog stanja: Simptomi, Socijalno funkcioniranje, Briga oko bolesti i Opće blagostanje (Prilog 10). Odgovori su predstavljeni u vidu vizualno-analogne skale duljine 100 mm, a raspon odgovora se kreće od 0-100 bodova gdje viša vrijednost označava lošiji doživljaj domene (105, 106). Zbog jednostavnosti primjene u kliničkoj praksi te dobne nespecifičnosti pojedinih pitanja pouzdanost, valjanost i osjetljivost SHS-a je ovom istraživanju testirana na pedijatrijskom uzorku pacijenata.

3.4. Ustroj ispitivanja

1. Podaci i pretrage na početku praćenja

A. Dijagnoza, lokalizacija i proširenost bolesti

B. Anamneza: dob, spol, obiteljska anamneza na IBD (samo prvo koljeno), godina početka simptoma, godina postavljanja dijagnoze.

C. Simptomi bolesti: abdominalna bol, palpatorni nalaz abdomena, konzistencija stolice, učestalost stolica, krv u stolici, noćne stolice, tjelesna-svakodnevna aktivnost, održavanje tjelesne mase, perianalna bolest, ekstraintestinalni simptomi.

D. Trenutno i dosadašnje liječenje: medikamentozna terapija (EN, kortikosteroidi, 5-ASA, azatioprin, metotreksat, ciklosporin, biološka terapija), kirurško liječenje probavne cijevi (resekcijsko, neresekcijsko, proktokolektomija).

E. Klinički status: tjelesna masa, visina, Z-vrijednosti za tjelesnu masu i visinu, indeks tjelesne mase i Z-vrijednost indeksa tjelesne mase, stupanj spolne zrelosti po Tanneru, nazočnost stome, broj hospitalizacija zbog pogoršanja u zadnjih 6 mjeseci.

F. Laboratorijske pretrage: hematokrit (L/L), trombociti ($\times 10^9/L$), CRP (mg/L), sedimentacija eritrocita (mm/h), albumin (g/L).

G. Aktivnost bolesti: PCDAI za CD, PUCAI za UC/NC

H. HRQOL upitnici: ispitanici (PedsQL™, IMPACT-III (HR), SHS), roditelji (PedsQL™ - izvješće posrednika).

2. Podaci i pretrage nakon 6 mjeseci

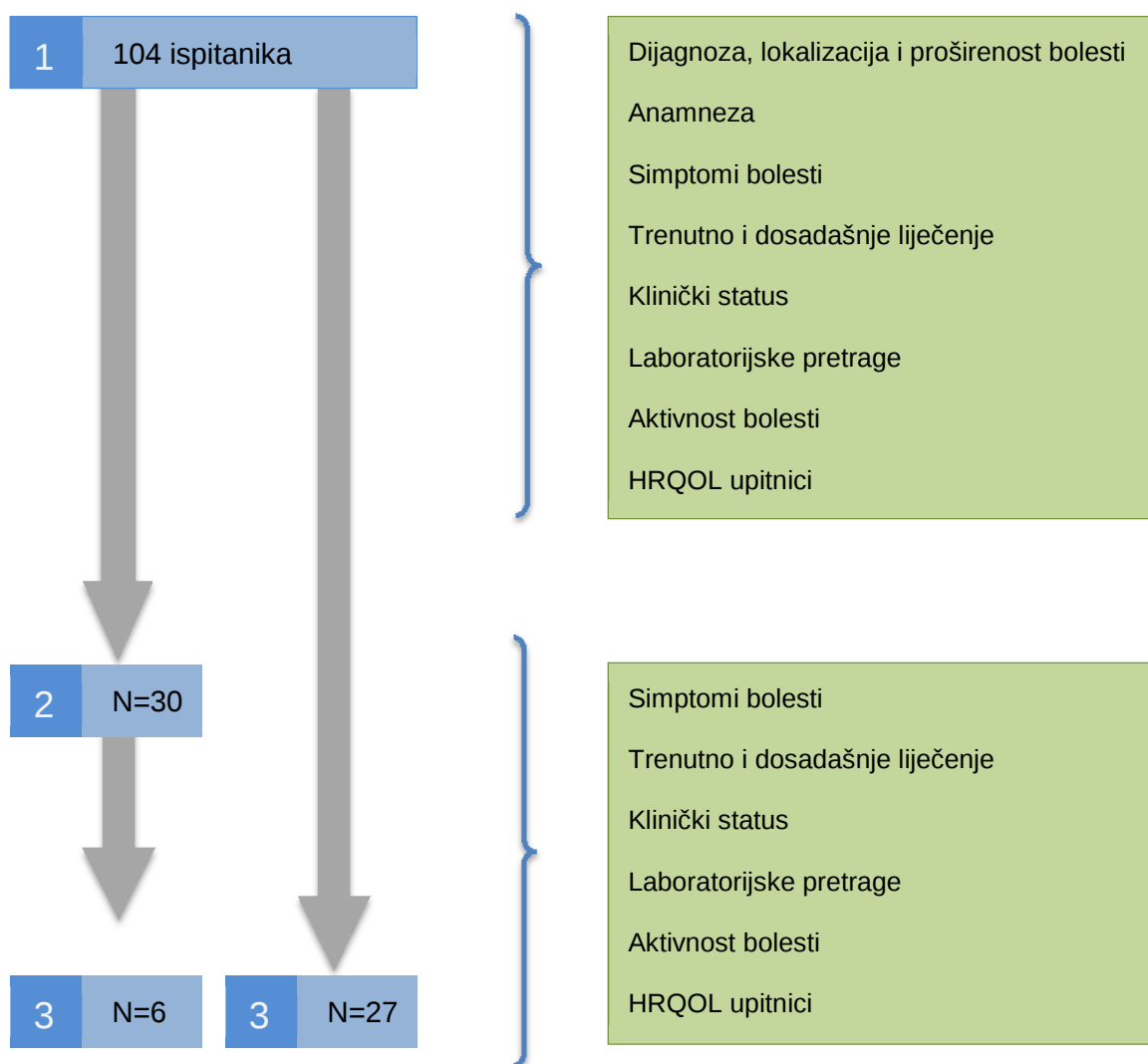
A. Lokalizacija i proširenost bolesti

B. Podaci, pretrage i ispitivanje pod 1. C,D,E,F,G,H

3. Podaci i pretrage nakon 1 godine

A. Lokalizacija i proširenost bolesti

B. Podaci, pretrage i ispitivanje pod 1. C,D,E,F,G,H



Legenda:

N=broj ispitanika

- 1** Prvo ispitivanje s uključanjem u studiju
- 2** Drugo ispitivanje nakon 6 mjeseci
- 3** Treće ispitivanje nakon godinu dana

SLIKA 4. Prikaz ustroja ispitivanja dijagramom i broj uključenih ispitanika po točki prospektivnog ispitivanja

3.5. Statističke metode

Deskriptivne metode su primjenjene u prikazu osnovnih demografskih obilježja uzorka te zastupljenosti i karakteristika upalnih bolesti crijeva. Kod analize značajnosti razlika između surađujućih centara u demografskim i antropometrijskim varijablama, kao i varijablama vezanih za karakteristike bolesti te kod srednjih HRQOL rezultata koristio se *t*-test nezavisnih uzoraka. Kod određivanja pouzdanosti Crombachov α izračunat je kao mjera unutarnje konzistencije HRQOL instrumenata. Faktorska analiza provedena je na podacima iz IMPACT-III (HR) upitnika radi određivanja njegovih temeljnih dimenzija (domena). Uporabom varimaks rotacije učinjena je analiza za 5-, 6-, 7-, 8- i 9-faktorsku strukturu. Čestice u matrici interkorelacije pridodane su domenama kada je faktorsko opterećenje premašilo vrijednost 0,3 (109). Na temelju rezultata faktorske analize, čestice (pitanja) unutar pojedinih faktora su kontekstualno analizirane radi određivanja kliničke relevantnosti.

Sve analize provedene su primjenom odgovarajućih parametrijskih testova, s prethodnim testiranjem distribucije vjerojatnosti kvantitativnih varijabli na normalnost. Distribucija vjerojatnosti testirana je Smirnov-Kolmogorovljevim testom. Gdje distribucija vjerojatnosti na normalnost nije bila podržana primjenjeni su neparametrijski testovi.

Valjanost specifičnih upitnika testirana je ispitivanjem značajnosti razlike u ukupnim rezultatima te rezultatima pojedinih domena između pojedinih skupina bolesti (diskriminantna valjanost) te korelacijom rezultata s odgovarajućim domenama generičkog te eventualno specifičnog upitnika (PedsQL™ i IMPACT-III (HR)) – konkurentna valjanost. U usporedbi aritmetičkih sredina ukupnih rezultata IMPACT-III (HR) upitnika primjenjen je *t*-test nezavisnih uzoraka. Analiza varijance

(ANOVA) je korištena u testiranju razlika podskala IMPACT-III (HR) upitnika između skupina različite aktivnosti bolesti.

Budući da podaci za SHS upitnik nisu pratili normalnu distribuciju, korišteni su neparametrijski statistički testovi. Kruskal Wallisovim testom ispitana je razlika u rezultatima dimenzija između skupina različite aktivnosti bolesti. Rezultati SHS upitnika su prikazani kao medijani i interkvartilni raspon (25.-75. percentila). Osjetljivost na promjene SHS-a ispitana je testiranjem statističke značajnosti između rezultata pojedinih pitanja nakon dva mjerenja unutar skupine stabilne remisije te skupine s promjenom aktivnosti bolesti uporabom Wilcoxonovog testa.

Kod testiranja konkurentne valjanosti, usporedbom s drugim validiranim HRQOL upitnicima, očekuje se da pojedine domene testiranog upitnika pokazuju jaču korelaciju sa sukladnim subskalama (koje opisuju isti aspekt zdravlja) nego s subskalama koje opisuju ostale aspekte zdravlja. U testiranju konkurentne valjanosti primjenjen je Pearsonov korelacijski koeficijent (r) kojim je testirana korelacija između sukladnih domena HRQOL instrumenata. Jaka korelacija definirana je kod $r > 0,5$, umjerena za $r \geq 0,3$, i blaga, odnosno slaba za $r < 0,3$. Radi usporedbe sukladnih skala PedsQL™ i IMPACT-III (HR) upitnika, rezultati podskala IMPACT-III (HR) upitnika transformirani su u skalu raspona od 0 (najgori mogući HRQOL) do 100 (najbolji mogući HRQOL).

Minimalna klinički vrijedna razlika (MCID) izračunata je za ukupni rezultat i podskale IMPACT-III (HR) upitnika koristeći standardnu pogrešku aritmetičke sredine (SEM) preko sljedeće formule: $SEM = SD\sqrt{(1-\alpha)}$, SD =standardna devijacija aritmetičke sredine IMPACT-III (HR) skala; α =koeficijent pouzdanosti skale (38).

Značajnost razlike aritmetičkih sredina generičkog upitnika (PedsQL™) između uzorka ispitanika i kontrolnog uzorka te između izvješća ispitanika i njihovih

roditelja analizirana je *t*-testom. Kako bi se analizirao stupanj suglasnosti između djetetovog i roditeljskog izvješća izračunata je interklasna korelacija (ICC). Koeficijent manji od 0,4 se kategorizirao kao slaba, između 0,4-0,6 kao umjerena, 0,6-0,8 kao dobra te >0,8 kao odlična suglasnost (119). Učinjeni su binarni logistički modeli predikcije pogoršanja kliničkih ishoda s obzirom na promjene u faktorima/skalama specifičnih HRQOL upitnika.

Vrijednost $P < 0,05$ smatrala se statistički značajnom. Podaci su analizirani uporabom računalnog programa Statistical Package for Social Sciences, Windows verzija 19.0.0.1 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3.6. Etička načela

Ispitanicima i njihovim roditeljima objašnjena je svrha istraživanja te im je rečeno kako je sudjelovanje u istraživanju dragovoljno. Od roditelja-skrbnika, kao legalnih zastupnika maloljetnih ispitanika tražena je suglasnost putem informiranog pristanka. Ispitanici i njihovi roditelji su dobili uputu kako u bilo u kojem trenutku provođenja istraživanja mogu odustati od daljnjeg sudjelovanja bez posljedica na postupak liječenja.

Način dobivanja i zaštita podataka poštuje etička načela, hrvatske zakone i međunarodne konvencije. Sa svim materijalima prikupljenim tijekom istraživanja postupalo se povjerljivo, a identitet je ostao zaštićen identifikacijskim brojem jedinstvenim za svakog ispitanika.

Studiju su odobrili etička povjerenstva ustanova uključenih u istraživanje te Centralno etičko povjerenstvo Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu.

4. Međukulturološka adaptacija IMPACT-III upitnika

Proces lingvističke validacije IMPACT-III upitnika proveden je u suradnji tima za međukulturološku adaptaciju i autora upitnika. Međukulturološka adaptacija je složen, dugotrajan i jasno definiran proces proveden prema utvrđenim smjernicama (39) gdje autor revidira svaki korak i tek nakon što ga odobri prelazi se na sljedeći dio procesa. U tablici 8 sažeto su prikazani provedeni metodološki koraci lingvističke validacije IMPACT-III upitnika.

TABLICA 8. Metodologija lingvističke validacije IMPACT-III upitnika na hrvatski jezik

Korak	Naziv postupka	Ciljevi postupka
1.	Prijevod	Dva prijevoda na hrvatski jezik Jedan prevoditelj je upoznat, a drugi nije s konceptom koji ispituje upitnik
2.	Sinteza	Sinteza oba prijevoda Razrada nesuglasnosti između dva prijevoda
3.	Povratni prijevod	Povratni prijevod sinteze dva prijevoda u engleski jezik Prevoditelj neupućen u originalni upitnik
4.	Klinička rasprava	Mišljenje kliničara na stavke prijevoda Prefinalna verzija
5.	Pilotno testiranje/ kognitivno ispitivanje	Pet ispitanika različite dobi ispunjavaju upitnik Ispitanici su intervjuirani kako bi se potvrdilo da su pitanja i dogovori jasni i razumljivi
6.	Potvrda	Potvrda translacijskog procesa od strane Autora Finalna verzija: IMPACT-III za dječake; IMPACT-III za djevojčice

Proces je započeo primanjem potrebnih dokumenata od strane autora:

- 1) izvorni upitnik, IMPACT-III, na engleskom jeziku (Sjeverna Amerika), verzija Nov 04;
- 2) obrasci za prijevod u ciljni jezik;
- 3) obrazac za postupak sinteze dva prijevoda;
- 4) obrazac za povratni prijevod s ciljanog u engleski jezik;
- 5) obrazac izvještaja ekspertnog tima na sintetiziranu inačicu prijevoda;
- 6) upute i obrazac za postupak kognitivnoispitivanje.

4.1. Prijevod na hrvatski jezik

Dva prevoditelja su bila uključena, oba izvorni govornici hrvatskog jezika, od kojih je jedan iskusni i profesionalni prevoditelj medicinskog engleskog s višegodišnjim iskustvom u lingvističkoj validaciji upitnika. Drugi je profesionalni prevoditelj engleskog jezika, ali s manjim iskustvom u prevođenju upitnika za pacijente. Nakon što su oba dala svoj prijevod svih uputa, pitanja i odgovora IMPACT-III upitnika prema primljenim obrascima, učinjena je sinteza dva prijevoda na temelju dogovora prevoditelja o prikladnosti svake verzije prijevoda za pojedinu stavku. Glavno pitanje autoru je bilo kako riješiti problem različite formulacije stavki ovisno o spolu, što s obzirom na jezične karakteristike nije postojalo u engleskom jeziku. Ponuđeno je da se učine dvije inačice upitnika, za dječake i za djevojčice, osobito s obzirom da će ih ispitanici sami ispunjavati. Na taj način bi se izbjeglo teže razumjevanje koje bi postojalo s obje forme u istom upitniku razdvojene kosom crtom, što je uobičajeno za neke hrvatske upitnike. U izvještaju su s autorom

razrješene nedoumice kod prevoda pojedinih pitanja ukoliko bi se on znatno razlikovao od izvorne formulacije, ali bi bio više u duhu hrvatskog jezika. Primjer za to je pitanje broj 2 koje na engleskom glasi: "Taking medicines or tablets bothers you". Konačni postignut prijevod je glasio "Koliko ti smeta što piješ lijekove?". Kao prvo, pitanje je postavljeno u upitnom obliku, što nije u originalu. Drugo, s obzirom na ponuđene odgovore (nimalo, malo, dosta, itd.) rečenica je formulirana s prijedlogom "koliko", iako je u prvotnoj verziji bilo "Smeta li ti što piješ lijekove". Ova zadnja promjena je učinjena po komentaru autora. Riječ lijekovi u hrvatskom jeziku pokriva sve medicinske pripravke bez obzira u kojem obliku dolaze, sirupa, tablete i sl. Iako se u engleskom jeziku glagolom "piti" podrazumjeva uzimanje samo lijekova u tekućem obliku, u hrvatskom to nije slučaj budući da "pijenje lijekova" ima idiomatsku ulogu i pokriva sve oblike lijekova. U ovom primjeru postojale su 4 značajne jezične promjene koje su učinjene kako bi pitanje bilo u duhu hrvatskog jezika. Tek s povratnim prijevodom na engleski i kognitivnim ispitivanjem bi se analiziralo da li se značenje pitanja izgubilo. Izuzev navedenog primjera, u tablici 9 sumirane su sve dvojbene jezične promjene i autorov komentar.

Nadalje, ponuđeni odgovori najprije nisu prevedeni kao u originalu već je dan kraći prijevod koji je uobičajen za upitnike na hrvatskom jeziku (npr. za pitanje "Koliko si imao energije u zadnja dva tjedna?", doslovni prijevod izvornog odgovora bi bio "Jako puno energije", a ponuđeni prijevod "Jako puno"). Autor se s ovim promjenama nije složio, budući da su prijevodi u druge slavenske jezike zadržale izvornu, dužu formulaciju. Kompromis je uključivao punu formulaciju osim s izmjenama u pojedinim stavkama kada bi prijevod bio više u duhu hrvatskog jezika odnosno, logičniji i bez nepotrebnog ponavljanja (npr. na pitanje 7 "Kako se osjećaš s obzirom na svoju

težinu?” prihvaćen je prijevod “Odlično” umjesto “Odlično se osjećam s obzirom na svoju težinu”).

TABLICA 9. Dvojbe koje su proizašle prijevodom pitanja IMPACT-III na hrvatski jezik

Izvorni tekst	Predloženi prijevod	Komentar prevoditelja	Autorov komentar
10. How often have you been bothered by diarrhea (loose or frequent bowel movements) in the past two weeks?	Koliko te često u zadnja dva tjedna smetao proljev?	Izbačen je dio pitanja u zagradama budući da je riječ proljev na hrvatskom jeziku jasna i djeci, bez potrebe za dodatnim objašnjenjem.	Važno je da je pojam “proljev” jednoznačan u hrvatskom jeziku i da označava točno što u tekstu u zagradi se najstojalo razjasniti.
16. Are you embarrassed because of your bowel condition?	Sramiš li se što imaš bolest crijeva?	U sintezi prijevoda odlučena je idiomatksa formulacija umjesto doslovnog prijevoda.	Preferirana je formulacija koja uključuje “neugodnost” umjesto “srama”. Pitanje je izmjenjeno u: Da li ti je neugodno što imaš bolest crijeva?
17. Did you have fun during the past two weeks?	Je li ti bilo zabavno u zadnja dva tjedna?	U sintezi prijevoda odlučeno je prihvatiti verziju prvog prevoditelja koji zabavljanje formulira kao osjećaj.	Preporučeno je upotrijebiti inačicu drugog prevoditelja koja izražava proces/djelovanje s prijevodom koji glasi: Da li si se zabavljao u zadnja dva tjedna?
22. How do you feel about the tests you have to go through?	Što misliš o pretragama koje moraš obaviti?	Ponuđena je idiomatksa formulacija (što misliš umjesto kako se osjećaš) te medicinski prijevod izraza ispitivanja (pretrage) umjesto testova.	Ključno je da je ponuđeni pojam nedvosmislen i podrazumjeva medicinska, a ne školska ispitivanja.
23. Do other children bully you or leave you out of things because of your inflammatory bowel disease or its treatment?	Da li te druga djeca napadaju ili te izbjegavaju zbog tvoje upalne bolesti crijeva ili zbog liječenja?	U sintezi prijevoda odlučeno je za formulaciju koja uključuje napadanje.	Riječ “napad” jačeg značenja nego što se u upitniku namjeravalo postići. Novi prijevod je: Da li te druga djeca maltretiraju ili te izbjegavaju zbog tvoje upalne bolesti crijeva ili zbog liječenja?

4.2. Povratni prijevod

Povratni prijevod proveden je od strane jednog prevoditelja (prevoditelj broj 3) koji je izvorni govornik kanadskog engleskog jezika i potvrđeni bilingvist. Cilj ovog koraka je bio potvrditi nepromijenjeno značenje hrvatskog prijevoda u usporedbi s originalom. U procesu povratnog prijevoda novi prevoditelj je bio slijep za izvornu verziju IMPACT-III upitnika na engleskom, već je radila samo sa sintetiziranim i ispravljenim prijevodom na hrvatskom jeziku. S povratnim prijevodom potvrđeno je zadržano značenje hrvatskog prijevoda budući da je povratni prijevod odgovarao izvorniku. U nijednoj stavci nije bilo potrebe za dodatnim modifikacijama hrvatskog prijevoda.

4.3. Klinička rasprava

U kliničkoj su raspravi sudjelovali autor i mentor disertacije, dva odjelna kliničara (pedijatrijski gastroenterolozi iz Referentnog centra za dječju gastroenterologiju i prehranu) i glavni prevoditelj. Predložena je promjena pitanja 24 “Koliko te često brine da moraš na operaciju?” budući da implicira izvjesnost operativnog zahvata u pacijenta koji možda nikada neće biti podvrgnut zahvatu u budućnosti. Posumnjalo se kako bi neizmjenjena formulacija ovog pitanja mogla uplašiti dijete koje ispunjava upitnik i dovesti ga do toga da postane uvjeren u neizbježnost operativnog zahvata. Predložen je prijevod “Koliko te često brine da ćeš možda morati ići na operaciju?” koji je prihvaćen od strane autora upitnika.

4.4. Kognitivno ispitivanje

Kognitivno ispitivanje je standardizirani intervju koji je proveo bilingvalni ispitivač sa djecom s upalnom bolesti crijeva. To je drugi korak nakon povratnog prijevoda kojim se testira da li upitnik doista mjeri ono za što je razvijen. Prije intervjua, ispitivač je morao biti upoznat s originalnom kanadskom inačicom IMPACT-III upitnika, a radilo se o diplomiranom psihologu s iskustvom u testiranju upitnika za pacijente. Primarni zadatak ispitivača je bio dokumentirati ispitanikovo razumjevanje testiranog upitnika. Drugi zadatak je ponuditi rješenje ukoliko se identificiraju dvojbe u prijevodu i njihovom razumjevanju od strane testiranih ispitanika. Međutim, prema danim uputama, zadatak ispitivača nije bio da ta rješenja konačno provede. Postupak je proveden u sljedećim redom:

- 1) jednostavnom jezičnom formulacijom ispitanik je informiran kako se radi o postupku prevođenja upitnika na hrvatski jezik; objašnjeno je da je riječ o upitniku koji ispituje kvalitetu života u djece s upalnim bolestima crijeva; da je izvorni upitnik bio na engleskom jeziku i da je sada važno ispitati imaju li pitanja smisla nakon što su prevedena na hrvatski;
- 2) ispitanik je instruiran da pažljivo pročita svaku uputu i pitanje u upitniku, a ukoliko naiđe na nepoznatu ili nerazumljivu riječ da je zaokruži; nakon 10-20 minuta čitanja upitnika, ispitivač je prvo identificirao sve riječi koje su bile nerazumljive;
- 3) ispitanik je parafrazirao pročitane upute kao i svako pojedinačno pitanje u upitniku, a ispitivač je uz vođenje postupka parafraziranja (uz poticanja ispitanika po potrebi) identificirao pitanja koje nisu bila točno parafrazirana,

potom bi ih sam parafrazirao i zabilježio mišljenje ispitanika na koji način bi pitanje trebalo biti napisano da bude jasno razumljivo;

- 4) konačni je cilj bio identificirati gramatičke greške, loš odabir riječi te loš ili zastario prijevod.

U kognitivno ispitivanje bilo je uključeno 5 hospitaliziranih pacijenata iz osnovnog uzorka (Referentni centar za dječju gastroenterologiju i prehranu):

- 1) djevojčica, 8,5 godina, Crohnova bolest, ranije podvrgnuta operativnom zahvatu;
- 2) djevojka, 15 godina, Crohnova bolest, na terapiji kortikosteroidima;
- 3) dječak, 12 godina, Crohnova bolest, na terapiji kortikosteroidima;
- 4) mladić, 16 godina, ulcerozni kolitis, ranije podvrgnut operativnom zahvatu;
- 5) djevojčica, 12 godina, Crohnova bolest, biološka terapija, čeka elektivni kirurški zahvat.

Ovaj korak procesa adaptacije je rezultirao s jednom modifikacijom hrvatskog prijevoda. Pitanje 12 je preformulirano u "Koliko često pomisliš da nije pošteno što imaš upalnu bolest crijeva?" umjesto "Koliko često pomisliš da nije fer što imaš upalnu bolest crijeva?". Modifikacija je učinjena jer jedan od ispitanika nije razumio riječ "fer", a nova formulacija je ponuđena putem parafraziranja istog pojma od strane drugih ispitanika. Pitanje 2 ("pijenje lijekova") je potvrđeno kao razumljivo i da pojam "lijekovi" pokriva sve oblike farmakoloških preparata. Kod pitanja 10 (Tablica 9) pojam "proljevi" je ispravno parafraziran te je potvrđeno da se kolokvijalno rabi, ne samo u ispitanika već i u vršnjaka. Kod pitanja 21 (Koliko si često u zadnja dva

tjedna osjećao mučninu u želucu?) fokusiralo se na parafraziranje pojma “mučnine” kako bi se uvidjelo što ispitanici pod njim podrazumjevaju. Ponuđeni su odgovori: nelagoda, mala bol, osjećaj slabosti, nadražaj na povraćanje. Time je potvrđen razumljiv hrvatski prijevod navedenog pojma koji je drugačije formuliran na engleskom (“feeling sick to your stomach”). Pitanje 20 (Brine li te da ne možeš izaći na spoj ili imati dečka/curu zbog svoje upalne bolesti crijeva?) je potvrđeno od strane ispitanika kao razumljivo i u skladu s trenutnom terminologijom. Ostala pitanja i pojmovi su bili jasno razumljivi i ispravno parafrazirani bez potreba za dodatnim modifikacijama. Budući da je upitnik preveden tako da su lica u muškom rodu, ženski ispitanici su potvrdile da bi radije odgovarale na upitnik u kojem su pitanja oslovljena u prikladnom rodu, a muški ispitanici su naveli da im ne bi smetalo da postoji i upitnik za djevojčice.

Zaključno, nekoliko je razloga navedeno za razvoj dvije verzije upitnika s obzirom na spol:

- 1) verzija u kojoj bi pitanja bila postavljena i u muškom i ženskom rodu odjeljeno s kosim crtama bila bi zbunjujuća i teška za čitati;
- 2) djevojčice uključene u kognitivnom ispitivanju su se protivile razvoju upitnika samo u muškom rodu;
- 3) za pitanje broj 20 bi bila potrebna modifikacija ovisno o spolu kada ih se pita za izlaske na spoj i brige da li će imati dečka odnosno curu.

Po primitku izvješća, autor je odobrio izvršene modifikacije i, s obzirom na navedene razloge, i dvije inačice upitnika koje su dodatno označene (Verzija za dječake, Verzija za djevojčice). Time je potvrđena finalna hrvatska verzija IMPACT-III upitnika koji je konceptualno jednak originalu i usporediv s prijevodima na druge jezike, kulturološki relevantan i jasno razumljiv za ciljane ispitanike (Prilozi 4 i 5).

5. REZULTATI

Na temelju postavljene hipoteze, a s konačnim ciljem kreiranja postupnika utemeljenog na znanstvenim dokazima za primjenu HRQOL instrumenata radi unapređenja i očuvanja kvalitete života djece s IBD-om, provedenim istraživanjem dobiveni su rezultati koji su prikazani u okviru sljedećih poglavlja:

- 1) Karakteristike bolesti: podaci o broju ispitanika, demografskim i antropometrijskim obilježjima kao i karakteristikama bolesti (tip, opseg, komplikacije, stupanj aktivnosti i liječenje);
- 2) Rezultati metrijskih svojstava IMPACT-III i SHS upitnika (evaluacija pouzdanosti, valjanosti i MCID-a, odnosno osjetljivosti);
- 3) Usporedba kvalitete života oboljelih od IBD-a s objavljenim rezultatima zdravih vršnjaka primjenom generičkog upitnika (PedsQLTM);
- 4) Analiza korelacije izvješća pedijatrijskih ispitanika i posrednika (roditelj ili skrbnik) usporedbom rezultata samoizvješća i posredničkog izvješća generičkog upitnika (PedsQLTM);
- 5) Analiza demografskih, antropometrijskih i varijabli karakterističnih za bolest i značajnosti njihovog utjecaja na percipiranu kvalitetu života ispitanika;
- 6) Prognostička valjanost specifičnih HRQOL upitnika: rezultati analize kako i u kojoj mjeri upitnici prognoziraju budući tijek i komplikacije bolesti.

5.1. Karakteristike bolesti

Nije nađena statistički značajna razlika između varijabli od interesa (demografske, karakteristike bolesti i HRQOL rezultati) kod usporedbe ustanova koje su sudjelovale u istraživanju. Stoga je analiza podataka provedena na udruženom uzorku. Svi ispitanici (104 od 104, 100%) ispunili su IMPACT-III (HR) upitnik, dok 6 (5,8%) i 10 pacijenata (9,6%) nisu odgovorili na PedsQL™, odnosno SHS upitnik. Kod ispunjavanja HRQOL instrumenata, nedostajale su vrijednosti za 4 pitanja kod dva pacijenta, koja su popunjena prema uputi iz primljenog priručnika od strane autora upitnika.

U uzroku je bilo više djevojčica (N=55, 52,9%) i pacijenata s Crohnovom bolesti (N=74, 71,2%). Pet pacijenata imalo je dijagnosticiran nedeterminirani kolitis te su spojeni sa skupinom ulceroznog kolitisa u finalnoj analizi. Uz IBD, jedan pacijent je imao dijagnozu primarnog sklerozirajućeg kolangitisa, jedan ankilozantni spondilitis, a jedna pacijentica je operirana zbog novodijagnosticiranog intrakranijalnog tumora godinu dana nakon ispitivanja kvalitete života. Statistički značajne razlike u demografskim i antropometrijskim vrijednostima nisu nađene između tipova IBD-a. Demografske karakteristike i varijable bolesti uključenih pacijenata prikazane su u tablici 10.

TABLICA 10. Demografske karakteristike i varijable bolesti ispitanika

	Crohnova bolest N=74	Ulcerozni kolitis N=30	Ukupno N=104
Dob (godine±SD)	14,66±2,76	14,74±2,63	14,68±2,71
Muško	38 (51,4%)	11 (36,7%)	49 (47,1%)
Žensko	36 (48,6%)	19 (63,3%)	55 (52,9%)
Pozitivna obiteljska anamneza	7 (9,5%)	1 (3,3%)	8 (7,7)
Trajanje bolesti (godine±SD)	3,16±2,65	2,43±2,04	2,95±2,50
Tjelesna masa (Z skor±SD)	-0,33±1,37	-0,35±1,30	-0,34±1,34
Tjelesna visina (Z skor±SD)	-0,60±1,36	-0,65±1,04	-0,61±1,27
BMI (Z skor±SD)	0,05±1,22	0,00±1,34	0,03±1,25
Aktivnost bolesti			
Remisija	46 (62,2%)	13 (43,3%)	59 (56,7)
Blaga	26 (35,1%)	11 (36,7%)	37 (35,6%)
Umjereno-teška	2 (2,7%)	6 (20,0%)	8 (7,7%)
Ekstraintestinalna bolest ^a	6 (8,1%)	5 (16,7%)	11 (10,6%)
Stoma	1 (1,4%)	1 (3,3%)	2 (1,9%)
Hospitalizacija zbog relapsa ^b	14 (18,9%)	12 (40%)	26 (25,0%)
Trenutna terapija			
Enteralna prehrana ^c	8 (10,8%)	0 (0%)	8 (7,7%)
Kortikosteroidi	4 (5,4%)	3 (10,0%)	7 (6,7%)
5-ASA	39 (52,7%)	23 (76,7%)	62 (59,6%)
Azatioprin	22 (29,7%)	3 (10,0%)	25 (24,0%)
Metotreksat	9 (12,2%)	0 (0%)	9 (8,7%)
Biološka terapija	2 (2,7%)	0 (0%)	2 (1,9%)
Dosadašnja terapija			
Enteralna prehrana ^c	36 (48,6%)	0 (0%)	36 (34,6%)
Kortikosteroidi	31 (41,9%)	16 (53,3%)	47 (45,2%)
5-ASA	66 (89,2%)	29 (96,7%)	95 (91,3%)

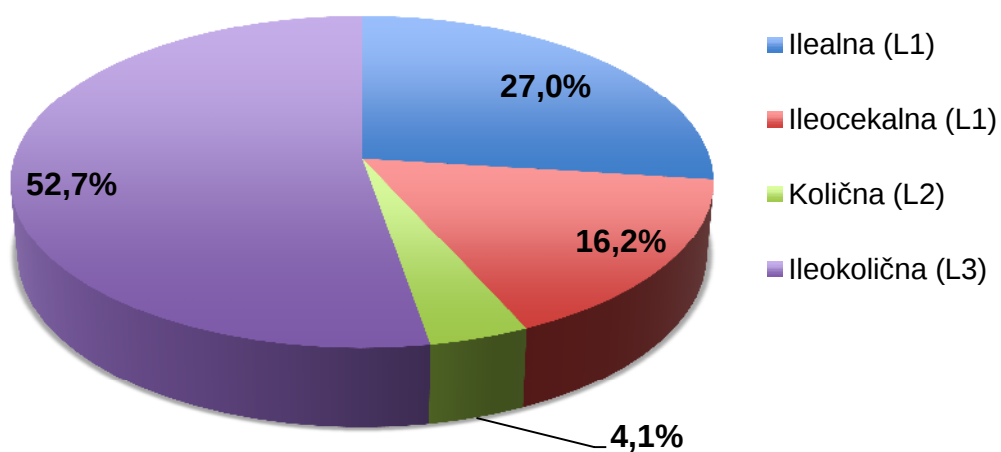
Azatioprin	32 (43,2%)	9 (30%)	41 (39,4%)
Metotreksat	11 (14,9%)	4 (13,3%)	15 (14,4%)
Biološka terapija	2 (2,7%)	2 (6,7%)	4 (3,8%)
Operacije	7 (9,5)	5 (16,7)	12 (11,5%)
Neresekcijske	2 (2,7%)	0 (0%)	2 (1,9%)
Resekcijske	5 (6,8%)	0 (0%)	5 (4,8%)
Proktokolektomija	0 (0%)	5 (16,7%)	5 (4,8%)

N=broj ispitanika; SD=standardna devijacija; BMI=indeks tjelesne mase; 5-ASA=5-aminosalicilati.

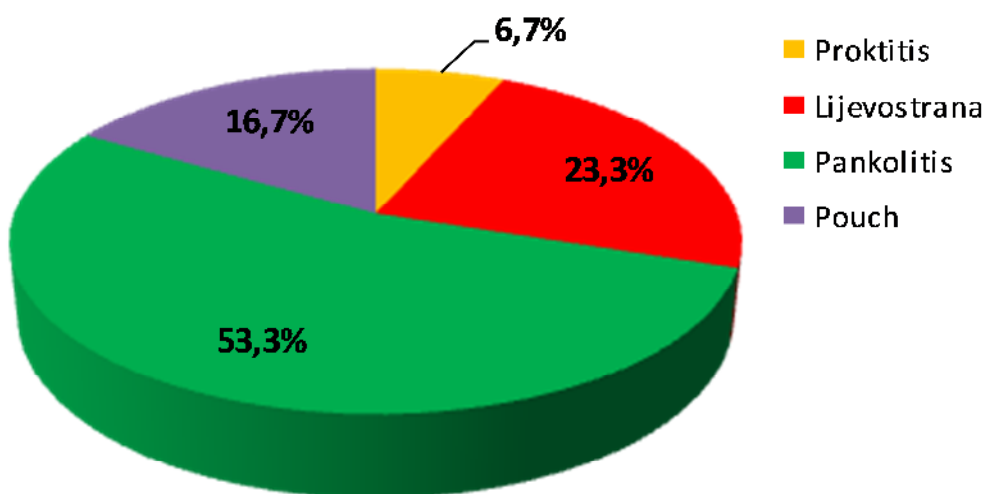
*samo u prvih članova obitelji; ^auključuje febrilitet, artritis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, stomatitis, granulomatozne lezije kože, primarni sklerozirajući kolangitis, ankilozantni spondilitis i sakroileitis; ^bunazad 6 mjeseci; ^cisključivo, preko nazogastrične sonde ili peroralnu, samo Crohnova bolest.

U pacijenata s CD-om, upala je najčešće zahvaćala ileokoloničnu regiju (52,7%). Jedanaest pacijenata (14,9%) je imalo zahvaćenu gornju probavnu cijev (od usta do Treitzovog ligamenta) dok je perianalna bolest nađena u 3 ispitanika. Pankolitis je bio najčešća lokalizacija bolesti u pacijenata s UC-om (53,3%) s upalom proksimalno od lijenalne fleksure. Distribucija opsega bolesti u pacijenata s CD-om i UC-om prikazane su na slikama 5 i 6.

SLIKA 5. Frekvencija distribucije opsega CD-a u ispitanom uzorku (N=74).



SLIKA 6. Frekvencija distribucije opsega UC-a u ispitanom uzorku (N=30).



5.2. Psihometrijska validacija IMPACT-III upitnika

5.2.1. Testiranje pouzdanosti

Cronbachov alfa koeficijent koji odražava unutarnju konzistenciju iznosio je 0,92 za ukupni IMPACT-III (HR) rezultat. PedsQL™ je također imao zadovoljavajuću unutarnju konzistenciju u analiziranom uzorku uz Cronbachov $\alpha=0,91$. U tablici 11 prikazane su srednje vrijednosti i Cronbachovi alfa koeficijenti za ukupne rezultate i rezultate domena IMPACT-III i PedsQL™ upitnika.

TABLICA 11. Srednje vrijednosti i koeficijenti pouzdanosti za ukupne rezultate i rezultate originalnih domena IMPACT-III i PedsQL™ upitnika

Skale	Br. stavki	Raspon	N	Srednja vrijednost ($\pm$ SD)	Cronbachov α
IMPACT-III ukupni rezultat	35	35-175	104	143,13 (17,47)	0,92
Socijalno funkcioniranje	12	12-60		51,00 (6,84)	0,84
Emocionalno funkcioniranje	7	7-35		27,21 (4,93)	0,82
Crijevni simptomi	7	7-35		29,42 (3,94)	0,68
Sistemijski simptomi	3	3-15		11,85 (2,32)	0,82
Tjelesna slika	3	3-15		12,03 (1,96)	0,61
Postupci/intervencije	3	3-15		11,62 (2,05)	0,33
PedsQL™ ukupni rezultat	23	0-100	98	76,84 (14,66)	0,91
Tjelesno zdravlje	8	0-100		76,95 (18,48)	0,85
Psihosocijalno zdravlje	15	0-100		76,79 (14,46)	0,87
Emocionalno funkcioniranje	5	0-100		72,70 (17,14)	0,74
Socijalno funkcioniranje	5	0-100		87,14 (15,04)	0,75
Školsko funkcioniranje	5	0-100		70,21 (18,98)	0,78

N=broj ispitanika; SD=standardna devijacija.

5.1.2. Faktorska struktura IMPACT-III upitnika

Budući da je jedna originalna domena (Postupci/intervencije) imala lošu unutarnju konzistenciju (tablica 11), učinjena je faktorska analiza kako bi se istražile domene koje odgovaraju ispitanom uzorku. Statistički najsnažnije rješenje je bila pet-faktorska struktura. Odabrani nazivi pet domena (i njihovi Crombachovi alfa koeficijenti) koji opisuju faktore proizašle iz analize su bili sljedeći: Simptomi ($\alpha=0,89$), Strepnja ($\alpha=0,86$), Socijaliziranje ($\alpha=0,74$), Tjelesna slika ($\alpha=0,64$) i Zabrinutost za stolicu ($\alpha=0,60$). Pitanje 22 (Što misliš o pretragama koje moraš obaviti?) i 31 (Koliko si često u zadnja dva tjedna morao pustiti vjetrove?) su se klasificirali u specifične domene, ali je njihovo faktorsko opterećenje bilo niže od 0,3. Također, pitanje 22 je imalo podjednako opterećenje kroz tri domene (Strepnja, Socijaliziranje, Tjelesna slika) što je ukazalo na nejasnost i ambivalentnost pitanja. U tablici 12 prikazani su rezultati faktorske analize IMPACT-III upitnika.

TABLICA 12. Predložena faktorska struktura IMPACT-III (HR) upitnika s rotiranim opterećenjima čestica i izvornom kategorizacijom za svako pitanje (N=104)

Pitanja	Faktor 1	Faktor 2	Faktor 3	Faktor 4	Faktor 5	Originalna domena
Simptomi (10 pitanja)						
35: Koliko si često u zadnja dva tjedna bio u stanju ići u školu?	0,789	0,165	0,218	-0,044	0,071	Socijalno funkcioniranje
28: Kako si se osjećao u zadnja dva tjedna?	0,760	0,096	0,236	0,325	0,237	Sistemske simptome
17: Da li si se zabavljao u zadnja dva tjedna?	0,751	0,183	0,175	0,027	0,009	Socijalno funkcioniranje
1: Koliko te jako bolio trbuh u zadnja dva tjedna?	0,707	-0,050	-0,048	0,381	0,216	Crijevni simptomi
9: Koliko si često u zadnja dva tjedna morao propustiti nešto (hobije, igranje, proslave) zbog svoje upalne bolesti crijeva?	0,685	0,138	0,267	-0,088	0,325	Socijalno funkcioniranje
6: Koliko si imao energije u zadnja dva tjedna?	0,623	0,110	-0,124	0,460	0,104	Sistemske simptome
21: Koliko si često u zadnja dva tjedna osjećao mučninu u želucu?	0,621	0,164	0,109	0,355	0,078	Crijevni simptomi
32: Koliko si bio umoran u zadnja dva tjedna?	0,540	0,139	0,088	0,525	0,155	Sistemske simptome
3: Koliko često u zadnja dva tjedna nisi mogao jesti ono što si htio zbog svoje upalne bolesti crijeva?	0,506	0,465	-0,263	0,039	0,025	Crijevni simptomi
4: Koliko često si u zadnja dva tjedna brinuo što ti se stanje pogoršalo (simptomi bolesti su se pojačali)?	0,490	0,323	-0,096	0,011	0,441	Emocionalno funkcioniranje

Strepnja (9 pitanja)						
12: Koliko često pomisliš da nije pošteno što imaš upalnu bolest crijeva?	0,136	0,796	0,151	-0,045	0,105	Emocionalno funkcioniranje
24: Koliko te često brine da ćeš možda morati ići na operaciju?	-0,099	0,699	0,104	0,006	0,217	Postupci/intervencije
11: Koliko se često brineš o zdravstvenim problemima koje ćeš možda imati u budućnosti?	0,131	0,672	0,020	0,144	0,330	Emocionalno funkcioniranje
5: Koliko ti smeta što imaš bolest koja neće samo tako nestati?	0,145	0,653	0,096	0,447	0,106	Emocionalno funkcioniranje
13: Da li te u zadnja dva tjedna ikada razljutilo što imaš upalnu bolest crijeva?	0,335	0,607	0,274	-0,077	0,105	Emocionalno funkcioniranje
16: Da li ti je neugodno što imaš bolest crijeva?	0,159	0,565	0,252	0,294	-0,119	Emocionalno funkcioniranje
14: Misliš li da ti je nametnuto previše pravila ili ograničenja zbog tvoje upalne bolesti crijeva?	0,326	0,535	0,204	0,179	-0,139	Socijalno funkcioniranje
26: Trudiš li se da drugi ljudi ne saznaju za tvoju upalnu bolest crijeva?	0,008	0,485	0,464	0,152	0,137	Socijalno funkcioniranje
8: Kako tvoja upalna bolest crijeva utječe na tvoju obitelj?	0,119	0,434	0,278	0,213	0,101	Socijalno funkcioniranje
Socijaliziranje (7 pitanja)						
18: Da li ti je teže naći prijatelje zbog tvoje upalne bolesti crijeva?	0,132	0,137	0,813	0,023	0,077	Socijalno funkcioniranje
23: Da li te druga djeca maltretiraju ili te izbjegavaju zbog tvoje upalne bolesti crijeva ili zbog liječenja?	-0,018	0,047	0,783	0,040	-0,052	Socijalno funkcioniranje

20: Brine li te da ne možeš izaći na spoj ili imati curu/dečka zbog svoje upalne bolesti crijeva?	0,145	0,267	0,555	0,004	0,291	Socijalno funkcioniranje
34: Da li te tvoja upalna bolest crijeva ometa da se baviš sportom onako kako bi to želio?	0,320	0,283	0,486	0,136	0,404	Socijalno funkcioniranje
27: Da li ti tvoja upalna bolest crijeva otežava odlazak na put ili na praznike?	0,347	0,222	0,471	0,322	0,092	Socijalno funkcioniranje
30: Misliš li da imaš nekoga s kime možeš pričati o svojoj upalnoj bolesti crijeva?	0,086	0,111	0,456	0,305	-0,178	Socijalno funkcioniranje
33: Kako se osjećaš s obzirom na svoju visinu?	0,132	0,218	0,350	0,322	-0,224	Tjelesna slika
Tjelesna slika(4 pitanja)						
15: Što misliš o svom izgledu?	-0,056	-0,034	0,234	0,659	0,274	Tjelesna slika
7: Kako se osjećaš s obzirom na svoju težinu?	0,223	0,133	0,015	0,600	-0,020	Tjelesna slika
29: Jesi li zadovoljan svojim životom?	0,155	0,266	0,475	0,540	0,018	Emocionalno funkcioniranje
2: Koliko ti smeta što piješ lijekove?	0,101	0,424	0,047	0,432	0,151	Postupci/intervencije
Zabrinutost za stolicu (3 pitanja)						
19: Koliko se često brineš što ti je stolica krvava (kod pražnjenja crijeva)?	0,140	0,191	-0,004	0,026	0,717	Crijevni simptomi
25: Koliko često si se u zadnja dva tjedna bojao da će ti se naglo dogoditi nužda ili da nećeš stići do zahoda na vrijeme?	0,202	0,132	0,271	0,168	0,687	Crijevni simptomi

10: Koliko te često u zadnja dva tjedna smetao proljev?	0,339	-0,133	0,133	-0,020	0,396	Crijevni simptomi
Pitanja koja se nisu imala dovoljno visoko opterećenje						
22: Što misliš o pretragama koje moraš obaviti?	0,089	0,277	0,227	0,224	-0,188	Postupci/intervencije
31: Koliko si često u zadnja dva tjedna morao pustiti vjetrove?	0,078	0,118	-0,112	0,080	0,286	Crijevni simptomi
Masni tisak ukazuje u koji faktor su pitanja imala najviše opterećenje. Masni kurziv ukazuje pitanja koja su imala visoko opterećenje (>0,30) na dodatne faktore.						

5.1.3. Konkurentna valjanost

Usporedbom domena IMPACT-III (HR) i PedsQL™ upitnika sve korelacije su bile značajne ($P < 0,001$), a bile su najjače kada su uspoređene domene koje opisuju isti ili sličan aspekt kvalitete života (tablica 13):

1. Simptomi: Tjelesno zdravlje ($r = 0,75$)
2. Strepnja: Emocionalno funkcioniranje ($r = 0,57$)
3. Socijaliziranje: Psihosocijalno zdravlje ($r = 0,61$), Socijalno funkcioniranje ($r = 0,57$) i Školsko funkcioniranje ($r = 0,58$)
4. Tjelesna slika: Psihosocijalno ($r = 0,57$) i Tjelesno zdravlje ($r = 0,52$)

Faktor Zabrinutost za stolicu je imao samo umjerenu korelaciju kada je uspoređen s domenom Tjelesnog ($r = 0,39$) i Psihosocijalnog zdravlja ($r = 0,31$) PedsQL™ upitnika.

TABLICA 13. Korelacije ukupnog rezultata i 5 faktora IMPACT-III (HR) upitnika s generičkim instrumentom (PedsQL™) i njegovim podskalama (N=98)

IMPACT-III (HR) faktori	PedsQL	PedsQL	PedsQL	PedsQL	PedsQL	PedsQL
	Ukupno	Psihosocijalno	Tjelesno	Emocionalno	Socijalno	Škola
1. Simptomi	0,691	0,559	0,754	0,490	0,415	0,497
2. Strepnja	0,513	0,481	0,464	0,569	0,389	0,269 ^a
3. Socijaliziranje	0,630	0,612	0,538	0,397	0,565	0,583
4. Tjelesna slika	0,593	0,571	0,515	0,488	0,507	0,460
5. Zabrinutost za stolicu	0,368	0,305 ^b	0,393	0,262 ^c	0,206 ^d	0,286 ^e
Ukupni rezultat	0,738	0,660	0,713	0,610	0,533	0,526

PedsQL=Pediatric Quality of Life Inventory. Sve korelacije su $P < 0,0001$ osim ^a, ^b, ^c, ^d, ^e koje su iznosile: $P = 0,008$, $P = 0,002$, $P = 0,009$, $P = 0,042$ i $P = 0,004$.

5.1.4. Diskriminantna valjanost

Ukupni IMPACT-III (HR) rezultat je bio značajno viši (bolja kvaliteta života) kod pacijenata u remisiji ($148,05 \pm 13,94$, $N=54$) nego kod pacijenata s aktivnom bolesti ($139,27 \pm 18,81$, $N=37$ za blago aktivnu; $124,63 \pm 19,73$, $N=8$ za umjereno/teško aktivnu) ($P < 0,001$). ANOVA je pokazala značajne razlike u HRQOL rezultatima između različitih skupina aktivnosti bolesti za skalu Simptoma ($F = 10,98$, $P < 0,001$), Socijaliziranja ($F = 9,18$, $P < 0,001$) i Zabrinutosti za stolicu ($F = 10,44$, $P < 0,001$) (tablica14).

TABLICA 14. Srednje vrijednosti ukupni rezultata i rezultata domena ($\pm$ SD) IMPACT-III (HR) upitnika za cijeli uzorak te skupine neaktivne, blago i umjereno/teško aktivne bolesti

Naziv domena (faktora)	Br. čestica	Raspon skale	Cijeli uzorak N=104	Neaktivna N=59	Blago aktivna N=37	Umjereno/ teško aktivna N=8
1: Simptomi ^a	10	0-100	77,6 $\pm$ 18,0	83,8 $\pm$ 11,8	71,4 $\pm$ 21,2*	60,9 $\pm$ 20,7*
2: Strepnja ^a	9	0-100	70,1 $\pm$ 17,8	72,7 $\pm$ 16,2	68,6 $\pm$ 19,3 [#]	58,7 $\pm$ 18,2 [#]
3: Socijaliziranje ^a	7	0-100	87,2 $\pm$ 12,7	91,2 $\pm$ 8,9	83,2 $\pm$ 14,6*	75,9 $\pm$ 16,1*
4: Tjelesna slika ^a	4	0-100	77,1 $\pm$ 14,6	78,0 $\pm$ 14,8	76,6 $\pm$ 13,7 [#]	71,9 $\pm$ 18,3 [#]
5: Zabrinutost za stolicu ^a	3	0-100	85,3 $\pm$ 18,0	89,6 $\pm$ 14,0	83,8 $\pm$ 17,8 [#]	61,5 $\pm$ 26,3**
Ukupni rezultat	35	35-175	143,1 $\pm$ 17,5	148,1 $\pm$ 13,9	139,3 $\pm$ 18,8*	124,6 $\pm$ 19,7**

N=broj ispitanika; SD=standardna devijacija. ^aZbroj čestica u specifičnim domenama je transformiran u skalu od 0 (najlošija kvaliteta života) do 100 (najbolja kvaliteta života); * $P < 0,05$, ** $P < 0,001$ ukazuju statistički značajnu razliku pojedinog rezultata u usporedbi sa skupinom u remisiji; [#]bez statističke značajnosti.

5.1.5. Minimalna klinički vrijedna razlika (MCID)

SEM, standardna pogreška aritmetičke sredine, koja predstavlja MCID za svaku skalu, iznosila je od 4,9-11,4 jedinica (tablica 15).

TABLICA 15. Standardna pogreška aritmetičke sredine ukupnog rezultata i rezultata domena IMPACT-III (HR) upitnika za cijeli uzorak (N=104).

Naziv domena (faktora)	Br. čestica	Raspon skale	SEM
1: Simptomi	10	0-100	6,0
2: Strepnja	9	0-100	6,7
3: Socijaliziranje	7	0-100	6,5
4: Tjelesna slika	4	0-100	8,8
5: Zabrinutost za stolicu	3	0-100	11,4
Ukupni rezultat	35	35-175	4,9

SEM=standardna pogreška aritmetičke sredine

5.1.6. Kvalitativni rezultati

Na kraju IMPACT-III (HR) upitnika ispitanici su mogli svojim riječima napisati bilo kakve komentare koje su smatrali važnim za dodati. Komentari su istaknuli koji crijevni simptomi ili intervencije najviše utječu na život i funkcioniranje pacijenta. Navodili su grčeve u trbuhu nakon što pojedu određenu hranu ili ukoliko sudjeluju u sportu više nego uobičajeno. Također su istaknuli strepnju zbog budućih kolonoskopija. Neki od pacijenata su preporučili preformulaciju pitanja koja se tiču pijenja lijekova kako bi bila prikladna za sve pacijente (ovaj pacijent nije uzimao ikakvu terapiju tijekom procjene kvalitete života). Jedna pacijentica je dodala kako se upitnik previše usredotočuje da je upalna bolest crijeva uzrok svih problema koje dožive (“uzrok svih sivih misli i teških trenutaka u životu”), što nije smatrala točnim. Drugi su komentirali neprikladnost ispitivanja da li imaju curu, odnosno dečka, budući da su još premladi za to. Nametanje ideje da su posebni zato što imaju upalnu bolest crijeva i na taj način izoliranjem od društva nisu smatrali potrebnim. Drugi se nisu htjeli isticati od vršnjaka i htjeli su živjeti normalno, kao svi ostali, unatoč nekim ograničenjima, osobito u bavljenju sportom.

5.2. Psihometrijska validacija SHS upitnika

Na temelju rezultata 94 ispitanika koja su ispunili SHS prema danim uputama, pouzdanost je zadovoljavajuća uz Crombachov $\alpha=0,74$. Budući da je upitnik sastavljen iz samo 4 pitanja koja pojedinačno predstavljaju 4 zasebne dimenzije zdravlja (Simptomi, Socijalno funkcioniranje, Briga oko bolesti i Opće blagostanje), faktorska analiza nije bila smisljena. Testiranjem pouzdanosti prikazano je kako uklanjanjem pitanja broj 3, koje odražava brigu zbog bolesti, raste vrijednost α na 0,81.

U usporedbi sa skupinom pacijenata u remisiji, pacijenti u aktivnoj bolesti (blaga i umjereno/teško aktivna bolest) su imali značajno više rezultate (lošija kvaliteta zdravlja) u prve dvije domene SHS-a (Simptomi i Socijalno funkcioniranje) dok su u druge dvije (Briga i Opće blagostanje) samo prikazivali trend porasta rezultata s rastom stupnja aktivnosti bolesti. Navedeni rezultati su prikazani u tablici 16.

TABLICA 16. Rezultati podskala SHS upitnika u uzorku te po skupinama aktivnosti bolesti tijekom prve procjene

	Medijan uzorka (iqr)	Remisija medijan (iqr)	Blaga medijan (iqr)	Umjereno/teška medijan (iqr)	
Podskala (raspon)	(N=94)	(N=52)	(N=34)	(N=8)	<i>P</i>
Simptomi (0-100)	7,0 (0-25,0)	3,5 (0-15,8)	12,5 (1,8-34,5)	21,0 (5,0-41,0)	0,022
Funkcija (0-100)	6,0 (0-34,5)	3,0 (0-20,0)	7,5 (1,5-52,0)	50,0 (13,5-64,5)	0,003
Briga (0-100)	18,0 (4,0-47,0)	13,0 (2,3-45,3)	20,5 (4,8-46,3)	44,5 (33,0-65,3)	0,085
Opće blagostanje (0-100)	4,0 (0-18,5)	3,5 (0-15,3)	4,5 (0-30,3)	8,5 (4,0-27,0)	0,251

N=broj ispitanika; iqr=interkvartilni raspon. Statistička značajnost ispitana je između pacijenata u remisiji i pacijenata s aktivnom bolesti. Masno su otisnute statistički značajne *P* vrijednosti.

Kod testiranja konkurentne valjanosti, usporedbom s drugim validiranim HRQOL upitnicima, u ispitanom uzorku rezultati pojedinih SHS domena prikazivali su umjerenu do jaku korelaciju sa sukladnim domenama IMPACT-III (HR) i PedsQL™ upitnika koja je bila jača nego korelacija s nesukladnim domenama. Jedino je SHS domena Socijalnog funkcioniranja pokazivala jaču korelaciju s nesukladnim, prvim faktorom IMPACT-III (HR) upitnika: Simptomi ($r = 0,62$). Sve ispitane korelacije su bile značajne ($P < 0,05$). Pearsonovi korelacijski koeficijenti između odgovora na pitanja SHS-a i ukupnih rezultata i podskala drugih validiranih HRQOL upitnika (IMPACT-III (HR) i PedsQL™) su prikazani u tablici 17.

TABLICA 17. Pearsonovi korelacijski koeficijenti (r) između SHS pitanja i podskala drugih validiranih HRQOL instrumenata (N=90)

Podskale drugih HRQOL mjera	SHS Simptomi	SHS Funkcija	SHS Briga	SHS Blagostanje
Simptomi				
Tjelesno zdravlje (PedsQL™)	-0,45	-0,50	-0,44	-0,40
Faktor 1: Simptomi (IMPACT-III (HR))	-0,65	-0,62	-0,56	-0,48
Faktor 5: Zabrinutost za stolicu (IMPACT-III (HR))	-0,36	-0,32 ^f	-0,30 ^g	-0,27 ^h
Funkcija				
Socijalno funkcioniranje (PedsQL™)	-0,36	-0,50	-0,38	-0,43
Školsko funkcioniranje (PedsQL™)	-0,39	-0,41	-0,34 ^c	-0,34 ^c
Faktor 3: Socijaliziranje (IMPACT-III (HR))	-0,36	-0,58	-0,51	-0,45
Briga				
Psihosocijalno zdravlje (PedsQL™)	-0,38	-0,47	-0,52	-0,45
Emocionalno funkcioniranje (PedsQL™)	-0,20 ^a	-0,28 ^b	-0,56	-0,37
Faktor 2: Strepnja (IMPACT-III (HR))	-0,25 ^d	-0,38	-0,72	-0,35 ^c
Faktor 4: Tjelesna slika (IMPACT-III (HR))	-0,24 ^e	-0,42	-0,51	-0,36
Opće blagostanje				
PedsQL™ ukupni rezultat	-0,43	-0,52	-0,51	-0,50
IMPACT-III (HR) ukupni rezultat	-0,51	-0,61	-0,71	-0,50

HRQOL= kvaliteta života ovisna o zdravlju; PedsQL™=Pediatric Quality of Life Inventory. Korelacije za koje se inicijalno pretpostavilo da podupiru konkurentnu valjanost otisnute su masno. Sve $P < 0,0001$ osim ^a, ^b, ^c, ^d, ^e, ^f, ^g, ^h koji iznose $P=0,066$, $P=0,007$, $P=0,001$, $P=0,015$, $P=0,019$, $P=0,002$, $P=0,003$; $P=0,009$.

Osjetljivost na promjene ispitana je u 41 pacijenata (44%) koji su u drugoj (nakon 6 mjeseci) ili trećoj procjeni (nakon 12 mjeseci) ponovo ispunili SHS. Iz analize su izbačeni pacijenti koji su imali aktivnu bolest u oba mjerenja (N=14). Promjena u stupnju aktivnosti bolesti zabilježena je u 13 pacijenata: 5 pacijenata je bilo u remisiji u prvom mjerenju, ali su tijekom praćenja razvili relaps; 8 pacijenata je u prvom ispitivanju bilo u relapsu, a ponovnim mjerenjem nakon 6-12 mjeseci su bili u remisiji. Kod ovih pacijenata zabilježena je statistički značajna promjena na tri pitanja, u očekivanim smjerovima, između ponavljanih mjerenja ($P<0,05$), izuzev kod posljednjeg koje ispituje opće blagostanje. Četrnaest pacijenata je ostalo u stabilnoj remisiji u periodu praćenja. Njihovi SHS rezultati su ostali nepromijenjeni. Medijani SHS skala u dva mjerenja, kao i stupnjevi statističke značajnosti, su prikazani u tablici 18.

TABLICA 18. Osjetljivost SHS upitnika na promjene aktivnosti bolesti tijekom perioda praćenja od 6-12 mjeseci

Domene SHS	Stabilna remisija (N=14)			Promjena u aktivnosti bolesti (N=13)		
	Remisija	Remisija	<i>P</i>	Remisija	Aktivna bolest	<i>P</i>
Simptomi	3 (0-28)	17 (3-39)	0,374	6 (0-8)	12 (3-27)	0,032
Funkcija	5 (0-22)	8 (3-21)	0,476	2 (0-9)	11 (5-56)	0,008
Briga	13 (2-62)	22 (4-47)	0,480	6 (1-15)	30 (3-45)	0,021
Opće blagostanje	3 (0-23)	7 (0-31)	0,262	1 (0-13)	8 (1-18)	0,515

Skala rezultata kreće se u rasponu od 0-100 gdje viša vrijednost označava lošiju kvalitetu života. Pacijenti s aktivnim bolestima u oba mjerenja su isključeni (N=14). Značajnost je testirana Wilcoxonovim testom ($P<0,05$). Masno su otisnute statistički značajne *P* vrijednosti. Rezultati su prikazani kao medijani i interkvartilni raspon (25.-75. percentila).

5.3. Usporedba kvalitete života oboljelih s kontrolnim uzorkom

Uzorak pacijenata koji su ispunili generički upitnik kvalitete života uspoređen je s objavljenim rezultatima psihometrijske validacije hrvatske verzije istog upitnika, PedsQL™ 4.0, a koji je proveden na uzorku od 152 zdrave djece u sklopu projekta “Psihosocijalni aspekti zdravlja djece i adolescenata” (90). U tablici 19 prikazane su srednje vrijednosti i standardne devijacije u oba uzorka kao i stupanj statističke značajnosti između vrijednosti, kako za ukupni rezultat tako i po pojedinim domenama, izuzev za psihosocijalnu subskalu budući da ista nije objavljena za kontrolne ispitanike. Statistički značajna razlika zabilježena je samo za dvije subskale. Djeca s upalnim bolestima crijeva pokazala su značajno više rezultate u Emocionalnom funkcioniranju, a značajno niže u Školskom funkcioniranju.

TABLICA 19. Srednje vrijednosti rezultata generičkog upitnika između kontrolnog uzorka i ispitanika.

	Kontrolni uzorak	Uzorak pacijenata	<i>P</i>
	Srednje vrijednosti (±SD)	Srednje vrijednosti (±SD)	
PedsQL™ skale	N=152	N=98	
PedsQL™ ukupni rezultat	78,22 (12,04)	76,84 (14,66)	0,417
Tjelesno zdravlje	77,85 (14,50)	76,95 (18,48)	0,667
Emocionalno funkcioniranje	68,10 (17,50)	72,70 (17,14)	0,041
Socijalno funkcioniranje	90,47 (13,60)	87,14 (15,04)	0,071
Školsko funkcioniranje	76,51 (16,10)	70,21 (18,28)	0,005

PedsQL™=Pediatric Quality of Life Inventory; N=broj ispitanika; SD=standardna devijacija. Statistička značajnost kod $P<0,05$. Viši rezultat ukazuje na bolju kvalitetu života.

S obzirom na dobivene rezultate učinjena je stratifikacija osnovnog uzorka po skupinama aktivnosti bolesti (tablica 20). Analiza je pokazala značajnu razliku za ukupni rezultat i domenu Tjelesnog zdravlja PedsQL™ upitnika ($P<0,05$), gdje su pacijenti u aktivnoj bolesti imali lošiju kvalitetu života od zdrave djece. Između pacijenata u remisiji i kontrolnog uzorka potvrđena je značajna razlika isključivo u rezultatima Emotivnog funkcioniranja ($P<0,01$), s višim vrijednostima u ispitanika s IBD-om. Pacijenti s umjerenom do teško aktivnom bolesti su imali značajno niže rezultate Socijalnog funkcioniranja u usporedbi s kontrolnim uzorkom ($P<0,05$). Značajno niže vrijednosti Školskog funkcioniranja evidentirane su između kontrolnog uzorka i pacijenata s blago-aktivnom bolesti ($P<0,0001$), dok je sa umjerenom/teško aktivnu bolest prikazan samo trend pada rezultata bez statističke značajnosti.

TABLICA 20. Usporedba doživljene kvalitete života mjerene generičkim upitnikom između skupina aktivnosti bolesti i kontrolnog uzorka

	Kontrolni uzorak	Remisija	Blaga	Umjereno/teška
	Srednje v. ($\pm$ SD)	Srednje v. ($\pm$ SD)	Srednje v. ($\pm$ SD)	Srednje v. ($\pm$ SD)
PedsQL™ skale	N=152	N=56	N=34	N=8
PedsQL™ ukupni rezultat	78,22 (12,04)	80,51 (13,10) ⁿ	72,76 (14,88)*	69,02 (17,56)*
Tjelesno zdravlje	77,85 (14,50)	81,81 (13,58) ⁿ	71,42 (20,73)*	66,41 (28,19)*
Emocionalno funkcioniranje	68,10 (17,50)	75,18 (16,07)**	70,44 (18,80) ⁿ	65,00 (15,35) ⁿ
Socijalno funkcioniranje	90,47 (13,60)	88,30 (15,70) ⁿ	86,76 (14,35) ⁿ	80,63 (12,94)*
Školsko funkcioniranje	76,51 (16,10)	75,18 (18,81) ⁿ	63,24 (16,74)***	65,63 (20,95) ⁿ

PedsQL™=Pediatric Quality of Life Inventory; N=broj ispitanika; SD=standardna devijacija. ⁿ=nema statističke značajnosti u usporedbi s kontrolnim uzorkom. Statistički značajna razlika u usporedbi s kontrolnim uzorkom: * $P<0,05$; ** $P<0,01$; *** $P<0,0001$. Viši rezultat odgovara boljoj kvaliteti života.

Sljedeća učinjena podjela uzorka je po tipu IBD-a. U tablicama 21 i 22 prikazane su srednje vrijednosti rezultata pacijenata s CD odnosno UC u usporedbi sa zdravim uzorkom. Između pacijenata s CD i kontrolama nisu nađene statistički značajne razlike. Međutim, pacijenti s UC izvještavali su doživljenu kvalitetu života značajno nižom u usporedbu s kontrolnim uzorkom, kako za ukupni rezultat, tako i za pojedine domene, izuzev za Emocionalno funkcioniranje.

TABLICA 21. Usporedba kontrolnog uzorka i ispitanika s Crohnovom bolesti

	Kontrolni uzorak	Crohnova bolest	P-value
	Srednje vrijednosti ($\pm$ SD)	Srednje vrijednosti ($\pm$ SD)	
PedsQL™ skale	N=152	N=70	
PedsQL™ ukupni rezultat	78,22 (12,04)	78,96 (13,01)	0,679
Tjelesno zdravlje	77,85 (14,50)	79,56 (16,00)	0,430
Emocionalno funkcioniranje	68,10 (17,50)	73,00 (17,20)	0,052
Socijalno funkcioniranje	90,47 (13,60)	89,21 (14,06)	0,526
Školsko funkcioniranje	76,51 (16,10)	73,71 (16,87)	0,237

TABLICA 22. Usporedba kontrolnog uzorka i ispitanika s ulceroznim kolitisom

	Kontrolni uzorak	Ulcerozni kolitis	P
	Srednje vrijednosti ($\pm$ SD)	Srednje vrijednosti ($\pm$ SD)	
PedsQL™ skale	N=152	N=28	
PedsQL™ ukupni rezultat	78,22 (12,04)	71,54 (17,28)	0,013
Tjelesno zdravlje	77,85 (14,50)	70,43 (22,61)	0,025
Emocionalno funkcioniranje	68,10 (17,50)	71,96 (17,29)	0,284
Socijalno funkcioniranje	90,47 (13,60)	81,96 (16,41)	0,004
Školsko funkcioniranje	76,51 (16,10)	61,11 (21,36)	<0,0001

PedsQL™=Pediatric Quality of Life Inventory; N=broj ispitanika; SD=standardna devijacija. Viši rezultat ukazuje na bolju kvalitetu života.

5.4. Doživljaj kvalitete života od strane posrednika

U 89 ispitanika (85,6%) jedan od roditelja je istovremeno i neovisno ispunio posrednički obrazac generičkog HRQOL upitnika: PedsQL™. U uzorku roditelja dominirale su majke (N=86) sa samo tri oca koja su ispunili upitnik. Zbog malog broja muških skrbnika izvještaji očeva i majki su spojeni u jednu cjelinu. Sve podskale u posredničkom izvješću su dosegle minimalni standard unutarnje pouzdanosti od 0,70 ($\alpha=0,79-0,89$) dok je Crombach alfa za ukupni rezultat iznosio više od 0,90 ($\alpha=0,93$).

Sukladnost u odgovorima po pojedinim domenama između roditelja i djece za cijeli uzorak je prikazana u tablici 23 (N=89 uparenih procjena HRQOL-a). Za ukupni PedsQL™ rezultat i dvije domene (Psihosocijalno zdravlje i Emocionalno funkcioniranje) dokazana je statistički značajna razlika, za koje su roditelji izvještavali nižu kvalitetu života nego njihova djeca. Usuglašenost je bila umjerena za dimenziju socijalnog funkcioniranja te dobra za ukupni rezultat i preostale 4 domene. Iako su dvije domene (Psihosocijalno zdravlje i Emocionalno funkcioniranje) imale dobre korelacijske koeficijente (0,718 i 0,662), njihovi su se srednji rezultati statistički značajno razlikovali između djece i roditelja. Ovaj, naizgled oprečni, rezultat govori u prilog kako roditelji izvještavaju niže skorove za navedene domene, međutim dječji i roditeljski skorovi rastu i padaju po istom obrascu, i to u pomaku – koja odgovara statistički značajnoj razlici između skorova. To ukazuje na sustavno više rezultate u djece (i niže u roditelja) u opisanim domenama.

TABLICA 23. Podudarnost procjene HRQOL-a između djeteta i njegovog roditelja

PedsQL™ skala	Srednji djetetov rezultat (±SD)	Srednji roditeljski rezultat (±SD)	t-test: <i>P</i>	ICC
PedsQL™ ukupni rezultat	76,22 (14,47)	73,47 (16,79)	0,020	0,765
Tjelesno zdravlje	76,13 (18,67)	75,07(21,08)	0,461	0,779
Psihosocijalno zdravlje	76,20 (14,30)	72,62 (16,87)	0,006	0,718
Emocionalno funkcioniranje	72,13 (16,67)	67,64 (20,17)	0,007	0,662
Socijalno funkcioniranje	87,63 (15,18)	83,65 (17,35)	0,065	0,581
Školsko funkcioniranje	69,49 (19,10)	66,19 (21,23)	0,078	0,636

SD=standardna devijacija; ICC=interklasni korelacijski koeficijent. Viši rezultat ukazuje na bolju kvalitetu života.

Pearsonovi korelacijski koeficijenti između pojedinih domena dječjeg i roditeljskog izvješća su prikazani u tablici 24 i pokazuju kako je korelacija najjača između sukladnih domena djetetovog i posredničkog izvješća izuzev za podskalu socijalnog funkcioniranja.

TABLICA 24. Korelacija pojedinih domena dječjeg i roditeljskog PedsQL™ upitnika

CF \ PF	PedsQL™ ukupno	Psihosocijalno	Tjelesno	Emocionalno	Socijalno	Škola
PedsQL™ ukupno	0,765	0,707	0,690	0,589	0,629	0,608
Psihosocijalno	0,703	0,718	0,531	0,584	0,617	0,647
Tjelesno	0,703	0,553	0,779	0,481	0,516	0,436
Emocionalno	0,599	0,639	0,414	0,662	0,469	0,506
Socijalno	0,560	0,570	0,426	0,449	0,581	0,453
Škola	0,600	0,590	0,487	0,370	0,508	0,636

CF = djetetovo izvješće; PF = roditeljsko izvješće

Utjecaj tipa IBD-a, stupnja aktivnosti bolesti, spola i dobi djeteta na usuglašenost izvješća kvalitete života između djece i roditelja prikazana je u tablici 25. Suglasnost je bolja kod pacijenata s UC-om nego s CD-om i to za ukupni rezultat te sve domene (odlična je za Tjelesno i Psihosocijalno zdravlje, 0,893 i 0,827). Međutim, konzistentan obrazac nije primjećen kod različitih skupina aktivnosti bolesti (remisija vs. aktivna bolest). Roditeljska suglasnost je veća za domenu Tjelesnog zdravlja u djece s aktivnom bolesti, ali manja za sve druge domene nego kod djece u remisiji. Obzirom na spol, suglasnost roditelja i djeteta je bila konzistentno viša za sve domene kod djevojčica nego dječaka, što je naročito izraženo u procjeni Tjelesnog zdravlja (0,870 vs. 0,419). Konačno, roditeljska usuglašenost je veća za djecu u dobi od 13 i više godina, osim kod tjelesne domene i školskog funkcioniranja (gdje je suglasnost bila veća kod roditelja mlađe djece).

TABLICA 25. Usuglašenost roditelja i djeteta prema tipu IBD-a, aktivnosti bolesti, spolu i dobi.

	Tip IBD-a		Aktivnost bolesti		Spol djeteta		Dob djeteta ^a	
	CD	UC	Remisija	Aktivna	Dječaci	Djevojčice	<13	≥13
PedsQL™ skala	N=63	N=26	N=51	N=38	N=41	N=48	N=26	N=63
PedsQL™ ukupni rezultat	0,653	0,876	0,741	0,757	0,543	0,858	0,703	0,788
Tjelesno zdravlje	0,662	0,893	0,664	0,797	0,419	0,870	0,788	0,775
Psihosocijalno zdravlje	0,633	0,827	0,730	0,691	0,620	0,782	0,669	0,744
Emocionalno funkcioniranje	0,607	0,784	0,728	0,591	0,566	0,700	0,666	0,668
Socijalno funkcioniranje	0,456	0,750	0,664	0,529	0,537	0,614	0,469	0,624
Školsko funkcioniranje	0,573	0,694	0,639	0,597	0,558	0,712	0,660	0,638

IBD=upalna bolest crijeva; CD=Crohnova bolest; UC=ulcerozni kolitis. ^aDob je prikazana u godinama.

Prikazani su interklasni korelacijski koeficijenti (ICC). Za sve uparene korelacije $P < 0,0001$.

5.5. Varijable specifične za IBD i doživljena kvaliteta života

Značajna razlika zabilježena je u ukupnim IMPACT-III (HR) rezultatima između djece s CD-om i UC-om ($145,7 \pm 16,0$ vs. $136,9 \pm 19,6$, $P = 0,019$), gdje niži rezultat ukazuje na lošiju kvalitetu života. U usporedbi rezultata pojedinih domena IMPACT-III (HR) upitnika između ove dvije skupine pacijenata značajne razlike bile su prisutne u svim rezultatima izuzev za faktore broj 2 i 4: Strepnja i Tjelesna slika (tablica 26).

TABLICA 26. Aritmetičke sredine i standardne devijacije IMPACT-III (HR) upitnika u bolesnika s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom

	Crohnova bolest	Ulcerozni kolitis	<i>P</i>
	Srednje vrijednosti ($\pm$ SD)	Srednje vrijednosti ($\pm$ SD)	
IMPACT-III (HR) skale	(N=74)	(N=30)	
Faktor 1: Simptomi ^a	79,9 (16,0)	71,8 (21,3)	0,036
Faktor 2: Strepnja ^a	71,2 (18,1)	67,4 (17,1)	0,326
Faktor 3: Socijaliziranje ^a	89,0 (12,3)	82,6 (12,9)	0,019
Faktor 4: Tjelesna slika ^a	78,8 (13,3)	72,9 (17,1)	0,062
Faktor 5: Zabrinutost za stolicu ^a	89,1 (14,6)	76,1 (22,1)	<0,001
Ukupni rezultat	145,7 (16,0)	136,9 (19,6)	0,019

^aZbroj odgovora na svako pitanje pojedine domene transformiran je u skalu od 0 (najlošija kvaliteta života) do 100 (najbolja kvaliteta života).

Između tipova IBD-a nađene su statistički značajne razlike u stupnju aktivnosti bolesti ($P=0,001$) i učestalosti hospitalizacije zbog relapsa ($P=0,024$). Ispitanici s UC-om rjeđe su bili u remisiji, češće su imali umjereno/teško aktivnu bolest te su češće bili hospitalizirani zbog relapsa unazad 6 mjeseci od ispitivanja (tablica 10).

Izuzev za tipove IBD-a, statistički značajne razlike u vrijednostima HRQOL upitnika nađene su za tri varijable u uzorku: **hospitalizirani unazad 6 mjeseci zbog relapsa, dosadašnja primjena kortikosteroida ili azatioprina.**

Pacijenti koji su unazad 6 mjeseci bili hospitalizirani zbog relapsa (N=26) su imali značajno niže vrijednosti ukupnog rezultata IMPACT-III (HR) upitnika ($132,4 \pm 18,3$) naspram nehospitaliziranih ($146,7 \pm 15,7$) ($P < 0,001$). U vrijeme ispitivanja, pacijenti koji nisu bili hospitalizirani zbog relapsa su češće bili u remisiji (68%) za razliku od prethodno hospitaliziranih (23%).

Pacijenti koji su u dosadašnjoj terapiji primali kortikosteroide (N=47) imali su značajno niže vrijednosti ukupnog rezultata IMPACT-III (HR) upitnika ($139,4 \pm 19,6$) naspram onih koji nikad nisu primali kortikosteroide ($146,2 \pm 14,9$) ($P = 0,047$). Pacijenti koji nisu primali kortikosteroide, u vrijeme ispitivanja, su češće bili u remisiji (74%) za razliku od onih koji su liječeni kortikosteroidima (36%).

Pacijenti koji su u dosadašnjoj terapiji primali azatioprin (N=41) imali su značajno niže vrijednosti ukupnog rezultata IMPACT-III upitnika (HR) ($137,6 \pm 18,3$) naspram onih koji nikad nisu primali azatioprin ($146,8 \pm 16,0$) ($P = 0,008$). Pacijenti koji nisu primali azatioprin, u vrijeme ispitivanja, su češće bili u remisiji (73%) za razliku od onih koji su liječeni azatioprinom (31%).

Značajne razlike ukupnih rezultata HRQOL upitnika nisu potvrđene među spolovima ($P = 0,299$), starijima i mlađima od 13 godina ($P = 0,100$), pacijenatima koji su bolesni kraće ili dulje od godine dana ($P = 0,681$), pozitivnima i negativnima na obiteljsku anamnezu IBD-a ($P = 0,917$), pacijentima s dosadašnjom primjenom 5-aminosalicilata ($P = 0,414$) ili metotreksata ($P = 0,118$). Navedeni rezultati prikazani su u tablici 27.

TABLICA 27. Razlike ukupnih rezultata IMPACT-III (HR) prema kategorijskim varijablama

Kategorijske varijable	N	IMPACT-III (HR): ukupni rezultat	P
Dječaci	49	145,02±14,48	0,299
Djevojčice	55	141,44±19,74	
Dob <13 godina	31	147,45±16,97	0,100
Dob ≥13 godina	73	141,29±17,48	
Trajanje IBD-a <1 godine	31	142,03±17,82	0,681
Trajanje IBD-a ≥1 godine	73	143,59±17,43	
Obiteljska anamneza pozitivna	8	143,75±12,19	0,917
Obiteljska anamneza negativna	96	143,07±17,89	
5-ASA – DA	95	143,56±16,53	0,414
5-ASA – NE	9	138,56±26,35	
Metotreksat – DA	15	136,6±19,92	0,118
Metotreksat – NE	89	144,22±16,9	

N=broj ispitanika.

Također, u kontinuiranim varijablama, značajne konzistentne korelacije nisu nađene između ukupnih rezultata HRQOL instrumenata i Z-vrijednosti tjelesne mase, visine i indeksa tjelesne mase te trajanja bolesti, vremena do postavljanja dijagnoze, laboratorijskih nalaza (SE, CRP, TRB, albumin, hematokrit), opsega bolesti ili njenih komplikacija (ekstraintestinalne manifestacije, stoma, perianalna bolest, operativni zahvati). Korelacije rezultata HRQOL upitnika i varijabli koja opisuju antropometrijske i laboratorijske vrijednosti odnosno varijabli koje opisuju operativno liječenje i komplikacije prikazani su u tablici 28 i u tablici 29.

TABLICA 28. Spearmanovi koeficijenti korelacije HRQOL rezultata i kontinuiranih varijabli

Kontinuirane varijable	IMPACT-III (HR) ukupni rezultat	PedsQL™ ukupni rezultat	SHS Simptomi	SHS Funkcioniranje	SHS Briga	SHS Blagostanje
Tjelesna masa	0,170	0,152	-0,014	-0,084	0,018	-0,015
(Z-vrijednost)	(0,085)	(0,135)	(0,896)	(0,421)	(0,864)	(0,883)
Tjelesna visina	0,149	0,135	0,051	-0,028	-0,057	0,074
(Z-vrijednost)	(0,130)	(0,185)	(0,629)	(0,790)	(0,584)	(0,480)
BMI	0,105	0,120	-0,036	-0,077	0,064	-0,064
(Z vrijednost)	(0,289)	(0,238)	(0,730)	(0,462)	(0,543)	0,541)
Mjeseci do dijagnoze	-0,075 (0,451)	-0,080 (0,434)	0,042 (0,689)	0,027 (0,798)	-0,091 (0,384)	0,054 (0,608)
Hematokrit	0,139 (0,160)	0,201 (0,047)	-0,121 (0,244)	-0,218 (0,035)	-0,192 (0,064)	-0,009 (0,930)
CRP	-0,119 (0,231)	-0,045 (0,662)	-0,107 (0,303)	0,093 (0,375)	0,123 (0,239)	0,037 (0,726)
Sedimentacija eritrocita	-0,128 (0,195)	-0,175 (0,085)	0,005 (0,961)	0,189 (0,067)	0,105 (0,313)	-0,033 0,753)
Trombociti	-0,160 (0,105)	-0,205 (0,043)	0,072 (0,489)	0,095 (0,363)	-0,020 (0,850)	0,088 (0,400)
Albumin	0,113 (0,252)	0,058 (0,573)	0,067 (0,523)	-0,004 (0,973)	-0,052 (0,620)	0,117 (0,263)

U zagradama su prikazane *P* vrijednosti. Masno su otisnute statistički značajne *P* vrijednosti.

TABLICA 29. Kendallovi koeficijenti korelacije HRQOL rezultata i varijabli komplikacija tijekom bolesti i operativnog liječenja

	IMPACT-III (HR) ukupni rezultat	PedsQL™ ukupni rezultat	SHS Simptomi	SHS Funkcioniranje	SHS Briga	SHS Blagostanje
Proksimalna zahvaćenost ^a	0,058 (0,479)	0,143 (0,089)	-0,064 (0,471)	-0,030 (0,738)	-0,115 (0,185)	-0,026 (0,765)
Perianalna bolest ^b	-0,125 (0,126)	-0,125 (0,138)	0,087 (0,322)	0,152 (0,085)	0,082 (0,343)	0,141 (0,111)
Ekstraintestinalne manifestacije ^c	-0,129 (0,114)	-0,163 (0,053)	0,122 (0,167)	0,127 (0,151)	0,152 (0,079)	0,098 (0,269)
Stoma	-0,069 (0,401)	-0,086 (0,309)	0,013 (0,884)	0,083 (0,346)	0,022 (0,803)	0,039 (0,661)
Neresekcijska operacija	-0,022 (0,785)	-0,066 (0,436)	-0,157 (0,076)	-0,006 (0,947)	-0,001 (0,99)	-0,002 (0,979)
Resekcijska operacija	-0,074 (0,366)	-0,119 (0,157)	0,017 (0,851)	0,046 (0,602)	0,040 (0,643)	-0,066 (0,457)
Proktokolektomija	-0,109 (0,181)	-0,189 (0,025)	0,110 (0,213)	0,144 (0,105)	-0,023 (0,787)	0,102 (0,252)

^aZahvaćenost proksimalne probavne cijevi od usta do lig. Treitz, ^bSamo za Crohnovu bolest, ^cuključuje febrilitet, artritis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum, stomatitis, granulomatozne lezije kože, primarni sklerozirajući kolangitis, ankilozantni spondilitis i sakroileitis.

U zagradama su prikazane *P* vrijednosti. Masno su otisnute statistički značajne *P* vrijednosti.

5.6. Prognostička valjanost upitnika kvalitete života

Između rezultata pojedinih prospektivnih ispitivanja kvalitete života (0, 6 i 12 mjeseci) nije nađena statistička značajna razilka (tablica 30).

TABLICA 30. ANOVA HRQOL rezultata pojedinih prospektivnih ispitivanja

HRQOL skale	Redoslijed ispitivanja			F	P
	0 mjeseci	6 mjeseci	12 mjeseci		
	Srednja	Srednja	Srednja		
	vrijednost ± SD	vrijednost ± SD	vrijednost ± SD		
	N=104 ^a	N=30 ^a	N=33 ^a		
	N=98 ^b	N=28 ^b	N=32 ^b		
	N=94 ^c	N=23 ^c	N=28 ^c		
IMPACT-III (HR) ukupni rezultat	143,13±17,47	146±15,04	140,48±20,26	0,766	0,466
PedsQL™					
Ukupni rezultat	76,84±14,66	76,55±14,03	78,63±13,44	0,219	0,803
Tjelesno zdravlje	76,95±18,48	76,34±17,93	79,30±17,42	0,251	0,778
Psihosocijalno zdravlje	76,79±14,46	76,67±13,23	78,28±13,36	0,151	0,860
Emocionalno funkcioniranje	72,70±17,14	73,93±15,11	74,38±17,07	0,146	0,864
Socijalno funkcioniranje	87,14±15,04	87,50±12,66	89,06±12,21	0,224	0,800
Školsko funkcioniranje	70,21±18,98	68,57±18,15	70,48±15,67	0,103	0,902
SHS					
Simptomi	16,22±21,09	12,22±13,26	17,04±18,91	0,458	0,633
Socijalno funkcioniranje	20,28±27,58	19,70±25,96	25,00±30,18	0,345	0,709
Briga za zdravlje	28,86±30,13	23,00±22,30	29,11±31,33	0,396	0,674
Opće blagostanje	13,18±18,97	11,70±13,16	12,18±17,17	0,082	0,921

^aBroj ispitanika koji je ispunio IMPACT-III (HR); ^bbroj ispitanika koji je ispunio PedsQL™; ^cbroj ispitanika koji je ispunio SHS.

Binarni logistički regresijski modeli predikcije utjecaja promjene IMPACT-III (HR) faktora na pojedine kliničke ishode (opseg bolesti prema Montrealskoj klasifikaciji, aktivnost bolesti, operativni zahvati, stupanj medikamentozne terapije te trenutna primjena EN, kortikosteroida, 5-ASA, azatioprina, metotreksata i anti-TNF α protutijela) su pokazali značajnost samo u slučaju promjene stupnja terapije ($P=0,030$). Taj regresijski model objašnjava 30,4% varijance te ispravno klasificira 80,7% ispitanika. Negativne promjene faktora 5 (Zabrinutost za stolicu) povećavaju šansu porasta razine medikamentoznog liječenja za više od 5 puta ($OR=5,3$; $95\%CI=1,2-24,2$, $N=57$) – kontrolirano za ostale faktore IMPACT-III (HR) upitnika (tablica 31). Pogoršanje stupnja terapije definiralo se kao uvođenje lijekova za indukciju remisije (EN i kortikosteroidi) te 5-ASA ako prije nisu imali medikamentoznu terapiju, potom azatioprina nakon 5-ASA, zatim metotreksata nakon azatioprina te završno infliksimaba (“bottom-up” pristup).

Modeli predikcije za ostale kliničke ishode, kao i model predikcije utjecaja promjene skala SHS upitnika bili su bez statističke značajnosti.

TABLICA 31. Omjeri šanse za negativne promjene skala IMPACT-III (HR) upitnika i eskalacije medikamentozne terapije

IMPACT-III (HR) skale	OR	95% CI za OR		<i>P</i>
		Gornja	Donja	
Faktor 1: Simptomi	1,067	0,226	5,047	0,935
Faktor 2: Strepnja	0,419	0,066	2,666	0,357
Faktor 3: Socijaliziranje	1,805	0,427	7,623	0,422
Faktor 4: Tjelesna slika	4,335	0,905	20,774	0,067
Faktor 5: Zabrinutost za stolicu	5,370	1,192	24,187	0,029
Ukupni rezultat	0,988	0,128	7,624	0,991

OR=omjer šanse; CI=koeficijent pouzdanosti. Masno su otisnute značajne vrijednosti.

6. RASPRAVA

Kao što je u uvodu obrazloženo, HRQOL upitnici valjani su pokazatelji stupnja zdravlja u bolesnika s kroničnim bolestima (16). Izuzev što daju odgovor na pitanje je li bolest prisutna (temeljem simptoma, narušenja anatomskog integriteta i znakova fizioloških disfunkcija), pružaju uvid u stupanj narušenosti tjelesnog, emocionalnog i socijalnog funkcioniranja (6). Procjena stupnja i opsega negativnog utjecaja kronične bolesti na zdravlje bolesnika nepotpuna je ukoliko je postavljena isključivo s gledišta zdravstvenog djelatnika ili nalazima dijagnostičkih pretraga (60). U osoba oboljelih od IBD-a, osobito u djece, ispitivanje je kvalitete života ključno zbog dugotrajnog negativnog utjecaja bolesti na rast, razvoj i buduće funkcioniranje (15). Štoviše, doživotni i nepredvidivi tijek, ograničavajući simptomi, povećan rizik operacija, komplikacija bolesti i razvoja nesposobnosti kao i porast incidencije i prevalencije čine IBD rastućim epidemiološkim i medicinskim problemom (8).

Veličina navedenog problema i nepostojanje lingvistički i metrijski validiranih specifičnih HRQOL upitnika u Hrvatskoj bili su razlogom pokretanja ove studije. Predloženim ciljevima istraživanja namjeravali smo dokazati radne hipoteze da se postojeći specifični HRQOL upitnici (IMPACT-III i SHS) mogu koristiti na našem području kao mjere negativnog utjecaja IBD-a te kao prognostički pokazatelji te da je stupanj i opseg narušenosti kvalitete života zavisao o stupnju aktivnosti bolesti.

U ovoj raspravi usporedit će se rezultati našeg rada s dosad objavljenim rezultatima drugih istraživanja. Na kraju, na temelju dobivenih rezultata, formulirati će se smjernice o mogućoj kliničkoj primjeni HRQOL upitnika radi poboljšanja, unapređenja i održavanja kvalitete života djece i adolescenata oboljelih od IBD-a.

6.1. Psihometrijska validacija IMPACT-III upitnika

Rezultati istraživanja potvrđuju da je IMPACT-III (HR) prikladan za procjenu kvalitete života ovisne o zdravlju u djece s upalnim bolestima crijeva. Nizak udio neodgovorenih pitanja ukazuje kako je upitnik razumljiv i nezahtjevan za ispunjavanje.

Budući da je u inicijalnom psihometrijskom testiranju jedna originalna domena (Postupci/intervencije) IMPACT-III upitnika imala nezadovoljavajuću unutarnju konzistenciju, provedena je faktorska analiza. Unutarnja konzistencija testira korelaciju među pitanjima te ispituje u kojoj mjeri pitanja unutar testirane domene mjere isti koncept. Cilj je svake faktorske analize odrediti temeljne domene (faktore) koje su odgovorne za korelacije između pojedinih čestica – pitanja. Svaka čestica numerički se izražava u terminima njezina faktorskog opterećenja, koje pokazuje koliko je u svakom pitanju za rezultat odgovoran neki faktor. Konačno, faktori dobiveni faktorskom analizom sadržajno se označuju prema kontekstu pitanja koje su u njima najviše opterećene (kod kojih je vrijednost faktorskog opterećenja najviša) (120). Faktorskom analizom određene su domene hrvatske adaptacije IMPACT-III upitnika koje opisuju isti koncept HRQOL-a.

Faktorska analiza IMPACT-III (HR) upitnika pokazala je da je 5-faktorska struktura najprikladnija za ispitivani uzorak, iako 2 pitanja nisu uključena u ovaj model. Zbog nedovoljnog opterećenja u specifični faktor ili jednakog opterećenja kroz više različitih faktora, ova pitanja su bila izbačena i u dvije neovisne validacijske studije (pitanje 22 u studiji provedenoj od Perrina i sur. (79) i pitanje 31 u studiji provedenoj od Ogdena i sur. (80)). Pet-faktorsku strukturu su također podržali Ogden

i sur. tijekom psihometrijske validacije IMPACT-III (UK) upitnika (80), dok je psihometrijska analiza IMPACT-II upitnika od strane Perrina i sur. u Sjedinjenim Državama (79) potvrdila 4-faktorsku strukturu. Šest originalnih domena zadržane su za kanadsku (10, 75) i nizozemsku verziju (76), ali njihova je struktura temeljena na kliničkoj relevantnosti i složenom procesu kliničke prosudbe nego na statističkoj procesu kao što je faktorska analiza.

Psihometrijska evaluacija je pokazala da IMPACT-III (HR) ima odličnu unutarnju strukturu dok su tri faktora demonstrirala dobru unutarnju pouzdanost ($\alpha=0,74-0,89$). Faktor 4, Tjelesna slika, i faktor 5, Zabrinutost za stolicu, svaki sa po 4 odnosno 3 pitanja, imali su samo granično prihvatljivu pouzdanost ($\alpha=0,64$ i $0,60$). Navedeni rezultati ukazuju da su pitanja unutar svake domene međusobno povezana i mjere opisani koncept. Za razliku od prijašnjih izvještaja (79), faktorska opterećenja pojedinih pitanja u specifične domene pokazuju da djeca i adolescenti uspješno razlikuju opće i crijevne simptome upalne bolesti crijeva. Naime, sva tri pitanja koja se tiču stolice su imala najviše opterećenje u neovisnom faktoru, odvojeno od drugih stavki originalnih simptomskih domena (Crijevni simptomi i Sistemski simptomi). Dodatna pitanja o stolici, možda bi mogla doprinijeti boljoj unutarnjoj pouzdanosti specifične domene (Zabrinutost za stolicu). Nadalje, odličan stupanj unutarnje konzistencije IMPACT-III (HR) upitnika (Cronbachov alfa = $0,92$) zadovoljava preporučene kriterije ($\alpha>0,90$) kod donošenja odluka nakon usporedbe rezultata između pojedinačnih pacijenta umjesto isključivo između skupina pacijenata (28).

Testiranje konkurentne valjanosti podržava hipotezu da IMPACT-III (HR) dobro mjeri kvalitetu života ovisnu o zdravlju u djece s upalnim bolestima crijeva u Hrvatskoj. Pacijenti koji su izvještavali lošiju kvalitetu života (preko PedsQL™ upitnika) imali su istodobno i niže ukupne rezultate IMPACT-III (HR) skale (lošija

kvaliteta života). Također, rezultati testiranja diskriminantne valjanosti podupiru činjenicu da pacijentov zdravstveni status utječe na odgovore u upitniku. Pacijenti u remisiji imali su značajno niže ukupne rezultate kvalitete života u usporedbi s pacijentima s blago ili umjereno-teško aktivnom bolesti. Stoga, IMPACT-III (HR) može uspješno razlikovati između inaktivne i aktivne bolesti. Međutim, ovo nije bio slučaj između pacijenata s blagom i umjereno/teško aktivnom bolesti gdje statistički značajna razlika u srednjim HRQOL rezultatima nije nađena unatoč statistički značajnim razlikama u srednjim skorovima indeksa aktivnosti bolesti, $P < 0,001$ (19,5 vs. 42,5 za PCDAI i 19,6 vs. 33,8 za PUCAI). Slične rezultate objavili su u validacijskoj studiji Otley i sur. (10) što je objašnjeno nedostatkom značajne razlike u srednjim skorovima indeksa aktivnosti bolesti. Na hrvatskom uzorku, mogućnost takve tvrdnje je ograničena malim brojem pacijenata u umjereno/teško aktivnoj bolesti ($N=8$). Diskriminantno svojstvo nije evidentirano za domene Strepnje i Tjelesne slike budući da statistički značajna razlika u srednjim rezultatima ovih domena nije primjećena između različitih skupina aktivnosti bolesti ($P = 0,93$ i $0,54$). Međutim, HRQOL rezultati su pratili trend pada s porastom aktivnosti bolesti. Ovaj nalaz odgovara rezultatima psihometrijske validacije IMPACT-III (UK) upitnika (80). Kod britanske verzije, srednji rezultati sadržajno sličnih domena (Brige/Strepnje oko IBD-a i Tjelesne slike) također se nisu statistički značajno razlikovali u bolesnika s različitim stupnjem aktivnosti bolesti. Ovaj nalaz pripisan je utjecaju drugih, neizmjenjenih čimbenika, pored težine aktivnosti bolesti, na stupanj koliko će se djeca brinuti oko svoje bolesti ili kako će doživjeti svoju tjelesnu sliku. Na temelju ovih nalaza, ne bi se trebalo očekivati da će domene Strepnje i Tjelesne slike moći razlučivati pacijente bez simptoma od onih s blagim ili težim simptomima (prema indeksima aktivnosti bolesti).

Do sada, minimalna klinički vrijedna razlika (MCID) za IMPACT-III upitnik nije utvrđena. MCID je bitan kliničarima i istraživačima u identificiranju minimalne vrijednosti HRQOL upitnika za koju pacijent opisuje promjenu stupnja zdravlja. Ta će informacija poslužiti u procjeni da li je primjenjeni tretman učinkovit ili ga treba mijenjati zbog negativnog utjecaja na HRQOL. U deskriptivnoj primjeni upitnika, vrijednost MCID-a će poslužiti u identificiranju klinički značajnih promjena u aspektima doživljene kvalitete života (121). To je po prvi put za IMPACT-III učinjeno u našem istraživanju. Prema dobivenim rezultatima, ukoliko se ukupni IMPACT-III (HR) rezultat u individualnog bolesnika poveća za >4,9 jedinica (tablica 15) nakon nekog terapijskog postupka to znači da bolesnik izvještava subjektivno bolji stupanj zdravlja i da je postupak bio učinkovit. Iako još nije usuglašena metodologija određivanja MCID-a (122), u ovom istraživanju korišten je distribucijski model koji se oslanja na statističke testove, poput standardne pogreške aritmetičke sredine, koja je upotrebljena u izračunu MCID-a za generički upitnik, PedsQL™ (123). Ovaj je pristup nezavisan o veličini uzorka, daje zadovoljavajući odgovor na veličinu varijance ponavljalog mjerenja i prikazan je u jedinicama ispitivanog upitnika (121). Drugi je pristup izračunavanje MCID-a na temelju promjena u klinički relevantnim skalama koje izvještava pacijent (npr. skala promjene općeg zdravlja u kojem pacijent izvještava da li je njegovo ukupno zdravstveno stanje isto, bolje ili lošije te u kojoj mjeri). Iako je ova metoda jednostavna i temeljena na pacijentovoj perspektivi, ograničena je nepreciznošću i izostankom pouzdanosti upotrebljene kliničke skale (122).

Zaključno, istraživanje je pokazalo da je IMPACT-III (HR) valjana i pouzdana mjera kvalitete života ovisne o zdravlju u djece s Crohnovom bolesti i ulceroznim kolitisom te da je najprikladnija 5-faktorska struktura temeljena na 33 pitanja.

6.2. Psihometrijska validacija SHS upitnika

SHS je potvrđen kao pouzdan, valjan i osjetljiv specifični HRQOL upitnik za odrasle bolesnike s CD-om (105) i UC-om (106). Dobra psihometrijska svojstva potvrđena su u međukulturološki adaptiranim verzijama (107, 108). Do sada SHS nije psihometrijski testiran na pedijatrijskim ispitanicima.

Na našem uzorku djece i adolescenata s upalnim bolestima crijeva, SHS je pokazao zadovoljavajuća psihometrijska svojstva. Valjanost je potvrđena značajno lošije doživljenom kvalitetom života u pacijenata s aktivnom bolešću naspram onih u remisiji. Time je dokazano kako SHS može uspješno razlikovati pacijente s aktivnom i inaktivnom bolešću. Međutim, to nije postignuto za pitanja koja ispituju brigu vezanu uz bolest i opće blagostanje već samo za Simptome i Socijalno funkcioniranje. Nadalje, valjanost je također potvrđena jakom i značajnom korelacijom pojedinih SHS pitanja i sukladnih podskala drugih validiranih HRQOL upitnika. Time se pokazalo da SHS mjeri HRQOL u djece s upalnim bolestima crijeva, a ne samo u odraslih. Međutim, izuzev korelacije sa sukladnim domenama ($r = 0,41-0,58$), kod pitanja socijalnog funkcioniranja zabilježena je jača korelacija s Tjelesnom zdravljem ($-0,50$) PedsQL™ upitnika, a osobito sa Simptomatskom domenom ($-0,62$) IMPACT-III (HR) instrumenta. Identični rezultati su zamijećeni u dvije psihometrijske validacije SHS-a na odraslim pacijentima s CD-om ($r = -0,72$ s Crijevnim simptomima IBDQ upitnika) (106) i UC-om ($r = -0,74$ s Crijevnim simptomima IBDQ upitnika) (105). Kompleksni obrazac korelacije ovog pitanja s drugim HRQOL instrumentima može se dijelom objasniti formulacijom pitanja koja neizravno ispituje utjecaj tegoba (simptoma) na uobičajene dnevne aktivnosti ("Da li problemi zbog tvoje upalne bolesti crijeva utječu na tvoje svakodnevne aktivnosti?"). Nadalje, korelacija pitanja

općeg blagostanja (“Koliko se općenito dobro osjećaš?”) bila je jaka isključivo za ukupne skorove drugih instrumenata dok je za pojedina domene bila slaba do umjerena (0,27-0,48). Ovaj rezultat je vjerojatno posljedica izostanka sličnog pitanja koje bi se ispitalo u PedsQL™ i IMPACT-III (HR) upitnicima. Korelacija SHS pitanja je za sve sukladne domene IMPACT-III (HR) upitnika bila jaka ($>0,50$), što je bilo i za očekivati s obzirom da su oba instrumenta specifična za pacijente s IBD-om. Jedino je korelacija s petim faktorom IMPACT-III (HR) upitnika bila umjerena ($r=0,36$), vjerojatno zbog vrlo uske specifičnosti pitanja, koje ispituje tegobe koje pacijenti imaju sa stolicom. Konačno, sva pitanja su pokazala jaki stupanj korelacije s ukupnim skorovima drugih validiranih HRQOL instrumenata, osobito specifičnim: IMPACT-III (HR) (0,50-0,71). Navedeno ukazuje kako četiri SHS pitanja daju informaciju o utjecaju IBD-a na zdravlje ispitanika gotovo jednako precizno kao i puno opsežniji instrumenti kvalitete života.

Rezultati analize su dokazali osjetljivost na promjenu tijekom vremena za tri SHS pitanja. Navedeno je potvrđeno ponavljanim ispitivanjem kvalitete života nakon 6-12 mjeseci: pacijenti koji su imali promjenu stupnja aktivnosti bolesti iz remisije u aktivnu, i obratno, su imali značajnu i smislenu promjenu u rezultatima (kod porasta aktivnosti doživljaj kvalitete života je bio lošiji), dok su rezultati onih koji su ostali u remisiji ostali bez statistički značajne razlike. Jedina iznimka je posljednje pitanje koje ispituje opće blagostanje kod kojeg nije zamjećena značajna razlika nakon rekategorizacije stupnja bolesti (aktivno u remisiji i obratno).

Zaključno, SHS se pokazao pouzdanim, valjanim i osjetljivim upitnikom za djecu oboljelu od upalnih bolesti crijeva, uz odličnu korelaciju s drugim specifičnim HRQOL instrumentom koji se primjenjuje na ovoj populaciji. Jednostavnost primjene (brzo ispunjavanje, izostanak izračuna rezultata), razlučivanje pacijenata u remisiji i

aktivnoj bolesti te brzo i jasno identificiranje specifičnih odstupanja u zasebnim profilima olakšava njegovu primjenu u kliničkoj praksi. SHS pokazuje svoju prednost ponajprije u kliničkim uvjetima kada je potreban brz i jednostavan uvid u kvalitetu života oboljelog, osobito kada evidentiramo promjenu stupnja aktivnosti pa očekujemo i promjenu stupnja zdravlja.

6.3. Usporedba kvalitete života oboljelih s kontrolnim uzorkom

Usporedbom sa zdravim vršnjacima ispitujemo u kojoj mjeri i kako upalna bolest crijeva mijenja kvalitetu života pacijenata. Da bi se rezultati pacijenata mogli usporediti s rezultatima zdravih vršnjaka potrebno je u ispitivanju kvalitete života upotrijebiti generički upitnik u kojem izostaju specifični upiti karakteristični za ispitivanu bolest (npr. oko problema sa stolicom, niskim rastom ili pothranjenosti). U ovom istraživanju upotrebljen je PedsQL™ koji je već lingvistički i psihometrijski validiran u našoj zemlji na uzorku od 152 zdrave djece (90). Analizirajući ukupni uzorak, djeca s upalnim bolestima crijeva pokazala su značajno više rezultate u Emocionalnom (odgovara boljoj kvaliteti života) i značajno niže u Školskom funkcioniranju (percepcija lošije kvalitete živote), dok se u ostalim ispitanim domenama nisu razlikovali od svojih vršnjaka. Suprotno navedenom, u psihometrijskoj validaciji PedsQL™ upitnika na 1399 britanske djece (81), pacijenti s IBD-om (N=76) imali su značajno niže rezultate u svim podskalama u usporedbi sa zdravom djecom, osim u domeni Socijalnog funkcioniranja. Budući da su ovakvi oprečni rezultati, u usporedbi s drugim sličnim studijama, mogli proizaći iz velikog udjela pacijenata s inaktivnom bolesti u ovdje istraženom uzorku, učinjena je

stratifikacija po stupnjevima aktivnosti bolesti. Dobiveni rezultati pokazuju da su svi pacijenti u aktivnoj bolesti (blaga i umjereno/teška) imali značajno niže ukupne rezultate upitnika kao i rezultate u Tjelesnom zdravlju, dok su oni s umjereno-teško aktivnom bolesti imali i značajno niže Socijalno funkcioniranje. Ovakav nalaz je očekivan, budući da domena koja opisuje tjelesno zdravlje ispituje koliko su naporne bile tjelesne aktivnosti, skrb o sebi ili pomaganje u kući te koliko često su imali bolove ili su osjećali nedostatak energije – što je uobičajena crijevna i opća simptomatologija aktivnog IBD-a (124). Također je za očekivati da pacijenti koji imaju egzacerbaciju bolesti, pa s time i viši stupanj nesposobnosti, teže sudjeluju u socijalnim aktivnostima, što je potvrđeno u nekoliko pedijatrijskih studija (56, 117). Nadalje, pacijenti s blago aktivnom bolesti imali su značajno niže rezultate školskog funkcioniranja ($P < 0,0001$) nego kontrola, dok je u višim stupnjevima aktivnosti bolesti zamjetan niži rezultat ove podskale, ali bez statističke značajnosti, što je vjerojatno posljedica malog broja ispitanika u ovoj skupini ($N=8$). U komparativnoj studiji 50 adolescenata s IBD-om i njihovih zdravih vršnjaka potvrđeno je odstupanje u školskom funkcioniranju, koje je bilo značajno samo u izostancima, dok su u drugim poljima (uspjeh, održavanje ocjena, primjena specijalnih programa učenja i školska dimenzija kvalitete života) zabilježeni slabiji rezultati, ali bez statističke značajnosti (125). Za razliku od ovdje opisanog uzorka, stupanj aktivnosti bolesti nije potvrđen kao prediktorska varijabla već su samo demografski i psihosocijalni faktori (prihod, kućanstva, rastavljenost roditelja, povlačenje u sebe, psihosomatske tegobe, anksioznost, depresija, agresija, delikventnost) utjecali na rizik otežanog školskog funkcioniranja.

Pacijenti u remisiji nisu se razlikovali od svojih vršnjaka, izuzev značajno viših rezultata u domeni Emotivnog funkcioniranja. Kako bi se ispravno protumačio ovaj

nalaz u tablici 32 navedena su sva pitanja ove domene PedsQL™ upitnika. Pacijenta se pitalo koliko je često u zadnjih mjesec dana imao problema s određenim aspektom života (u ovom slučaju osjećajima), a ponuđeno je 5 stupnjevanih odgovora od "nikada" do "gotovo uvijek". U ispitanom uzorku, djeca u remisiji imali su rjeđe probleme s navedenim osjećajima nego kontrolni-zdravi uzorak. To se može objasniti time što se djeca s IBD-om češće moraju nositi s problemima, poteškoćama i svakodnevnim stresom nego vršnjaci bez kronične bolesti (126). Stoga, kada nemaju simptome bolesti, djeca s IBD-om uspješnije izlaze na kraj s ostalim svakodnevnim opterećenjima tipičnim za ispitanu dob (127, 128).

TABLICA 32. Pitanja Emotivnog funkcioniranja PedsQL™ upitnika

O mojim osjećajima (problemi s...)

1. Bojim se ili se osjećam uplašeno
 2. Tužan / tužna sam
 3. Ljut / ljuta sam
 4. Imam poteškoća sa spavanjem
 5. Zabrinut / zabrinuta sam što će biti sa mnom
-

U nizozemskoj studiji na 83 pacijenta (8-18 godina) s upalnim bolestima crijeva prikazano je da se adolescenti (12-18 godina, N=65) značajno razlikuju od svojih vršnjaka u doživljaju kvalitete života. Od generičkih instrumenata rabljen je TACQOL validiran na 1810 zdrave djece koji su u nizozemskoj studiji korišteni kao kontrola. Adolescenti su se razlikovali u domenama tjelesnih tegoba (bol i umor), motornog funkcioniranja (trčanje, hodanje, igranje), autonomije (dnevna skrb o sebi, odlazak u školu) i negativnim emocijama (ljutnja, tuga, agresija, ljubomora) u kojima

su imali lošije rezultate. Sa stratifikacijom po tipu bolesti, ova razlika u adolescentnom uzorku se mogla pripisati gotovo isključivo Crohnovoj bolesti, dok su pacijenti s ulceroznim kolitisom imali značajno niži samo stupanj autonomije (23). Takav nalaz suprotan je ovdje ispitivanom uzorku nakon stratifikacije po tipu bolesti. Uzorak pacijenata s Crohnovom bolesti nije se razlikovao od zdrave kontrole dok su pacijenti s ulceroznim kolitisom izvještavali značajno lošije doživljenu kvalitetu života po svim podskalama, izuzev emocionalnog funkcioniranja. Vjerojatno je to dijelom posljedica većeg udjela pacijenata s umjereno-teško aktivnom bolesti u skupini oboljelih od ulceroznog kolitisa (20%) za razliku od pacijenata s Crohnovom bolesti (3%).

Zaključno, IBD ima značajan utjecaj na kvalitetu života djece, ne samo u tjelesnom zdravlju već i u socijalnom te školskom funkcioniranju, osobito u aktivnoj bolesti. Multidisciplinarni pristup skrbi djece i adolescenata s aktivnim IBD-om stoga je ključan kako bi se poboljšalo te održalo uredno društveno funkcioniranje (99). Pacijenti u remisiji imaju kvalitetu života usporedivu s vršnjacima, a u nekim aspektima i bolju, što govori u prilog da su postojeća terapija i medicinska skrb učinkoviti u smanjenju utjecaja upalnih bolesti crijeva na zdravlje pacijenta. Svakako je potrebno u obzir uzeti manju osjetljivost generičkih instrumenata na detektiranje promjena specifičnih za IBD, što može biti razlogom zašto se značajnije razlike nisu zabilježile u remisiji. Mjere prevencije relapsa, učinkovito održavanje remisije i rano prepoznavanje odstupanja u tjelesnom i psihosocijalnom funkcioniranju mogu omogućiti pacijentima s upalnom bolesti crijeva kvalitetu života sličnu njihovim vršnjacima.

6.4. Doživljaj kvalitete života od strane posrednika

HRQOL je prema definiciji subjektivna mjera (26), koju sa svog stajališta daje pacijent, ali može i posrednik, osoba s kojom pacijent dijeli zajednički život. Kod djece, posrednici su roditelji, odnosno staratelji. Kliničari bi iskustvom potvrdili, da su nerijetko upravo roditelji ti koji prvi registriraju odstupanje u zdravstvenom stanju, čak i onda kada objektivni parametri bolesti nisu jasno uočljivi (129). Kako bi roditeljsko izvješće djetetove kvalitete života imalo kliničku vrijednost potrebno je utvrditi stupanj sličnosti s djetetovim samoizvješćem. Da bi ova usporedba bila smislena nužno je da oba izvješća imaju istu građu s paralelnim česticama, što je slučaj s primjenjenim PedsQL™ upitnikom (130).

Na ovdje istraživanom uzorku djece i adolescenata s IBD-om i njihovih roditelja, posrednički PedsQL™ izvještaj kvalitete života ovisne o zdravlju pacijenta pokazao se pouzdanim i usuglašenim s djetetovim izvješćem. Nađena je odlična unutarnja pouzdanost od $\alpha=0,93$ za ukupni rezultat, što govori u prilog kako je ukupna skala posredničkog izvješća prikladna za usporedbe rezultata među pojedinačnim pacijentima. Sve podskale (uključujući i ukupnu skalu) imale su Crombachov alfa koji je prelazio standard od 0,70 za usporedbe rezultata između skupina pacijenata (28). Ovi rezultati su usporedivi s testovima pouzdanosti u dvije psihometrijske analize izvornog upitnika (81, 131).

Roditelji i njihova djeca koja boluju od IBD-a pokazuju dobru usuglašenost kada izvještavaju opipljive aspekte djetetove kvalitete života, što je najizraženije za tjelesno zdravlje koje ispituje nazočnost simptoma, znakova bolesti i nesposobnosti. Međutim, suglasnost je niža kada su u pitanju subjektivni aspekti, osobito izvršavanje

socijalne uloge. Za ukupni uzorak, svi korelacijski koeficijenti se kreću iznad 0,6 izuzev za podskalu Socijalnog funkcioniranja ($ICC=0,581$) što govori u prilog da je sličnost između roditeljskog i djetetovog izvješća za ovaj aspekt kvalitete života samo umjerena.

Sukladno sličnim studijama koje su ispitivale konvergenciju djetetovog i roditeljskog izvješća PedsQLTM upitnika u kroničnim bolestima (13, 132-134), djeca u ovom istraživanju općenito izvještavaju bolju kvalitetu života nego njihovi roditelji. U podskalama psihosocijalnog zdravlja i emocionalnog funkcioniranja generičkog upitnika ta je razlika i statistički značajna. Prva studija koja je ispitivala stupanj saglasnosti posredničkog izvješća u djece s upalnim bolestima crijeva uključivala je 87 pacijenata i njihove roditelje, a bio je upotrebljen TACQOL generički upitnik (100). Dobiveni su rezultati potvrdili bolju usuglašenost u objektivnim domenama uz bolji doživljaj kvalitete života od strane djeteta, što odgovara ovdje prikazanim rezultatima. Za bolje izvješće kvalitete života u djece ponuđene su dvije hipoteze kao objašnjenje. Prva, roditelji izvještavaju više problema jer ne promatraju samo trenutne tegobe (za razliku od djece) već zauzimaju točku gledišta s koje se brinu za cjelokupan razvoj svog djeteta. Osnova za ovaj zaključak proizašla je iz opisa odnosa roditelja i djece s zloćudnom bolesti (135). Drugo objašnjenje je negiranje tegoba od strane djeteta kao uspješan mehanizam kojim se koriste kako bi se nosili s kroničnom i nepredvidljivom bolesti. Slični mehanizmi su opisani u studiji djece s upalnim bolestima crijeva i s juvenilnim reumatoidnim artritismom (136).

Stratifikacijom uzorka po demografskim i bolest-specifičnim varijablama, ranije navedena studija nije identificirala faktore koji doprinose boljoj suglasnosti u svim aspektima kvalitete života. S druge strane, u ovom istraživanju analizirana su dva čimbenika koji konzistentno utječu na bolji stupanj suglasnosti između roditelja i

djeteta: ulcerozni kolitis i ženski spol. Roditelji i njihova djeca s ulceroznim kolitisom pokazuju odličnu suglasnost za ukupni rezultat i domene Tjelesnog i Psihosocijalnog zdravlja, dok je i za sve ostale podskale suglasnost dobra. Slični rezultati nađeni su između roditelja i ženskih pacijenata. Ipak, suglasnost nije bila konzistentna glede aktivnosti bolesti i dobi djeteta. Tu se ističe veća podudarnost izvješća u tjelesnoj domeni kod pacijenata s aktivnom bolesti te u djece mlađe od 13 godina. Važno je naglasiti kako je istraživanje čimbenika koji utječu na razinu suglasnosti bitno jer njihovo utvrđivanje omogućuje točniju interpretaciju HRQOL instrumenata koji se rabe kao mjere ishoda u kliničkim pokusima, u slučaju da djetetovo samoizvješće nije dostupno (132). Buduća istraživanja trebala bi razjasniti uzroke razilaženja roditeljskog i samoizvješća HRQOL-a, kao i dodatno identificirati čimbenike koji utječu na posredničku percepciju djetetove kvalitete života, osobito u slučaju upalnih bolesti crijeva.

Sa stajališta kliničara, potrebno je prihvatiti da su točke gledišta djeteta i roditelja različite te se u praksi ne smiju zanemarivati ni posrednička kao ni samoizvješća djeteta čak i u slučaju značajnijih razlika (100). Iako se pacijentovo samoizvješće smatra zlatnim standardom kod HRQOL instrumenata (130), većina istraživača se slaže kako roditeljska-posrednička izvješća pružaju vrijednu ocjenu pacijentovog blagostanja (133). Roditeljske informacije vjerojatno su najvrijednije kod multidisciplinarnog pristupa radi poboljšanja i održavanja psihosocijalnog zdravlja (13). Također, postoje okolnosti u kojima su djeca premlada, kognitivno ili verbalno zaostala, vrlo bolesna ili iscrpljena i tada su nužni pouzdani i valjani posrednički instrumenti kvalitete života (130). U takvim situacijama važno je uzeti u obzir da je najviši stupanj suglasnosti identificiran za područja kvalitete života koja su vidljiva

posredniku. Drugim riječima, roditeljska i dječja izvješća su najsličnija u domeni tjelesnog zdravlja.

Zaključno, roditelji i djeca s IBD-om slažu se u svojim izvješćima kada se tiče tjelesnog aspekta kvalitete života ovisne o zdravlju. Kod subjektivnih parametara, osobito socijalnog funkcioniranja stopa suglasnosti je samo umjerena. Djeca s IBD-om ne izvještavaju kako je njihova kvaliteta života toliko narušena koliko izvještavaju njihovi roditelji. Usuglašenost roditelja i djeteta najveća je kod pacijenata s ulceroznim kolitisom i djevojčica.

6.5. Varijable specifične za IBD, utjecaj na kvalitetu života

6.5.1. Aktivnost bolesti

Negativna korelacija stupnja aktivnosti bolesti i doživljaja kvalitete života dobro je poznata i utvrđena u više različitih studija koje su koristile specifične (15, 91) i generičke instrumente (99). Općenito je potvrđeno kako ukupni rezultat IMPACT-III upitnika uspješno razlučuje pacijente u remisiji i aktivnoj bolesti (10, 79, 80, 95), što je nađeno i u ovom istraživanju. Cilj zdravstvene skrbi i terapijskog pristupa u liječenju djece i adolescenata s IBD-om svakako bi trebao biti usmjeren ka povećanju stupnja kvalitete života od prvog trenutka kada je narušena manifestiranjem upalne bolesti crijeva. Vjerojatno je najučinkovitiji način da se to i provede uspješna kontrola same aktivnosti bolesti (95), što je potvrđeno rezultatima ovog istraživanja koji pokazuju da su pacijenti s manje aktivnom bolesti imali veću šansu za bolju kvalitetu života.

6.5.2. Tip bolesti

Izvešća o statistički značajnoj razlici u doživljaju kvalitete života (mjerene IMPACT upitnikom) u odnosu na tip IBD-a često su neujednačena. Neka od dosadašnjih istraživanja je nisu potvrdila (23), dok su druga izvještavala o različitom utjecaju UC-a i CD-a na aspekte zdravlja bolesnika. U djece s UC-om bilježi se veći utjecaj crijevnih simptoma na HRQOL, dok su u CD-u opći simptomi i veća zabrinutost o tjelesnoj slici bili izraženiji (75). Na ovdje istraženom uzorku, razlika po tipu IBD-a je potvrđena u usporedbi skala IMPACT-III (HR) upitnika za ukupni rezultat ($P=0,019$), domenu simptoma ($P=0,036$), socijaliziranja ($P=0,019$) i zabrinutosti za stolicu ($P<0,001$). Djeca s UC-om u navedenim su skalama izvještavala o značajno lošijoj kvaliteti života. To bi se moglo protumačiti većim udjelom umjereno-teško aktivnih bolesti (30%) u ulceroznom kolitisu nego u Crohnu (3%) te razlikama u kliničkoj simptomatologiji.

6.5.3. Ostale kliničke varijable

Ostale analizirane varijable koje su značajno utjecale na doživljenu kvalitetu života bile su hospitalizacije unazad 6 mjeseci zbog relapsa i dosadašnja primjena kortikosteroida, odnosno azatioprina. Ono što je zajedničko za ispitanike kojima su ove varijable bile negativne je to da su češće bili u remisiji u vremenu ispitivanja. Budući da je aktivna bolest jasno i neovisno povezana s kvalitetom života, kod tumačenja ovih rezultata treba biti oprezan. Niti jedna objavljena studija do sada nije prikazala značajnu korelaciju kvalitete života i ovdje opisanih varijabli (137), osim bolje doživljene kvalitete života u pacijenata s ulceroznim kolitisom koji nisu na medikamentoznoj terapiji (94).

Dječaci i djevojčice nisu se razlikovali u doživljaju kvalitete života što je već potvrđeno u ranijim studijama (95, 99). Dob djeteta, odnosno dob pri postavljanju dijagnoze, također, već ranije nije pokazana da korelira s kvalitetom života (95). Što se tiče duljine trajanja bolesti i HRQOL-a, rezultati različitih studija su suprotstavljani: većina nisu potvrdili povezanost (99, 117), dok je jedna studija na pacijentima s Crohnovom bolesti koja je koristila IMPACT-III upitnik potvrdila pozitivnu korelaciju s ukupnim rezultatom (95). U ovdje opisanom uzorku nije nađena značajna korelacija duljine trajanja bolesti s ukupnim rezultatima ili rezultatima podskala primjenjenih HRQOL instrumenata. U ovoj studiji, kao i u ranije objavljenim istraživanjima (99), niti jedan od istraženih laboratorijskih parametara (hematokrit, SE, CRP, trombociti, albumin) nije konzistentno korelirao s rezultatima HRQOL skale. Stoga se medicinsko osoblje u procjeni kvalitete života ne bi trebalo usredotočiti na laboratorijske nalaze već uzeti u obzir složeni obrazac utjecaja IBD-a na zdravlje pacijenta (99). Konačno, već je ranije objavljeno da statistički značajna razlika u ukupnim rezultatima IMPACT-III upitnika ne postoji između proktokolektomiranih i konvencijalno liječenih pacijenata s ulceroznim kolitisom (94), što je potvrđeno i u ovom istraživanju. Ovo je pitanje osobito bitno budući da je riječ o velikom zahvatu koji bitno utječe na budući tijek bolesti (138), a odluka o njegovom provođenju je zahtjevna kako za liječnika tako i za pacijenta i njegovu obitelj. Kod pacijenata refraktornih na medikamentoznu terapiju, u prilog odluci o proktokolektomiji svakako bi govorio podatak da se HRQOL pacijenta značajno poboljšava. Međutim, mali broj naših pacijenata s UC-om (N=30), osobito proktokolektomiranih (N=5) nije dostatan za pouzdan odgovor na pitanje da li i u kojoj mjeri proktokolektomija utječe na kvalitetu života pedijatrijskih pacijenata s UC-om. Zasad, studije na odraslima pokazuju da se kvaliteta života poboljšava, ali ne uvijek i svi njeni aspekti (značajan

broj pacijenata ima problema s urgencijom, inkontinencijom, enkoprezom, seksualnom disfunkcijom ili pouchitisom) (138).

6.6. Prognostička valjanost upitnika kvalitete života

Prognostička vrijednost specifičnih HRQOL upitnika koja bi s pogoršanjem vrijednosti skale dugoročno predviđela pogoršanje kliničkog tijeka bolesti do sada nije potvrđena. Ovaj podatak nije iznenađujući s obzirom na složenu prirodu HRQOL koncepta i varijabilni tijek IBD-a (117). Analizirane su sve podskale primjenjenih specifičnih upitnika i kliničke varijable povezane s pogoršanjem tijeka bolesti: stupanj aktivnosti, opseg prema Montrealskoj klasifikaciji, povećanje stupnja medikamentoznog liječenja, uvođenje novih lijekova u trenutnu terapiju te kirurške intervencije. U modelima predikcije, samo domena Zabrinutost za stolicu IMPACT-III (HR) upitnika statistički je značajno predviđala jedan klinički ishod: pogoršanje rezultata skale dugoročno (6-12 mjeseci) povećava šansu za uvođenje novih lijekova prema "botton-up" pristupu. Ovaj terapijski pristup temelji se na stupnjevitom uvođenju sve potentnijih lijekova svaki put kad se manje potentan lijek potvrdi kao neučinkovit u održavanju remisije (139). Kako bi se nalaz objasnio potrebno je prikazati pitanja ove skale:

TABLICA 33. Pitanja faktora 5 IMPACT-III (HR) upitnika

Zabrinutost za stolicu

Pitanje 10: Koliko te često u zadnja dva tjedna smetao proljev?

Pitanje 19: Koliko se često brineš što ti je stolica krvava (kod pražnjenja crijeva)?

Pitanje 25: Koliko često si se u zadnja dva tjedna bojao da će ti se naglo dogoditi nužda ili da nećeš stići do zahoda na vrijeme?

Opisana negativna promjena u mjerenom aspektu kvalitete života (Zabrinutost za stolicu) može ukazivati na perzistentu (iako još neizraženu u općim simptomima i rutinskim laboratorijskim nalazima) upalu sluznice debelog crijeva koja ne reagira na trenutno primjenjenu terapiju (140). Recentne studije već su pokazale potrebu određivanja fekalnih markera upale u predviđanju medikamentozne rezistencije važne za uvođenje linije drugog izbora (141). U ovom istraživanju nisu analizirani ovi markeri, ali buduće studije bi trebale ispitati korelaciju vrijednosti fekalnih markera upale i rezultata faktora Zabrinutost za stolicu IMPACT-III (HR) upitnika. Ako se potvrdi ta korelacija, tada bi se peristentna upala sluznice i medikamentozna rezistencija mogla potvrditi na temelju rezultata ove podskale IMPACT-III (HR) upitnika. To bi doprinijelo smanjenju troškova liječenja, ali i učinkovitijom zdravstvenom skrbi, naročito kod oboljelih od UC-a.

Kako bi se definitivno potvrdio izostanak prognostičkih značajnosti ostalih podskala i varijabli kliničkih ishoda potrebno je uključiti veći broj ispitanika u budućim istraživanjima.

6.7. Postupnik mjera za očuvanje i unapređenje kvalitete života oboljelih od IBD-a

Identificiranje pacijenata s narušenom kvalitetom života kao i implementacija strategija koje mogu unaprijediti HRQOL od ključne je važnosti u urednom odrastanju pedijatrijskih bolesnika s upalnom bolesti crijeva (30). Na temelju rezultata objavljenih studija te rezultata ovdje istraženog uzorka predlaže se sljedeći postupnik za primjenu HRQOL instrumenata, a u cilju unapređenja i očuvanja kvalitete života u djece s upalnim bolestima crijeva. Svaka preporuka primjene HRQOL instrumenata je vezana za jedan od očekivanih ishoda kliničkog tijeka ili za bitno obilježje bolesnika te je detaljno obrazložena.

- 1. Vrijeme od postavljanja dijagnoze.** U svih pacijenata po postavljanju dijagnoze CD-a i UC-a te 6 i/ili 12 mjeseci nakon, procijeniti HRQOL primjenom IMPACT-III (HR) upitnika.

OBRAZLOŽENJE:

- Godinu dana nakon postavljanja dijagnoze očekuje se značajno poboljšanje doživljene kvalitete života i pad stupnja aktivnosti bolesti (95, 117);
- Na rezultate IMPACT-III upitnika više utječe aktualni zdravstveni status nego zdravstveno stanje u proteklih 12 mjeseci (117);
- Minimalna promjena rezultata koja ima kliničku značajnost iznosi: **5** za ukupni rezultat, **6** za 1., **7** za 2. i 3., **9** za 4. i **11** za 5. domenu.
- Cilj ove točke je pratiti očekivani tijek bolesti te mjeriti učinkovitost pružene zdravstvene skrbi.

2. Dob djeteta. Jednom godišnje, od 9 godine života do prelaska u internističku skrb, ispitivati HRQOL primjenom IMPACT-III (HR) upitnika.

OBRAZLOŽENJE:

- a. Rezultati ovdje istraženog uzorka nisu pokazali statistički značajnu razliku u ukupnom rezultatu IMPACT-III u odnosu na dob ispitanika ili različite vremenske točke mjerenja HRQOL-a (nakon 6 i/ili 12 mjeseci). Međutim, prospektivna studija na 218 ispitanika pokazala je, od dobi 9-17 godina, progresivni pad ukupnog IMPACT-III rezultata za 5 jedinica za svaku godinu života djeteta (117).
- b. Cilj ove preporuke je pratiti očekivani tijek bolesti i identificirati veća odstupanja radi pravovaljane intervencije radi poboljšanja HRQOL-a.
- c. Intervencija može biti nutritivna, medikamentozna, kirurška te psihološka, a s ciljem smanjenja simptoma, prevencije nesposobnosti, uklanjanja komplikacija, poboljšanja tjelesne slike, smanjenja internalizirajućih ili eksternalizirajućih bihevioralnih simptoma i unapređenja socijalnih odnosa.
- d. Nakon provedene intervencije ponoviti procjenu HRQOL-a i potvrditi uspjeh (točka 1, stavka c).

3. Pogoršanje aktivnosti bolesti. Kod umjerene/teške bolesti primijeniti IMPACT-III (HR) upitnik.

OBRAZLOŽENJE:

- a. U umjereno-teško aktivnoj bolesti nađeni su značajno niži rezultati socijalnog funkcioniranja.
- b. Umjereno-teško aktivna bolest definirana je za pacijente s CD-om kod PCDAI $\geq$ 30, a za UC kod PUCAI $\geq$ 35.

- c. Faktori Socijaliziranje i Tjelesna Slika IMPACT-III (HR) visoko koreliraju s domenom Socijalnog funkcioniranja PedsQL™ upitnika koja je značajno niža u umjereno/teško aktivnoj bolesti nego u zdravih vršnjaka. Odstupanja u ova dva faktora od ovdje prikazanih prosječnih vrijednosti remisije ukupnog uzorka ukazuje na potrebu multidisciplinarnog pristupa (95, 96, 99).
- d. Multidisciplinarni pristup je potvrđen kao ključna mjera održavanja urednog društvenog funkcioniranja oboljelih od IBD-a (99).
- e. Multidisciplinarni pristup uključuje psihosocijalnu podršku djeci i njihovim obiteljima, preko dječjeg psihologa ili psihijatra. Usredotočiti se na opterećenje kako se radi o kroničnoj bolesti koja neće tek tako prestati uz potrebu trajne medikamentozne terapije i brojnih testova – cilj je minimalizirati psihosocijalni i emotivni efekt (95). Studija iz SAD-a pokazala je kako sudjelovanje u ljetnom kampu može poboljšati kvalitetu života i unaprijediti socijalne odnose (93).
- f. Školsko funkcioniranje je značajno niže već u blago aktivnoj bolesti, ali u dosadašnjim istraživanjima nisu predložene učinkovite mjere njegovog unapređenja.

4. **Crijevni simptomi.** Pogoršanje rezultata faktora Zabrinutost za stolicu IMPACT-III (HR) upitnika zahtjeva pozornost nadležnog liječnika budući da je za povećana šansa porasta stupnja medikamentozne terapije. Revidirati učinkovitost trenutne zdravstvene skrbi i ispitati postojanje perzistentne upale debelog crijeva.

OBRAZLOŽENJE:

- a. Pad rezultata faktora Zabrinutost za stolicu (percepcija lošije kvalitete života) prognozira 5x veću šansu uvođenja potentnijih lijekova u sljedećih 6-12 mjeseci.
- b. Faktor Zabrinutost za stolicu uspješno razlikuje pacijente u remisiji i umjereno-teško aktivnoj bolesti.
- c. Faktor Zabrinutost za stolicu samo umjereno korelira sa sukladnim domenama PedsQL™ i SHS upitnika (Tjelesno zdravlje i Simptomi).
- d. Minimalna klinički vrijedna razlika rezultata ovog faktora iznosi 11 jedinica.

5. Promjena terapije. Primijeniti SHS prije i nakon intervencije radi uvođenja u remisiju ili poboljšanja terapije održavanja.

OBRAZLOŽENJE:

- a. SHS je pouzdan i valjan kao i specifični HRQOL upitnik u djece s IBD-om. Brzo se ispunjava i jednostavo se očitava, zbog čega je vrlo prikladan u kliničkim uvjetima.
- b. Prva tri pitanja (izuzev Općeg blagostanja) su osjetljiva na promjene i očekuje se njihovo poboljšanje (smanjenje vrijednosti) s intervencijom.

6. Posredničko izvješće. Posrednička verzija generičkog upitnika (PedsQL™) primijeniti će se kada nije moguća primjena specifičnog (IMPACT-III (HR) ili SHS), a to su sljedeće okolnosti:

OBRAZLOŽENJE:

- a. Metrijska svojstva specifičnih upitnika (IMPACT-III (HR) i SHS) nisu analizirana kod djece mlađe od 9 godina i mogu se primjenjivati samo u bolesnika od 9-18 godina;
- b. Postoji izraženo kognitivno odstupanje ili reducirane receptivne i ekspresivne jezične sposobnosti koje onemogućavaju samostalno ispunjavanje upitnika;
- c. Pacijent ne govori jezik na koji je upitnik lingvistički validiran;
- d. Izražena je nesposobnost zbog komplikacija tijeka bolesti i liječenja ili visokog stupnja aktivnosti bolesti.
- e. Općenito najveća sličnost posredničkog i dječjeg izvještaja je u domeni Tjelesnog zdravlja PedsQL™ upitnika te konzistentno po svim domenama kod pacijenata s ulceroznim kolitisom ili djevojčica.

7. Usporedba s drugim uzorcima. Kod usporedbe kvalitete života djece s IBD-om sa zdravim ispitanicima ili oboljelima od druge kronične bolesti, potrebno je upotrijebiti generički upitnik: PedsQL™.

6.8. Prednosti i nedostaci provedenog istraživanja

Rezultati istraživanja potvrdili su hipotezu da su IMPACT-III i SHS valjani pokazatelji utjecaja IBD-a na zdravlje oboljelog:

- testiranjem pouzdanosti, diskriminantne, kao i konkurentne valjanosti u korelaciji s drugim HRQOL upitnicima, te osjetljivosti potvrđena su dobra metrijska svojstva i prikladnost primjene u djece i adolescenata oboljelih od IBD-a.

Nadalje, pokazalo se da su HRQOL upitnici vrijedni pokazatelji budućih komplikacija i tijeka bolesti:

- pad rezultata domene Zabrinutosti za stolicu IMPACT-III (HR) povećava šansu eskalacije medikamentozne terapije.

Konačno, istraživanje je utvrdilo da kvaliteta života oboljelih od IBD-a zavisi o stupnju aktivnosti bolesti:

- testiranjem diskriminantne valjanosti IMPACT-III (HR) i SHS-a nađene su statistički značajno lošije vrijednosti rezultata kvalitete života u aktivnoj bolesti nego u remisiji;
- u usporedbi sa zdravim vršnjacima, stupanj nesposobnosti povećavao se sa stupnjem aktivnosti bolesti što je pokazano sa značajno lošijim socijalnim funkcioniranjem tek u umjerenoj i teškoj bolesti;
- bolesnici u remisiji imaju kvalitetu života usporedivu sa zdravim vršnjacima.

Prednosti provedenog istraživanja su:

- uporaba validiranih HRQOL instrumenata i primjerena validacija novih;
- multicentrično prikupljanje podataka (smanjuje pristranost istog metodološkog pristupa);
- neovisno ispunjavanje generičkih upitnika od strane roditelja i djeteta (viša pouzdanost kod analize usuglašenosti samoizvješća djeteta i posredničkog izvješća);
- regrutacija ambulantnih i bolničkih ispitanika (izbjegavanje premale zastupljenosti pacijenata s teškom bolesti);
- prospektivno praćenje kvalitete života ispitanika.

Ovo je prva studija koja je ispitala psihometrijska svojstva specifičnog HRQOL upitnika za djecu i adolescente oboljele od IBD-a u ovom dijelu Europe. Štoviše, ovo je prva studija koja je provela psihometrijsku validaciju i procjenu primjenjivosti specifičnog SHS upitnika na pedijatrijskom uzorku. Do sada je SHS primjenjen i istražen samo na uzorcima odraslih pacijenata s IBD-om. Glede reprezentativnosti našeg uzorka, potrebno je istaknuti da je sudjelovao relativno veliki broj ispitanika s obzirom na broj stanovnika Hrvatske (4 milijuna) i incidenciju IBD-a koja je usporediva izvještajima iz Sjeverne Europe (142). Ukupni uzorak odgovara 50% novodijagnosticiranih u 2 godine u Republici Hrvatskoj.

U ovom istraživanju, po prvi put je utvrđena minimalna klinički vrijedna razlika (MCID) za IMPACT-III upitnik koja je ključna kako u kliničkim pokusima, tako i u praćenju odstupanja aspekata kvalitete života u zdravstvenoj skrbi. Međutim, budući da dvije metode koje se najčešće koriste u određivanju MCID-a (metoda vezana za neovisne mjere i distribucijska) mogu dati različite rezultate, potrebno je da buduća istraživanja IMPACT-III upitnika potvrde ove vrijednosti radi što bolje standardizacije.

Konačno, ovo je jedina studija koja prezentira kvantitativne podatke pedijatrijskih ispitanika u Hrvatskoj te jedina koja je usporedila kvalitetu života IBD pacijenata s nominalnim vrijednostima te usporedila usuglašenost roditeljske i djetetove verzije generičkog upitnika na ovom području.

6.8.1. Nedostaci provedenog istraživanja

Potrebno je istaknuti nekoliko nedostataka provedenog istraživanja. Prvo, test-retest pouzdanost nije analizirana budući da je period do nove procjene bio predugačak (6-12 mjeseci). Preliminarni rezultati su pokazali samo umjerenu suglasnost ($ICC = 0,45$) za IMPACT-III (HR) upitnik kod 27 ponavljanih mjerenja. Za testiranje pouzdanosti najčešće odabrani interval između dvije procjene je 2 tjedna. Znatno dulje razdoblje smanjuje šansu da će se ispitanici sjetiti kako su prethodno odgovarali, međutim, tada se ne može sa sigurnošću potvrditi da drugi, nemjereni čimbenici nisu utjecali na percepciju kvalitete života unatoč nepromijenjenom stupnju aktivnosti bolesti, njenom opsegu ili pristupu liječenja. Prijedlog za buduća istraživanja koja će uključivati specifične upitnike, IMPACT-III (HR) i SHS, je svakako provesti analizu test-retest pouzdanosti.

Drugo, randomizacija ispitanika nije provedena te su oni konsekutivno regrutirani kada bi došli u centar koji je provodio istraživanje. Ovo može dovesti do pristranosti u odabiru ispitanika. Treće, u prospektivnim praćenjima (nakon 6 i 12 mjeseci) bilo je uključeno znatno manje pacijenata nego u inicijalnom, prvom ispitivanju (slika 3). Važno je istaknuti da su podaci prospektivnih praćenja rabljeni samo za analizu prognostičke valjanosti, dok je za druge ciljeve istraživanja bilo dovoljno isključivo prvo ispitivanje kvalitete života. Veći broj ispitanika u

prospektivnim mjerenjima HRQOL-a bi vjerojatno mogao doprinijeti većem broju statistički značajnih rezultata u testiranju prognostičke valjanosti.

Četvrto i konačno, sva pitanja koja se nalaze u izvornom kanadskom IMPACT-III upitniku su odabrana putem složenog kliničkog pristupa temeljenom na procesu redukcije pojedinih čestica (22). Stoga, sva su pitanja relevantna. U većini studija, najčešće zbog nedovoljne reprezentativnosti, ispitivani uzorak će iskriviti faktorsku analizu. To je vjerojatno slučaj i na ovdje istraženom uzorku. Premalo pacijenata s UC-om, a osobito u teško aktivnoj bolesti, zahtjeva oprez kod odluke o izbacivanju pitanja, bez obzira na vrijednost opterećenja u faktorskoj analizi. Slične buduće studije pouzdanosti i faktorske analize trebaju obratiti pozornost na adekvatnu veličinu uzorka (150-300 ispitanika), po mogućnosti po svakom pojedinom tipu IBD-a, te imati dovoljnu zastupljenost pacijenata u pojedinom stupnju aktivnosti bolesti (109).

7. ZAKLJUČCI

Na osnovu statističke obrade prikupljenih podataka o djeci koja boluju od IBD-a, uz hipotezu da su specifični HRQOL upitnici valjani pokazatelji utjecaja IBD-a na zdravlje oboljelog, da su vrijedni kao prognostički parametri budućeg tijeka i komplikacija te da kvaliteta života bolesnika ovisi o stupnju aktivnosti, a s ciljem kreiranja postupnika primjene HRQOL instrumenata, moguće je zaključiti sljedeće:

1. Međukulturološki adaptiran IMPACT-III upitnik valjana je i pouzdana mjera u djece sa CD-om i UC-om, a 5-faktorska struktura tog upitnika, temeljena na 33 pitanja je najprikladnija u evaluaciji HRQOL-a.
2. Dobivena minimalna klinički vrijedna razlika (MCID) IMPACT-III (HR) upitnika ukupno iznosi 4,9 jedinica. Istražena je distribucijskim modelom, a predstavljena je kao standardna pogreška aritmetičke sredine koja, pored ukupnog rezultata od 4,9, za pojedine skale iznosi: Simptomi=6,0; Strepnja=6,7; Socijaliziranje=6,5; Tjelesna slika=8,8; Zabrinutost za stolicu=11,4.
3. Psihometrijskom validacijom, SHS je potvrđen kao pouzdan, valjan i osjetljiv specifični HRQOL upitnik za djecu s IBD-om. Pokazuje jaku korelaciju s opsežnijim pedijatrijskim HRQOL instrumentima, kako specifičnim (IMPACT-III (HR)) tako i generičkim (PedsQL™).
4. Kvaliteta života ispitanika s IBD-om, mjerena generičkim upitnikom (PedsQL™), u usporedbi s objavljenim rezultatima zdravih vršnjaka pokazuje da aktivni IBD ima značajan i negativni utjecaj na HRQOL oboljele djece, ne samo na tjelesno zdravlje već i na socijalno i školsko funkcioniranje. Također, za razliku od ispitanika s aktivnom bolesti, bolesnici u remisiji imali su kvalitetu života usporedivu s vršnjacima.

5. Analizom korelacije rezultata samoizvješća djeteta i posredničkog izvješća generičkog upitnika (PedsQL™) nađeno je da djeca s IBD-om izvještavaju bolji HRQOL nego njihovi roditelji, sa značajnom razlikom u ukupnom rezultatu, psihosocijalnom zdravlju i emocionalnom funkcioniranju. Rezultati izvješća roditelja i njihove djece s IBD-om najviše se slažu u tjelesnom HRQOL aspektu budući da su tada korelacijski koeficijenti najviši ($ICC=0,779$). Kod subjektivnih aspekata HRQOL-a, osobito socijalnog funkcioniranja, stopa usuglašenosti je samo umjerena ($ICC=0,581$). Podudarnost između izvješća roditelja i djeteta konzistentno je visoka za sve aspekte HRQOL-a kod pacijenata s ulceroznim kolitisom i djevojčica.
6. U odnosu na demografske, antropometrijske varijable i obilježja bolesti najznačajniji čimbenici koji umanjuju HRQOL djeteta s IBD-om (negativni prediktori) jesu: stupanj aktivnosti bolesti, hospitalizacije zbog relapsa u zadnjih 6 mjeseci, dosadašnje primjene kortikosteroida ili azatioprina.
7. U modelima predikcije kliničkih ishoda, statistička značajnost potvrđena je za faktor 5 IMPACT-III (HR) upitnika (Zabrinutost za stolicu). Pad rezultata (lošija kvaliteta života) povećava šansu za eskalaciju medikamentoznog liječenja za više od 5 puta ($OR=5,3$; $95\% CI=1,2-24,2$, $N=57$). To upućuje na prognostičku vrijednost opisanog faktora čije mjerenje, slijedom navedenog, može imati kliničke implikacije na terapijski pristup oboljelom djetetu.

8. SAŽETAK

Uvod: Upalna bolest crijeva (IBD) predstavlja izražen medicinski i epidemiološki problem zbog porasta incidencije, učestalih relapsa, ograničavajućih simptoma te brojnih komplikacija. U pedijatrijskom IBD-u, kvaliteta života ovisna o zdravlju (HRQOL) je prihvaćana mjera utjecaja bolesti i liječenja na zdravlje.

Cilj rada: Lingvistički i psihometrijski validirati specifične HRQOL upitnike, usporediti HRQOL s nominalnim vrijednostima, ispitati usuglašenost posredničkog i djetetovog samoizvješća HRQOL-a, istražiti bolest-specifične varijable koje utječu na HRQOL i testirati prognostičku valjanost specifičnih HRQOL instrumenata.

Uzorak i metode: U multicentričnom prospektivnom istraživanju sudjelovalo je 104 pedijatrijska ispitanika i 89 roditelja koristeći generički (PedsQL™) i specifične upitnike (IMPACT-III (HR) i SHS) koji su međukulturološki adaptirani. Faktorskom analizom ispitana je struktura IMPACT-III (HR), izračunom Crombachovih α testirana je pouzdanost, ANOVA-om i Kruskal Wallisovim testom ispitana je diskriminantna valjanost, a korelacijom s PedsQL™ primjenom Pearsonovih koeficijenata istražena je konkurentna valjanost. Minimalna klinički vrijedna razlika (MCID) skala IMPACT-III (HR) analizirana je standardnom pogreškom za aritmetičke sredine. Usuglašenost je ispitana interklasnim korelacijskim koeficijentom (ICC). Binarni logistički modeli primjenjeni su za analizu prognostičke valjanosti.

Rezultati: Za ukupni rezultat IMPACT-III (HR) $\alpha=0,92$. Optimalna faktorska struktura imala je 5 domena: Simptomi, Strepnja, Socijaliziranje, Tjelesna slika i Zabrinutost za stolicu, s dobrom unutarnjom pouzdanosti ($\alpha=0,60-0,89$), međutim 2 pitanja su izbačena kako bi se ovo postiglo. Za SHS $\alpha=0,74$. Diskriminantna valjanost potvrđena je značajnim razlikama aritmetičkih sredina IMPACT-III (HR)

skala između pacijenata u remisiji i aktivnoj bolesti za ukupni rezultat ($P<0,001$) i faktore: Simptomi, Socijaliziranje i Zabrinutost za stolicu (sve $P<0,001$). Za SHS, značajna razlika potvrđena je za domene Simptomi ($P=0,022$) i Funkcioniranje ($P=0,003$). Konkurentna valjanost IMPACT-III (HR) i SHS-a pokazala je značajnu i jaku korelaciju između sukladnih domena. Osjetljivost na promjene dokazana je u SHS-u za domene Simptoma, Funkcije i Brige ($P=0,032$; $0,008$; $0,021$). MCID za skale IMPACT-III (HR) iznosila je od 4,9-11,4 jedinica. Usporedbom s PedsQL™ rezultatima zdravih vršnjaka, pacijenti u remisiji imali su značajno bolje Emocionalno funkcioniranje ($P<0,01$), a ispitanici s aktivnom bolesti su imali značajno lošiji ukupni rezultat, Tjelesno zdravlje, Socijalno ($P<0,05$) te Školsko funkcioniranje ($P<0,0001$). Usporedbom s PedsQL™ posredničkim izvješćem, suglasnost je bila umjerena do dobra ($ICC=0,581-0,779$). Između Crohnove bolesti i ulceroznog kolitisa nađena je značajna razlika u aritmetičkim sredinama ukupnih IMPACT-III (HR) rezultata ($P=0,019$). Hospitalizirani zbog relapsa, kortikosteroidi ili azatioprin u dosadašnjoj terapiji su povezani sa značajno nižim IMPACT-III (HR) rezultatima ($P<0,001$; $P=0,047$; $P=0,008$). Negativne promjene faktora Zabrinutost za stolicu povećavaju šansu porasta razine medikamentoznog liječenja ($OR=5,3$; $95\% CI=1,2-24,2$).

Zaključak: IMPACT-III (HR) i SHS su pouzdani i valjani instrumenti procjene HRQOL-a u djece s IBD-om, a skala IMPACT-III (HR) ima prediktivnu vrijednost budućeg kliničkog ishoda. Kvaliteta života oboljele djece i adolescenata zavisna je o stupnju aktivnosti bolesti. Spoznaje iz provedenog istraživanja upućuju da mjere prevencije relapsa i održavanje remisije mogu omogućiti oboljelima jednaku kvalitetu života kao u vršnjaka.

Ključne riječi: upalna bolest crijeva, Crohnova bolest, ulcerozni kolitis, djeca, kvaliteta života ovisna o zdravlju, psihometrijska validacija, posrednička izvješća.

9. ABSTRACT

Background: With dramatic increase in incidence, life-long and remitting course, debilitating symptoms, increased risk of surgery and treatment complications, Inflammatory bowel diseases (IBD) pose a growing medical and epidemiological problem. Health-related quality of life (HRQOL) has emerged as informative mean of assessing the impact of the disease burden on health as well as determining the efficacy of medical care.

Objectives: To assess the reliability and validity of culturally adapted pediatric disease-specific HRQOL instruments, to compare HRQOL results of children suffering from IBD with results of healthy peers, to investigate accordance of self-report and proxy reports, to disclose disease-specific variables which greatly influence patients' HRQOL and to report the prognostic validity of disease-specific HRQOL questionnaires.

Materials and methods: In a multicentric study, 104 children with IBD and 89 parents participated. HRQOL was assessed by generic (PedsQL™) and disease-specific (IMPACT-III (HR) and SHS) questionnaires that were previously cross-culturally adapted for use in Croatia. Factor analysis was used to determine optimal domain structure of IMPACT-III (HR), analysis of Cronbach's alpha coefficients to test internal reliability, ANOVA and Kruskal-Wallis to assess discriminant validity, correlation with PedsQL™ using Pearson coefficients to assess concurrent validity. MCID scores were calculated for each IMPACT-III (HR) scale using the standard error of means. Accordance of self-reports and proxy reports was analysed by interclass correlation coefficients. Binary logistic models were implemented for the prognostic validity analysis.

Results: Cronbach's alpha for the IMPACT-III (HR) total score was 0.92. The most robust factor solution was a 5-domain structure: Symptoms, Concerns, Socializing, Body Image, and Worry about Stool, all of which demonstrated good internal reliability ($\alpha=0.60-0.89$), but two items were dropped to achieve this. Discriminant validity was demonstrated by significant differences ($P < 0.001$) in mean IMPACT-III (HR) scores between quiescent and mild or moderate-severe disease activity groups for total (148 vs. 139 or 125) and following factor scores: Symptoms (84 vs. 71 or 61), Socializing (91 vs. 83 or 76), and Worry about Stool (significant only between quiescent and moderate-severe groups, 90 vs. 62, respectively). For SHS, significant difference in domain scores between disease activity groups was confirmed for Symptoms ($P=0.022$) and Functioning ($P=0.003$). Concurrent validity of IMPACT-III (HR) or SHS showed significant correlation, which was strongest when similar domains were compared. Responsiveness to change was showed for following SHS scales: Symptoms ($P=0.032$), Functioning ($P=0.008$), and Worries ($P=0.021$). Standard errors of measurement, which represent the MCID for each scale, were ranging between 4.9-11.4. Patients in remission had comparable HRQOL scores to healthy peers, with significantly higher scores in emotional functioning ($P<0.01$). When compared to healthy peers, patients with active disease had significantly worse PedsQL™ scores for Physical Health ($P<0.05$), Social ($P<0.05$), and School Functioning ($P<0.0001$). In comparison of self and proxy reports, accordance was moderate to good ($ICC=0.581-0.779$). Mean total IMPACT-III (HR) scores significantly differed between Crohn's disease and ulcerative colitis ($P=0.019$). Hospitalisations for relapse, previous use of corticosteroids or azathioprine were correlated with significantly lower HRQOL scores, $P<0.001$, $P=0.047$, $P=0.008$, respectively. Drop in HRQOL results of Worry About Stool domain of IMPACT-III

(HR) predicted escalation of medicamentous therapy in next 6-12 months (OR=5.3; 95% CI=1.2-24.2).

Conclusion: IMPACT-III (HR) and SHS appear to be useful tool to measure health-related quality of life in Croatian children with Crohn's disease and ulcerative colitis. It seems that induction and maintenance of remission in patients with IBD may provide HRQOL comparable to the healthy peers.

Key words: inflammatory bowel disease, Crohn's disease, ulcerose colitis, children, health-related quality of life, psychometric validation, proxy reports

10. LITERATURA

1. Constitution of the World Health Organization. World Health Organization Handbook of basic documents. 5. izdanje. Geneva: Palais des Nations 1952.
2. Wilson IB, Cleary PD. Linking clinical variables with health-related quality of life. A conceptual model of patient outcomes. JAMA 1995;273:59-65.
3. Leidy NK. Functional status and the forward progress of merry-go-rounds: toward a coherent analytical framework. Nurs Res 1994;43:196-202.
4. Jakšić Ž, Kovačić L. Socijalna medicina. 1. izd. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.
5. Flanagan J. A research approach to improving our quality of life. Am Psychol 1978;33:138-47.
6. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. N Engl J Med 1996;334:835-40.
7. Ferry GD. Quality of life in inflammatory bowel disease: background and definitions. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999;28:S15-8.
8. Otley A. Measurement of quality of life in pediatric inflammatory disease. U: Mamula P, Markowitz JE, Baldassano RN, ur. Pediatric inflammatory bowel disease. 1. izdanje. New York: Springer; 2008. str. 565-80.
9. Forrest CB, Riley AW. Childhood origins of adult health: a basis for life-course health policy. Health Aff (Millwood) 2004;23:155-64.
10. Otley A, Smith C, Nicholas D, et al. The IMPACT questionnaire: a valid measure of health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2002;35:557-63.

11. Ogden CA, Abbott J, Aggett P, Derkx BH, Maity S, Thomas AG. Pilot evaluation of an instrument to measure quality of life in British children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:117-20.
12. Turunen P, Kolho KL, Auvinen A, Iltanen S, Huhtala H, Ashorn M. Incidence of inflammatory bowel disease in Finnish children, 1987-2003. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:677-83.
13. Ingerski LM, Modi AC, Hood KK, et al. Health-related quality of life across pediatric chronic conditions. *J Pediatr* 2010;156:639-44.
14. Guidance for industry. Patient-reported outcome measures: use in medical product development to support labeling claims.: Food and Drug Administration; 2006; Web: <http://www.fda.gov/cder/guidance/5460dft.pdf>.
15. Gray WN, Denson LA, Baldassano RN, Hommel KA. Disease activity, behavioral dysfunction, and health-related quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1581-6.
16. Guyatt GH, Juniper EF, Griffith LE, Feeny DH, Ferrie PJ. Children and adult perceptions of childhood asthma. *Pediatrics* 1997;99:165-8.
17. Blank C, Switzer GE. The use of questionnaires in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Gastroenterol Rep* 2006;8:244-7.
18. Arpinelli F, Bamfi F. The FDA guidance for industry on PROs: the point of view of a pharmaceutical company. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:85.
19. Quittner AL, Modi A, Cruz I. Systematic review of health-related quality of life measures for children with respiratory conditions. *Paediatr Respir Rev* 2008;9:220-32.
20. Loonen HJ, Derkx BH, Otley AR. Measuring health-related quality of life of pediatric patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:523-6.

21. Patrick DL, Deyo RA. Generic and disease-specific measures in assessing health status and quality of life. *Med Care* 1989;27:S217-32.
22. Griffiths AM, Otley AR, Hyams J, et al. A review of activity indices and end points for clinical trials in children with Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:185-96.
23. Loonen HJ, Grootenhuys MA, Last BF, Koopman HM, Derkx HH. Quality of life in paediatric inflammatory bowel disease measured by a generic and a disease-specific questionnaire. *Acta Paediatr* 2002;91:348-54.
24. Buller H. Assessment of quality of life in the younger child: the use of an animated computer program. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S53-5.
25. Tarride JE, Burke N, Bischof M, et al. A review of health utilities across conditions common in paediatric and adult populations. *Health Qual Life Outcomes* 2010;8:12.
26. Glise H, Wiklund I. Health-related quality of life and gastrointestinal disease. *J Gastroenterol Hepatol* 2002;17 Suppl:S72-84.
27. Gandek B, Ware JE, Jr., Aaronson NK, et al. Tests of data quality, scaling assumptions, and reliability of the SF-36 in eleven countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *J Clin Epidemiol* 1998;51:1149-58.
28. Nunnally JC, Bernstein IH. *Psychometric Theory*. New York: McGraw Hill; 1994.
29. Streiner DL. Starting at the beginning: an introduction to coefficient alpha and internal consistency. *J Pers Assess* 2003;80:99-103.
30. Tavakol MD, R. Making sense of Cronbach's alpha. *International Journal of Medical Education* 2011;2:53-55.

31. Loonen HJ DB, Last BF. Development and validation of a disease specific quality of life instrument for paediatric inflammatory bowel disease: the Dutch modified questionnaire. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;31:S158.
32. Juniper EF, Guyatt GH, Willan A, Griffith LE. Determining a minimal important change in a disease-specific Quality of Life Questionnaire. *J Clin Epidemiol* 1994;47:81-7.
33. Jaeschke R, Singer J, Guyatt GH. Measurement of health status. Ascertaining the minimal clinically important difference. *Control Clin Trials* 1989;10:407-15.
34. Guyatt GH, Osoba D, Wu AW, Wyrwich KW, Norman GR. Methods to explain the clinical significance of health status measures. *Mayo Clin Proc* 2002;77:371-83.
35. Beaton DE, Boers M, Wells GA. Many faces of the minimal clinically important difference (MCID): a literature review and directions for future research. *Curr Opin Rheumatol* 2002;14:109-14.
36. Lydick E, Epstein RS. Interpretation of quality of life changes. *Qual Life Res* 1993;2:221-6.
37. Jacobson NS, Roberts LJ, Berns SB, McGlinchey JB. Methods for defining and determining the clinical significance of treatment effects: description, application, and alternatives. *J Consult Clin Psychol* 1999;67:300-7.
38. Wyrwich KW, Tierney WM, Wolinsky FD. Further evidence supporting an SEM-based criterion for identifying meaningful intra-individual changes in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 1999;52:861-73.
39. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine (Phila Pa 1976)* 2000;25:3186-91.

40. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: literature review and proposed guidelines. *J Clin Epidemiol* 1993;46:1417-32.
41. Day AS, Whitten KE, Sidler M, Lemberg DA. Systematic review: nutritional therapy in paediatric Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2008;27:293-307.
42. Kugathasan S, Judd RH, Hoffmann RG, et al. Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin: a statewide population-based study. *J Pediatr* 2003;143:525-31.
43. Carvalho RS, Abadom V, Dilworth HP, Thompson R, Oliva-Hemker M, Cuffari C. Indeterminate colitis: a significant subgroup of pediatric IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:258-62.
44. Barton JR, Gillon S, Ferguson A. Incidence of inflammatory bowel disease in Scottish children between 1968 and 1983; marginal fall in ulcerative colitis, three-fold rise in Crohn's disease. *Gut* 1989;30:618-22.
45. Askling J, Grahnquist L, Ekblom A, Finkel Y. Incidence of paediatric Crohn's disease in Stockholm, Sweden. *Lancet* 1999;354:1179.
46. Armitage E, Drummond HE, Wilson DC, Ghosh S. Increasing incidence of both juvenile-onset Crohn's disease and ulcerative colitis in Scotland. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001;13:1439-47.
47. Pozler O, Maly J, Bonova O, et al. Incidence of Crohn disease in the Czech Republic in the years 1990 to 2001 and assessment of pediatric population with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2006;42:186-9.
48. Rufo PA, Bousvaros A. Challenges and progress in pediatric inflammatory bowel disease. *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:406-12.

49. Koot HM, Bouman NH. Potential uses for quality-of-life measures in childhood inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S56-61.
50. Markowitz J, Grancher K, Mandel F, Daum F. Immunosuppressive therapy in pediatric inflammatory bowel disease: results of a survey of the North American Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Subcommittee on Immunosuppressive Use of the Pediatric IBD Collaborative Research Forum. *Am J Gastroenterol* 1993;88:44-8.
51. Gupta N, Cohen SA, Bostrom AG, et al. Risk factors for initial surgery in pediatric patients with Crohn's disease. *Gastroenterology* 2006;130:1069-77.
52. Engstrom I. Mental health and psychological functioning in children and adolescents with inflammatory bowel disease: a comparison with children having other chronic illnesses and with healthy children. *J Child Psychol Psychiatry* 1992;33:563-82.
53. De Boer M, Grootenhuis M, Derkx B, Last B. Health-related quality of life and psychosocial functioning of adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:400-6.
54. Mackner LM, Sisson DP, Crandall WV. Review: psychosocial issues in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Psychol* 2004;29:243-57.
55. Moody G, Eaden JA, Mayberry JF. Social implications of childhood Crohn's disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S43-5.
56. Nicholas DB, Otley A, Smith C, Avolio J, Munk M, Griffiths AM. Challenges and strategies of children and adolescents with inflammatory bowel disease: a qualitative examination. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:28.
57. Day AS, Whitten KE, Bohane TD. Childhood inflammatory bowel disease: parental concerns and expectations. *World J Gastroenterol* 2005;11:1028-31.

58. Akobeng AK, Miller V, Firth D, Suresh-Babu MV, Mir P, Thomas AG. Quality of life of parents and siblings of children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S40-2.
59. Casellas F, Lopez-Vivancos J, Casado A, Malagelada JR. Factors affecting health related quality of life of patients with inflammatory bowel disease. *Qual Life Res* 2002;11:775-81.
60. Drossman DA. Measuring quality of life in inflammatory bowel disease. *Pharmacoeconomics* 1994;6:578-80.
61. Otley A. Measurement of quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. U: Mamula P MJaBR, ur. *Pediatric inflammatory bowel disease*. 1st izdanje. New York: Springer; 2008. str. 565-80.
62. Pallis AG, Mouzas IA, Vlachonikolis IG. The inflammatory bowel disease questionnaire: a review of its national validation studies. *Inflamm Bowel Dis* 2004;10:261-9.
63. Burbach DJ, Peterson L. Children's concepts of physical illness: a review and critique of the cognitive-developmental literature. *Health Psychol* 1986;5:307-25.
64. Pal DK. Quality of life assessment in children: a review of conceptual and methodological issues in multidimensional health status measures. *J Epidemiol Community Health* 1996;50:391-6.
65. Connolly MA, Johnson JA. Measuring quality of life in paediatric patients. *Pharmacoeconomics* 1999;16:605-25.
66. Juniper EF. Quality of life in adults and children with asthma and rhinitis. *Allergy* 1997;52:971-7.
67. Eiser C, Morse R. Quality-of-life measures in chronic diseases of childhood. *Health Technol Assess* 2001;5:1-157.

68. Varni JW, Seid M, Rode CA. The PedsQL: measurement model for the pediatric quality of life inventory. *Med Care* 1999;37:126-39.
69. Keren R, Pati S, Feudtner C. The generation gap: differences between children and adults pertinent to economic evaluations of health interventions. *Pharmacoeconomics* 2004;22:71-81.
70. Pantell RH, Lewis CC. Measuring the impact of medical care on children. *J Chronic Dis* 1987;40 Suppl 1:99S-115S.
71. Verrips GH, Vogels AG, den Ouden AL, Paneth N, Verloove-Vanhorick SP. Measuring health-related quality of life in adolescents: agreement between raters and between methods of administration. *Child Care Health Dev* 2000;26:457-69.
72. Guyatt G, Mitchell A, Irvine EJ, et al. A new measure of health status for clinical trials in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 1989;96:804-10.
73. Eiser C. Children's quality of life measures. *Arch Dis Child* 1997;77:350-4.
74. Wallander JL, Schmitt M, Koot HM. Quality of life measurement in children and adolescents: issues, instruments, and applications. *J Clin Psychol* 2001;57:571-85.
75. Griffiths AM, Nicholas D, Smith C, et al. Development of a quality-of-life index for pediatric inflammatory bowel disease: dealing with differences related to age and IBD type. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999;28:S46-52.
76. Loonen HJ, Grootenhuis MA, Last BF, de Haan RJ, Bouquet J, Derkx BH. Measuring quality of life in children with inflammatory bowel disease: the impact-II (NL). *Qual Life Res* 2002;11:47-56.
77. Richardson G, Griffiths AM, Miller V, Thomas AG. Quality of life in inflammatory bowel disease: a cross-cultural comparison of English and Canadian children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;32:573-8.

78. van Laerhoven H, van der Zaag-Loonen HJ, Derkx BH. A comparison of Likert scale and visual analogue scales as response options in children's questionnaires. *Acta Paediatr* 2004;93:830-5.
79. Perrin JM, Kuhlthau K, Chughtai A, et al. Measuring quality of life in pediatric patients with inflammatory bowel disease: psychometric and clinical characteristics. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2008;46:164-71.
80. Ogden CA, Akobeng AK, Abbott J, Aggett P, Sood MR, Thomas AG. Validation of an instrument to measure quality of life in British children with inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:280-6.
81. Upton P, Eiser C, Cheung I, et al. Measurement properties of the UK-English version of the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) generic core scales. *Health Qual Life Outcomes* 2005;3:22.
82. Youssef NN, Langseder AL, Verga BJ, Mones RL, Rosh JR. Chronic childhood constipation is associated with impaired quality of life: a case-controlled study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:56-60.
83. Youssef NN, Murphy TG, Langseder AL, Rosh JR. Quality of life for children with functional abdominal pain: a comparison study of patients' and parents' perceptions. *Pediatrics* 2006;117:54-9.
84. Limbers CA, Neighbors K, Martz K, et al. Health-related quality of life in pediatric liver transplant recipients compared with other chronic disease groups. *Pediatr Transplant* 2011;15:245-53.
85. Kunz JH, Hommel KA, Greenley RN. Health-related quality of life of youth with inflammatory bowel disease: a comparison with published data using the PedsQL 4.0 generic core scales. *Inflamm Bowel Dis* 2010;16:939-46.

86. Marlais M, Fishman JR, Koglmeier J, Fell JM, Rawat DJ. Reduced quality of life in children with gastro-oesophageal reflux disease. *Acta Paediatr* 2010;99:418-21.
87. Marlais M, Fishman JR, Fell JM, Rawat DJ, Haddad MJ. Health-related quality of life in children with achalasia. *J Paediatr Child Health* 2011;47:18-21.
88. Marcus SB, Strople JA, Neighbors K, et al. Fatigue and health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:554-61.
89. Hutchings HA, Upton P, Cheung WY, et al. Adaptation of the Manchester-Minneapolis Quality of Life instrument for use in the UK population. *Arch Dis Child* 2007;92:855-60.
90. Jovic M V-PA, Baraban D, Grubic M, Brnovic I, Padelin P. Coping strategies and health-related quality of life in children and adolescents with type 1 diabetes. *Review of Psychology* 2009;16:29-36.
91. Hyams JS, Wilson DC, Thomas A, et al. Natalizumab therapy for moderate to severe Crohn disease in adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44:185-91.
92. Afzal NA, Van Der Zaag-Loonen HJ, Arnaud-Battandier F, et al. Improvement in quality of life of children with acute Crohn's disease does not parallel mucosal healing after treatment with exclusive enteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther* 2004;20:167-72.
93. Shepanski MA, Hurd LB, Culton K, Markowitz JE, Mamula P, Baldassano RN. Health-related quality of life improves in children and adolescents with inflammatory bowel disease after attending a camp sponsored by the Crohn's and Colitis Foundation of America. *Inflamm Bowel Dis* 2005;11:164-70.

94. Malik BA, Gibbons K, Spady D, Lees G, Otley A, Huynh HQ. Health-related quality of life in pediatric ulcerative colitis patients on conventional medical treatment compared to those after restorative proctocolectomy. *Int J Colorectal Dis* 2012.
95. Lowe W, Kenwright D, Wyeth J, Blair N. Crohn disease: effect on children's lifestyles. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;54:397-400.
96. Kilroy S, Nolan E, Sarma KM. Quality of life and level of anxiety in youths with inflammatory bowel disease in Ireland. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;53:275-9.
97. Herzer M, Denson LA, Baldassano RN, Hommel KA. Family functioning and health-related quality of life in adolescents with pediatric inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2011;23:95-100.
98. Herzer M, Denson LA, Baldassano RN, Hommel KA. Patient and parent psychosocial factors associated with health-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52:295-9.
99. Haapamaki J, Roine RP, Sintonen H, Kolho KL. Health-related quality of life in paediatric patients with inflammatory bowel disease related to disease activity. *J Paediatr Child Health* 2011;47:832-7.
100. Loonen HJ, Derkx BH, Koopman HM, Heymans HS. Are parents able to rate the symptoms and quality of life of their offspring with IBD? *Inflamm Bowel Dis* 2002;8:270-6.
101. Hutchings HA, Upton P, Cheung WY, et al. Development of a parent version of the Manchester-Minneapolis quality of life survey for use by parents and carers of UK children: MMQL-UK (PF). *Health Qual Life Outcomes* 2008;6:19.
102. Harjacek M, Ruperto N, Ostojic J, Bukovac LT. The Croatian version of the Childhood Health Assessment Questionnaire (CHAQ) and the Child Health Questionnaire (CHQ). *Clin Exp Rheumatol* 2001;19:S40-4.

103. Knez R, Franciskovic T, Samarin RM, Niksic M. Parental quality of life in the framework of paediatric chronic gastrointestinal disease. *Coll Antropol* 2011;35 Suppl 2:275-80.
104. Hjortswang H, Almer S, Strom M. The network: a strategy to describe the relationship between quality of life and disease activity. The case of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999;11:1099-104.
105. Stjernman H, Granno C, Jarnerot G, et al. Short health scale: a valid, reliable, and responsive instrument for subjective health assessment in Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis* 2008;14:47-52.
106. Hjortswang H, Jarnerot G, Curman B, et al. The Short Health Scale: a valid measure of subjective health in ulcerative colitis. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:1196-203.
107. Jelsness-Jorgensen LP, Bernklev T, Moum B. Quality of life in patients with inflammatory bowel disease: translation, validity, reliability and sensitivity to change of the Norwegian version of the short health scale (SHS). *Qual Life Res* 2012;21:1671-6.
108. McDermott E, Keegan D, Byrne K, Doherty GA, Mulcahy HE. The Short Health Scale: A valid and reliable measure of health related quality of life in English speaking inflammatory bowel disease patients. *J Crohns Colitis* 2012.
109. Field A. Exploratory factor analysis. U: Field A, ur. *Discovering Statistics Using SPSS*. 3rd edn. izdanje. Los Angeles: Sage; 2009. str. 655-85.
110. Inflammatory bowel disease in children and adolescents: recommendations for diagnosis--the Porto criteria. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:1-7.
111. Hyams JS, Ferry GD, Mandel FS, et al. Development and validation of a pediatric Crohn's disease activity index. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1991;12:439-47.

112. Turner D, Otley AR, Mack D, et al. Development, validation, and evaluation of a pediatric ulcerative colitis activity index: a prospective multicenter study. *Gastroenterology* 2007;133:423-32.
113. Hyams J, Markowitz J, Otley A, et al. Evaluation of the pediatric crohn disease activity index: a prospective multicenter experience. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2005;41:416-21.
114. Turner D, Walsh CM, Benchimol EI, et al. Severe paediatric ulcerative colitis: incidence, outcomes and optimal timing for second-line therapy. *Gut* 2008;57:331-8.
115. Satsangi J, Silverberg MS, Vermeire S, Colombel JF. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut* 2006;55:749-53.
116. Peyrin-Biroulet L. Is ileocaecal Crohn's disease L1 or L3 according to the Montreal classification? *Gut* 2008;57:427.
117. Otley AR, Griffiths AM, Hale S, et al. Health-related quality of life in the first year after a diagnosis of pediatric inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* 2006;12:684-91.
118. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Impaired health-related quality of life in children and adolescents with chronic conditions: a comparative analysis of 10 disease clusters and 33 disease categories/severities utilizing the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:43.
119. Landis JR KG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159-74.
120. Kolesaric V, Petz B. Statistički rječnik. II. izd: Naklada Slap; 2003.

121. Modi AC, Zeller MH. The IWQOL-Kids((c)): establishing minimal clinically important difference scores and test-retest reliability. *Int J Pediatr Obes* 2011;6:e94-6.
122. Crosby RD, Kolotkin RL, Williams GR. Defining clinically meaningful change in health-related quality of life. *J Clin Epidemiol* 2003;56:395-407.
123. Varni JW, Burwinkle TM, Seid M, Skarr D. The PedsQL 4.0 as a pediatric population health measure: feasibility, reliability, and validity. *Ambul Pediatr* 2003;3:329-41.
124. Mamula P. Pediatric inflammatory bowel disease. New York: Springer; 2012.
125. Mackner LM, Bickmeier RM, Crandall WV. Academic achievement, attendance, and school-related quality of life in pediatric inflammatory bowel disease. *J Dev Behav Pediatr* 2012;33:106-11.
126. Phipps S, Fairclough D, Mulhern RK. Avoidant coping in children with cancer. *J Pediatr Psychol* 1995;20:217-32.
127. Compas BE, Jaser SS, Dunn MJ, Rodriguez EM. Coping with chronic illness in childhood and adolescence. *Annu Rev Clin Psychol* 2012;8:455-80.
128. McCombie AM, Mulder RT, Gearry RB. How IBD patients cope with IBD: A systematic review. *J Crohns Colitis* 2013;7:89-106.
129. Riordan FA, Thomson AP, Sills JA, Hart CA. Who spots the spots? Diagnosis and treatment of early meningococcal disease in children. *BMJ* 1996;313:1255-6.
130. Varni JW, Limbers CA, Burwinkle TM. Parent proxy-report of their children's health-related quality of life: an analysis of 13,878 parents' reliability and validity across age subgroups using the PedsQL 4.0 Generic Core Scales. *Health Qual Life Outcomes* 2007;5:2.

131. Varni JW, Seid M, 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.
132. Cremeens J, Eiser C, Blades M. Factors influencing agreement between child self-report and parent proxy-reports on the Pediatric Quality of Life Inventory 4.0 (PedsQL) generic core scales. *Health Qual Life Outcomes* 2006;4:58.
133. Eiser C, Morse R. Can parents rate their child's health-related quality of life? Results of a systematic review. *Qual Life Res* 2001;10:347-57.
134. Upton P, Lawford J, Eiser C. Parent-child agreement across child health-related quality of life instruments: a review of the literature. *Qual Life Res* 2008;17:895-913.
135. Levi RB, Drotar D. Health-related quality of life in childhood cancer: discrepancy in parent-child reports. *Int J Cancer Suppl* 1999;12:58-64.
136. Ennett ST, DeVellis BM, Earp JA, Kredich D, Warren RW, Wilhelm CL. Disease experience and psychosocial adjustment in children with juvenile rheumatoid arthritis: children's versus mothers' reports. *J Pediatr Psychol* 1991;16:557-68.
137. Horvath G, Farkas K, Hollosi R, et al. Is there any association between impaired health-related quality of life and non-adherence to medical therapy in inflammatory bowel disease? *Scand J Gastroenterol* 2012;47:1298-303.
138. Lichtenstein GR, Cohen R, Yamashita B, Diamond RH. Quality of life after proctocolectomy with ileoanal anastomosis for patients with ulcerative colitis. *J Clin Gastroenterol* 2006;40:669-77.
139. Oldenburg B, Hommes D. Biological therapies in inflammatory bowel disease: top-down or bottom-up? *Curr Opin Gastroenterol* 2007;23:395-9.

140. Hamalainen A, Sipponen T, Kolho KL. Infliximab in pediatric inflammatory bowel disease rapidly decreases fecal calprotectin levels. *World J Gastroenterol* 2011;17:5166-71.
141. Sylvester FA, Turner D, Draghi A, 2nd, et al. Fecal osteoprotegerin may guide the introduction of second-line therapy in hospitalized children with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis* 2011;17:1726-30.
142. Sincic BM, Vucelic B, Persic M, et al. Incidence of inflammatory bowel disease in Primorsko-goranska County, Croatia, 2000-2004: A prospective population-based study. *Scand J Gastroenterol* 2006;41:437-44.

11. PRILOZI

Prilog 1: Obrazac istraživanja

Prilog 2: PCDAI

Prilog 3: PUCAI

Prilog 4: IMPACT-III (HR), verzija za dječake

Prilog 5: IMPACT-III (HR), verzija za djevojčice

Prilog 6: PedsQL™, izvješće djeteta

Prilog 7: PedsQL™, izvješće roditelja o djetetu

Prilog 8: PedsQL™, izvješće tinejdžera

Prilog 9: PedsQL™, izvješće roditelja o tinejdžeru

Prilog 10: SHS upitnik

Kvaliteta života oboljelih od upalne bolesti crijeva										HRIBDQL			
DJECA/ADOLESCENTI			Ustanova:										
			Ime liječnika:										
Molim ispuniti priložene bijele kućice, a odgovarajuće označiti križićem ☒. Samo bijele, prazne kućice se ispunjavaju.													
Identifikacijski broj					Datum rođenja			__ / __ / ____		Spol		M	ž
Obiteljska anamneza pozitivna na IBD (samo prvo koljeno)					DA	NE	Nepoznato	Ako da, tko?					
Početak simptoma (mjesec/godina)			__ / ____		Dijagnoza postavljena (mjesec/godina)			__ / ____					
Tip:	Crohn (CD)		Ulcerozni kolitis (UC)				Nedeterminirani kolitis (NC)						
Redoslijed procjene			1.			2.			3.				
Datum procjene (dd/mm/yy)			__ / __ / __			__ / __ / __			__ / __ / __				
Tjelesna masa (kg) z													
Tjelesna visina (cm) z													
Opseg bolesti (upisati šifru ovisno o tipu IBD-a)													
ŠIFRE: CD: (1) Ilealna, (2) Ileocekalna, (3) Kolonična, (4) Ileokolonična, (5) Jejunoileitis. UC/NC: (1) Proktitis, (2) Lijevostrani, (3) Pankolitis, (4) Pouch													
Zahvaćenost gornjeg probavnog trakta (usta-Treitz)			DA	NE	Nepoznato	DA	NE	Nepoznato	DA	NE	Nepoznato		
TRENTNA TERAPIJA ZABILJEŽITI KRIŽIČEM ODGOVARAJUĆU BIJELU KUĆICU, OSTALE OSTAVITI PRAZNE!													
Enteralna prehrana													
Kortikosteroidi													
5-ASA													
Azatioprin													
Metotreksat													
Ciklosporin													
Biološka terapija (anti-TNFα)													
DOSADAŠNJA TERAPIJA ZABILJEŽITI KRIŽIČEM ODGOVARAJUĆU BIJELU KUĆICU, OSTALE OSTAVITI PRAZNE!													
Enteralna prehrana													
Kortikosteroidi													
5-ASA													
Azatioprin													
Metotreksat													
Ciklosporin													
Biološka terapija (anti-TNFα)													
Resekcijska kirurška terapija													
Neresekcijska kirurška terapija													
Proktokolektomija													
1. Abdominalna bol OZNAČITI SAMO JEDNU ODGOVARAJUĆU KUĆICU U POJEDINOJ PROCJENI													
Nema boli													
Umjerena – može se ignorirati													
Izrazita – ne može se ignorirati													
2. Palpatorni nalaz abdomena OZNAČITI SAMO JEDNU ODGOVARAJUĆU KUĆICU U POJEDINOJ PROCJENI													
Bezbolan bez rezistencija													
Bolan ili rezistencija bez bolnosti													
Bolan, defans, izrazita rezistencija													

3. Konzistencija stolice													OZNAČITI SAMO JEDNU ODGOVARAJUĆU KUĆICU U POJEDINOJ PROCJENI																													
Formirana																																										
Kašasta																																										
Tekuća																																										
4. Učestalost stolica													OZNAČITI SAMO JEDNU ODGOVARAJUĆU KUĆICU U POJEDINOJ PROCJENI																													
0-2																																										
3-5																																										
6-8																																										
>8																																										
5. Krv u stolici													OZNAČITI SAMO JEDNU ODGOVARAJUĆU KUĆICU U POJEDINOJ PROCJENI																													
Nema																																										
Samo malo krvi u <50% stolica																																										
Malo krvi u većini stolica																																										
Puno krvi (>50% volum. stolice)																																										
6. Noćne stolice																																										
													DA			NE						DA			NE																	
7. Tjelesna, svakodnevna aktivnost													OZNAČITI SAMO JEDNU ODGOVARAJUĆU KUĆICU U POJEDINOJ PROCJENI																													
Nema ograničenja																																										
Povremeno ograničenje (npr. ide u školu, ali ne na tjelesni)																																										
Izraženo/učestalo ograničenje (npr. ne ide u školu)																																										
8. Tjelesna težina													OZNAČITI SAMO JEDNU ODGOVARAJUĆU KUĆICU U POJEDINOJ PROCJENI																													
Porast ili voljni gubitak na težini																																										
Nevoljni zastoj u težini, gubitak 1-9%																																										
Gubitak ≥10%																																										
9. Perianalna bolest													OZNAČITI SAMO JEDNU ODGOVARAJUĆU KUĆICU U POJEDINOJ PROCJENI																													
Nema																																										
1-2 bezbolne fistule, oskudna drenaža																																										
Aktivna fistula, drenaža, bolnost, apsces																																										
10. Ekstraintestinalni simptomi													ZABILJEŽITI KRIŽIČEM ODGOVARAJUĆE BIJELE KUĆICE U POJEDINOJ PROCJENI																													
Febrilitet (≥38,5°C) u 3 dana/zadnji tj.																																										
Artritis																																										
Uveitis																																										
Erythema nodosum																																										
Pyoderma gangrenosum																																										
Tanner (pubarhe/telarhe)													___ / ___																													
Stoma																																										
													DA			NE						DA			NE																	
Broj hospitalizacija zbog pogoršanja u zadnjih 6 mj.																																										
													0			1			2-3			4-5			≥6			0			1			2-3			4-5			≥6		
Hematokrit L/L																																										
TRB x10⁹/L																																										
CRP mg/L																																										
SE mm/h																																										
Albumin g/L																																										
NE ISPUNJAVATI	PCDAI/PUCAI																																									
	IMPACT																																									
	PedsQL/djetetov																																									
	PedsQL/posrednički																																									
	SHS																																									

PCDAI score (Pediatric Crohn Disease Activity Index) Indeks aktivnosti Crohnove bolesti

Abdominalne kolike:

- | | |
|---|----|
| - bezbolan | 0 |
| - umjerena bolnost (ne utiče na aktivnosti) | 5 |
| - izrazita bolnost (dugotrajna ili noćna) | 10 |

Stolica:

- | | |
|---|----|
| - do 1 dnevno, normalne do mekše konzistencije, bez primjesa krvi i sluzi | 0 |
| - do 2 mekše s malo krvi ili 2-5 tekućih bez krvi | 5 |
| - puno krvi, 6 ili više tekućih, noćni proljevi | 10 |

Opće stanje:

- | | |
|--|----|
| - dobro se osjeća, uobičajena aktivnost | 0 |
| - povremene teškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti | 5 |
| - učestala ograničenja uobičajenih aktivnosti | 10 |

Hematokrit:

svi mlađi od 10 godina	djevojčice 11-19 g	dječaci 11-14 g	dječaci 15-19 g
≥ 33 0	≥ 34 0	≥ 35 0	≥ 37 0
28-32 5	29-33 5	30-34 5	32-36 5
< 28 10	< 29 10	< 30 10	< 32 10

SE:

- | | |
|---------------|----|
| - manja od 20 | 0 |
| - 20-50 | 5 |
| - veća od 50 | 10 |

Albumin u serumu (g/l):

- | | |
|---------|----|
| - ≥ 35 | 0 |
| - 31-34 | 5 |
| - ≤ 30 | 10 |

Visina kod postavljanja dijagnoze:

- | | |
|-------------------------------------|----|
| - manjak 1 centilnog razreda | 0 |
| - manjak 1 do 2 centilna razreda | 5 |
| - manjak više od 2 centilna razreda | 10 |

Visina tijekom praćenja:

- | | |
|-------------|----|
| do - 1 SD | 0 |
| -1 do -2 SD | 5 |
| ispod -2 SD | 10 |

Težina:

- | | |
|---------------------------------------|----|
| - porast ili voljan gubitak na težini | 0 |
| - nevoljan gubitak težine | 5 |
| - gubitak na težini od 10% i veći | 10 |

Palpatorni nalaz abdomena:

- | | |
|--|----|
| - bezbolan, bez rezistencija | 0 |
| - bolan, ili rezistencija bez bolnosti | 5 |
| - bolan, defans, izrazita rezistencija | 10 |

Perirektalna bolest:

- | | |
|---|----|
| - nema je | 0 |
| - 1 do 2 bezbolne fistule, oskudna drenaža | 5 |
| - aktivna fistula, drenaža, bolnost, apsces | 10 |

Ekstraintestinalne manifestacije (tjelesna temp. ≥ 38.5 kroz 3 dana tijekom proteklog tjedna, artritis, uveitis, erythema nodosum, pyoderma gangrenosum)

- | | |
|--------------|----|
| - niti jedna | 0 |
| - jedna | 5 |
| - 2 ili više | 10 |

PUCAI (pediatric ulcerative colitis activity index)

SIMPTOM	BODOVI
1. Bolovi u trbuhu	
Bez bolova	0
Bolovi koji se mogu tolerirati	5
Bolovi koji se ne mogu tolerirati	10
2. Rektalno krvarenje	
Nema krvarenja	0
Mala količina krvarenja, u <50% stolica	10
Mala količina krvarenja, u većini stolica	20
Veća količina krvarenja, u >50% stolica	30
3. Konzistencija stolice	
Formirana	0
Djelomično formirana	5
Neformirana	10
4. Broj stolica dnevno (24h)	
0-2	0
3-5	5
6-8	10
>8	15
5. Noćne stolice	
Ne	0
Da	10
6. Razina aktivnosti	
Bez ograničenja	0
Povremeno ograničenje	5
Značajno smanjena aktivnost	10
ZBROJ PUCAI (0-85)	

Napomene:

- simptomi se odnose na posljednja 2 dana
- ako se simptomi brzo mijenjaju (npr. tijekom intenzivne parenteralne terapije) procjenjuju se posljednja 24 sata
- za pacijente koji se čiste za kolonoskopiju, simptomi se procjenjuju kroz 2 dana pred početak čišćenja
- veća količina krvarenja pretpostavlja veću količinu krvarenja u većini stolica
- nekoliko oskudnih stolica u kraćem vremenskom periodu se broje kao jedna stolica
- povremeno ograničenje aktivnosti pretpostavlja da je bio moguć odlazak u školu, ali je smanjena aktivnost (npr. ne igra se za vrijeme pauze)
- značajno smanjena aktivnost pretpostavlja nemogućnost odlaska u školu

Identifikacijski broj _____ Datum _____

SHS

Molimo Vas odgovorite na pitanja tako da okomitom crticom označite ono mjesto na donjoj liniji za koje mislite da se najviše odnosi na Vas.

Odgovorite imajući u vidu kako ste se osjećali tijekom zadnjih tjedan dana.

1. Koliko su jaki simptomi koje osjećate zbog Vaše upalne bolesti crijeva?

nemam
simptome

☐-----☐ vrlo jaki simptomi

2. Da li problemi zbog Vaše upalne bolesti crijeva utječu na Vaše svakodnevne aktivnosti?

nimalo

☐-----☐ utječu vrlo jako

3. Koliko Vas jako zabrinjava Vaša upalna bolest crijeva?

nimalo

☐-----☐ stalno

4. Koliko se općenito dobro osjećate?

jako dobro

☐-----☐ užasno

ŽIVOTOPIS

Slaven Abdović rođen je 14. svibnja 1980. godine u Zenici, BiH, gdje je pohađao osnovnu školu te opću gimnaziju u sklopu Katoličkog školskog centra. Student je Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu od 1999. do 2005. godine, kada je i diplomirao. Tijekom dodiplomske medicinske edukacije nagrađen je Dekanovom nagradom za najboljeg studenta prve godine studije, Državnom stipendijom koju je primao od 2. godine studije te stipendijom tjednika Nacional "Top stipendija" kada je izabran za jednog od 25 najboljih studenata u Republici Hrvatskoj. Pripravnički staž odradio je od 2005. do 2006. godine u Kliničkoj bolnici "Sestre milosrdnice". U svibnju 2006. godine zapošljava se na Klinici za pedijatriju KBC Zagreb na mjesto znanstvenog novaka pri projektu prof. dr. sc. Nine Barišić, dr. med. na Odjelu neuropedijatrije. U prosincu 2006. godine prelazi na radno mjesto znanstvenog novaka kod prof. dr. sc. Sanje Kolaček, dr. med. u Referentnom centru za dječju gastroenterologiju i prehranu, Klinike za dječje bolesti Zagreb. Od 2009. do 2013. godine specijalizira pedijatriju za Kliniku za dječje bolesti Zagreb. U istom periodu dovršava poslijediplomski stručni studij "Zaštita majke i djeteta" pri Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu. Znanstveni poslijediplomski studij Biomedicina i zdravstvo na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu upisao je 2006. godine, a 24. prosinca 2010. godine na javnoj obrani prihvaćena je tema doktorske disertacije: "Kvaliteta života djece oboljele od upalnih bolesti crijeva: primjena specifičnih i generičkih upitnika" uz mentorstvo prof. dr. sc. Sanje Kolaček, dr. med.

Kao mladi istraživač sudjelovao je u projektima: „Celijakija u djece" voditeljice prof.dr.sc. Sanje Kolaček, dr. med. koji je financiralo Ministarstvo znanosti, obrazovanja i športa, i „PREVENTCD", voditeljice prof.dr.sc. Luise Mearin, dr. med., LUMC, Nizozemska, financiran u sklopu FP6 projekta Europske komisije.

Aktivno je sudjelovao na više kongresa, radionica i simpozija u zemlji i inozemstvu. Autor je i koautor više znanstvenih i stručnih radova.